

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR STRAHLENTHERAPIE  
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DURCHFÜHRBARKEIT UND ERGEBNISSE EINER  
RADIATIO/RADIOCHEMOTHERAPIE  
BEI ÄLTEREN PATIENTEN MIT KOPF-HALS-TUMOREN  
-EINE RETROSPEKTIVE MONOZENTRISCHE AUSWERTUNG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anna Ratzisberger

2015



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR STRAHLENTHERAPIE  
PROF. DR. MED. OLIVER KÖLBL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DURCHFÜHRBARKEIT UND ERGEBNISSE EINER  
RADIATIO/RADIOCHEMOTHERAPIE  
BEI ÄLTEREN PATIENTEN MIT KOPF-HALS-TUMOREN  
-EINE RETROSPEKTIVE MONOZENTRISCHE AUSWERTUNG

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Anna Ratzisberger

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Kölbl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung:	20.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Kopf-Hals-Tumore .....	9
1.1.1	Definition .....	9
1.1.2	Anatomie .....	9
1.1.3	Epidemiologie .....	12
1.1.4	Ätiologie.....	13
1.1.5	Klinik.....	14
1.1.6	Histopathologie .....	15
1.1.7	TNM-Klassifikation .....	15
1.1.8	Grading.....	16
1.1.9	Prognose .....	16
1.1.10	Therapie.....	16
1.1.10.1	Chirurgie .....	17
1.1.10.2	Radiatio .....	17
1.1.10.2.1	Adjuvante Radiatio .....	18
1.1.10.2.2	Primäre Radiatio .....	18
1.1.10.2.3	Fraktionierung.....	19
1.1.10.2.4	Konturierung .....	19
1.1.10.2.5	Immobilisation .....	19
1.1.10.2.6	Bestrahlungsplanung.....	19
1.1.10.2.6.1	3D-konformale Bestrahlung .....	19
1.1.10.2.6.2	IMRT .....	20
1.1.10.2.6.3	VMAT.....	20
1.1.10.3	Systemtherapie .....	21
1.1.10.4	Toxizität .....	21
1.2	Ältere Patienten .....	23
1.3	Zielsetzung der Arbeit .....	24
2	Patienten, Material und Methode .....	26

## Inhaltsverzeichnis

2.1	Patientenauswahl .....	26
2.2	Datenerfassung .....	26
2.3	Statistik .....	26
2.4	Modifikation der UICC-Stadien .....	27
2.5	Beurteilung der Toxizität.....	27
2.6	Erfassung der Überlebensdaten .....	27
3	Ergebnisse .....	29
3.1	Patientencharakteristik.....	29
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	29
3.1.2	Therapieansatz.....	29
3.2	Tumorcharakteristik.....	31
3.2.1	Tumorentitäten .....	31
3.2.2	Histologie .....	31
3.2.3	Grading.....	31
3.2.4	TNM-Klassifikation .....	32
3.2.4.1	T-Status .....	32
3.2.4.2	N-Status.....	32
3.2.4.3	M-Status .....	32
3.2.4.4	UICC-Stadien.....	33
3.2.5	Rezidive zu Therapiebeginn.....	33
3.3	Therapie .....	35
3.3.1	Operation.....	35
3.3.2	Radiotherapie .....	35
3.3.2.1	Technik .....	35
3.3.2.2	Dosis .....	36
3.3.2.2.1	Einzeldosis und Fraktionierung .....	36
3.3.2.2.2	Fraktionierung und Alter.....	37
3.3.2.2.3	Applizierte Gesamtdosis .....	37

## Inhaltsverzeichnis

3.3.2.3	Boost .....	38
3.3.2.4	Therapieunterbrechung .....	38
3.3.3	Systemtherapie .....	39
3.3.3.1	Substanzen .....	39
3.3.3.2	Dosis .....	39
3.3.3.3	Therapiemodifikation.....	40
3.3.4	Durchführbarkeit .....	40
3.3.5	Remission .....	41
3.3.6	Toxizität .....	41
3.3.6.1	Akuttoxizität .....	41
3.3.6.2	Spättoxizität .....	43
3.3.6.3	Karnofsky-Performance-Status.....	44
3.4	Überleben.....	45
3.4.1	Gesamtüberleben.....	45
3.4.2	Progressionsfreiheit bei kurativem Ansatz.....	50
4	Diskussion.....	54
4.1	Patientencharakteristik.....	54
4.1.1	Geschlechterverteilung.....	54
4.1.2	Therapieansatz.....	54
4.1.3	Rezidive zu Therapiebeginn.....	55
4.2	Tumorcharakteristik.....	56
4.2.1	Tumorentitäten .....	56
4.2.2	Histologie und Grading .....	56
4.2.3	TNM-Klassifikation & UICC-Stadien .....	57
4.3	Therapieergebnisse .....	58
4.3.1	Überleben und Progressionsfreiheit .....	58
4.3.2	Radiotherapie .....	59
4.3.2.1	Primäre und adjuvante Radiotherapie.....	59

## Inhaltsverzeichnis

4.3.2.2	Fraktionierung .....	62
4.3.2.3	IMRT .....	63
4.3.3	Simultane Chemotherapie .....	64
4.3.4	Antikörpertherapie .....	67
5	Zusammenfassung .....	68
6	Quellenverzeichnis .....	70
7	Tabellenverzeichnis .....	77
8	Abbildungsverzeichnis .....	78
9	Abkürzungsverzeichnis .....	79
10	Danksagung .....	80
11	Lebenslauf .....	81

# 1 Einleitung

## 1.1 Kopf-Hals-Tumore

### 1.1.1 Definition

Maligne Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich bilden ein sehr heterogenes Feld. Dies führt dazu, dass sehr unterschiedliche Auffassungen darüber vorliegen, Tumore welcher anatomischen Strukturen dazu gezählt werden. Oft werden Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen (=Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck SCCHN), sowie Tumoren anderer Histologien der genannten Lokalisationen zu dieser Gruppe gerechnet.<sup>1</sup> In anderen Fällen wird diese Gruppe durch Malignome der Schilddrüse und/oder der Speicheldrüsen erweitert.<sup>2</sup> Häufig werden in der Literatur die bezüglich ihrer Ätiologie ähnlichen Subgruppen der Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome gemeinsam mit den Larynxkarzinomen als Stellvertreter für Neubildungen im Kopf-Hals-Gebiet verwendet.<sup>3</sup>

### 1.1.2 Anatomie

Anatomisch betrachtet betreffen die Kopf-Hals-Tumore folgende Gebiete:

Die Mundhöhle erstreckt sich vom Lippenrot bis zum vorderen Gaumenbogen bzw. dem hinteren Drittel der Zunge. Sie umfasst die Lippen, die Wangenschleimhaut, die Alveolarfortsätze, das Trigonum retromolare, den harten und weichen Gaumen, die Zunge (ohne Zungengrund) und den Mundboden.<sup>4</sup>

Der Pharynx wird unterteilt in Naso-, Oro- und Hypopharynx. Der Nasopharynx beginnt anterior mit den Choanen und erstreckt sich über die obere Fläche des weichen Gaumens und die Schädelbasis bis auf das Level der freien Ränder des weichen Gaumens. Der Oropharynx erstreckt sich vom Zungengrund und den Valleculae, über die Tonsillen und die hinteren Gaumenbögen, bis zur Pharynxhinterwand. Beim Hypopharynx handelt es sich um die Postkrikoidgegend, den paarigen Sinus piriformis und die Gebiete zwischen dem Oberrand des Hyoids und dem Unterrand des Ringknorpels, sowie zwischen den Spitzen der beiden Sinus piriformes.<sup>4</sup>

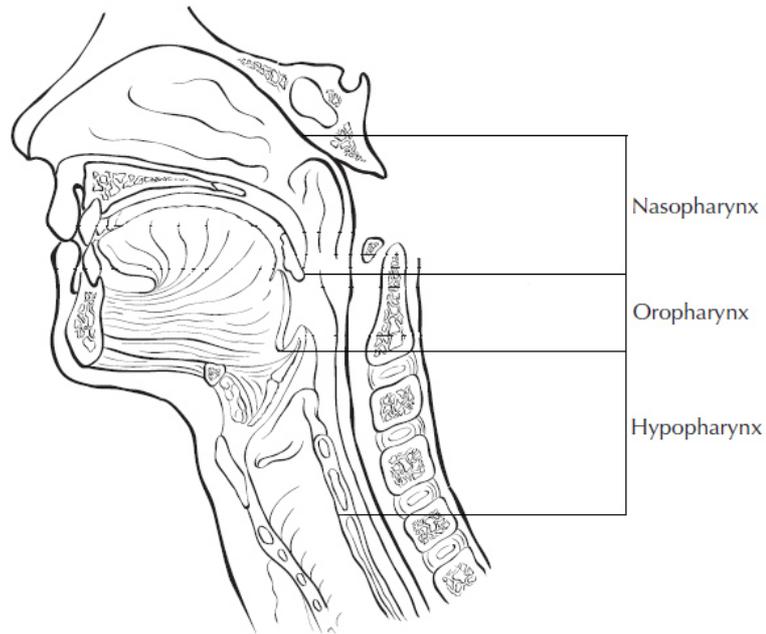


Abbildung 1: Einteilung des Pharynx, sagittaler Schnitt <sup>4</sup>

Der Larynx wird in die anatomischen Unterbezirke Supraglottis, Glottis und Subglottis gegliedert. Unter der Supraglottis versteht man die Epiglottis, die aryepiglottische Falte, die Aryknorpel und die falschen Stimmbänder. Die Glottis besteht aus den echten Stimmbändern mit der vorderen und hinteren Kommissur. Die Subglottis umfasst die darunter liegenden Strukturen bis zum Unterrand des Krikoids. <sup>4</sup>

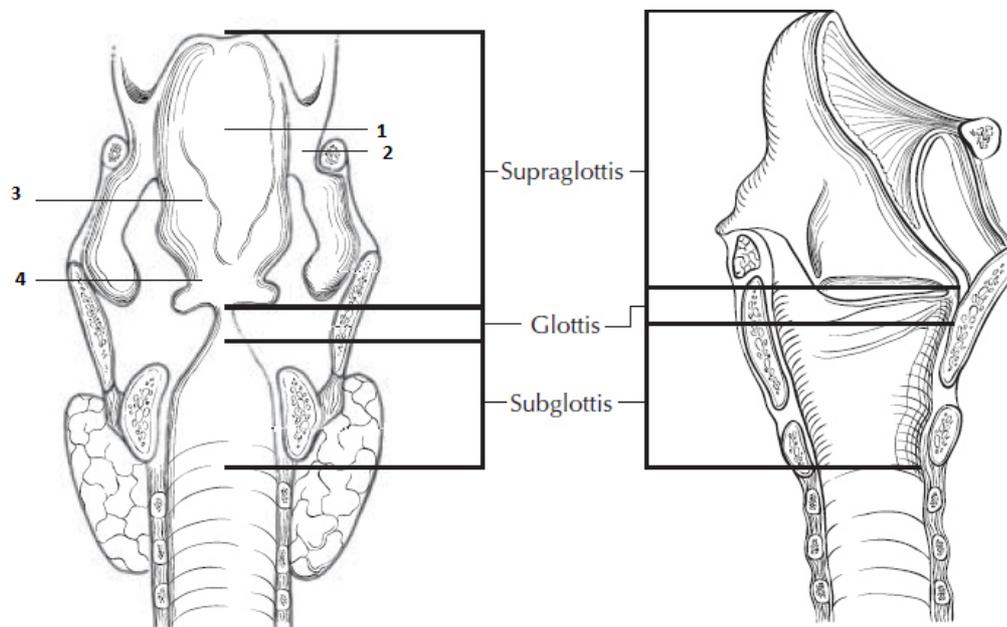
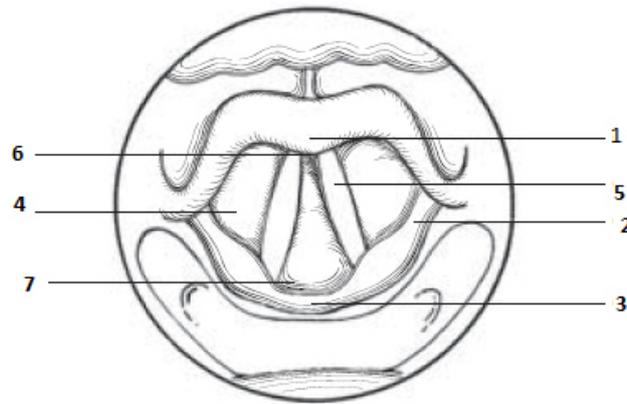


Abbildung 2: koronarer und sagittaler Schnitt durch den Larynx <sup>4</sup>

Supraglottis: 1 suprahyoidale Epiglottis, 2 aryepiglottische Falte, 3 infrahyoidale Epiglottis, 4 falsche Stimmbänder

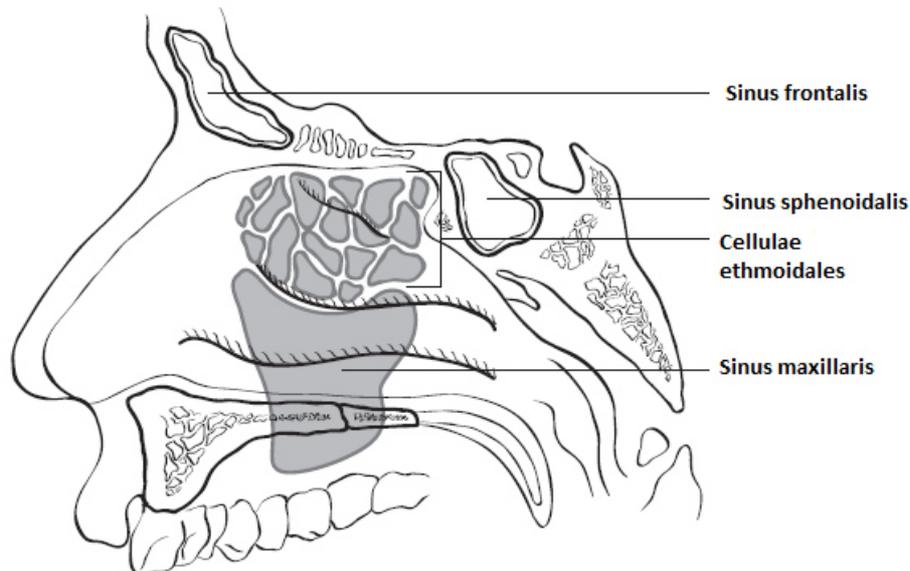


**Abbildung 3: Supraglottis und Glottis, horizontaler Schnitt, Blick von cranial<sup>4</sup>**

**Supraglottis: 1 suprahyoidale Epiglottis, 2 aryepiglottische Falte, 3 Aryknorpel, 4 falsche Stimmbänder**

**Glottis: 5 Stimmbänder, 6 vordere Kommissur, 7 hintere Kommissur**

Unter dem Bereich der Nasenhaupthöhle versteht man das Septum, den Nasenboden, die laterale Wand und das Vestibulum nasi. Zu den Nasennebenhöhlen zählen die Sinus maxillares, die Cellulae ethmoidales, der Sinus sphenoidalis und der Sinus frontalis. In den beiden letztgenannten treten nur selten Malignome auf. Die Nasennebenhöhlen sind jeweils durch ihre Wände begrenzt.<sup>4</sup>



**Abbildung 4: Nasennebenhöhlen, sagittaler Schnitt<sup>4</sup>**

Bei den Speicheldrüsen wird zwischen den großen und den kleinen Speicheldrüsen unterschieden. Bei den großen Speicheldrüsen handelt es sich um die Gll. parotis, submandibularis und sublingualis. Maligne Neubildungen der kleinen Speicheldrüsen werden jeweils zu der anatomischen Struktur in der sie auftreten gezählt.<sup>4</sup>

Die regionären Lymphknoten für alle beschriebenen Lokalisationen werden zumeist in folgende sechs Level eingeteilt:

Tabelle 1: Lymphknotenlevels<sup>4</sup>

Level	Lage
I	submentale (Ia) und submandibuläre (Ib) Lymphknoten
II	obere juguläre Gruppe
III	mittlere juguläre Gruppe
IV	untere juguläre Gruppe
V	hinteres Halsdreieck
VI	vorderes Halsdreieck

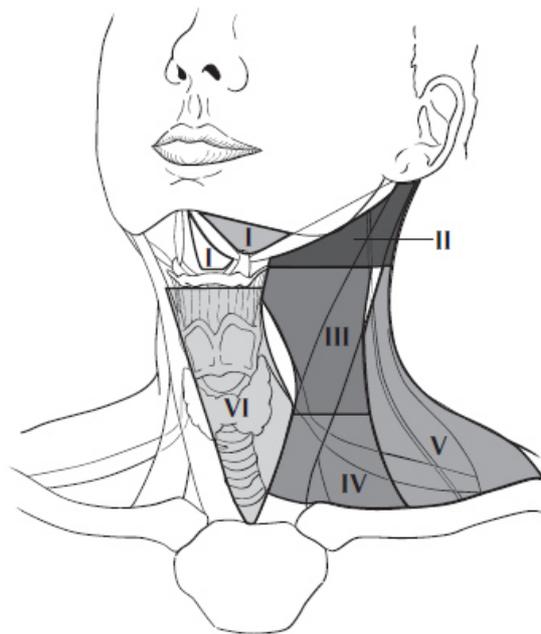


Abbildung 5: Lymphknotenlevels I - VI<sup>4</sup>

### 1.1.3 Epidemiologie

Bezüglich der Epidemiologie werden die anatomischen Untergruppen der Kopf-Hals-Tumore in der Literatur getrennt betrachtet. In Diagnostik- und Therapiestudien hingegen sind die Untergruppen überwiegend zusammengefasst dargestellt.

Das Robert-Koch-Institut veröffentlicht alle zwei Jahre gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland die Broschüre „Krebs in Deutschland“. Für die Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren werden die häufigsten Vertreter, nämlich Mundhöhle mit Pharynx und Larynx, bezüglich ihrer Epidemiologie in der deutschen Gesamtbevölkerung erläutert. Demnach sind Tumore der Mundhöhle und des Pharynx beim Mann im Jahr 2010

die sechsthäufigste Krebsart. Sie wurden bei 9.340 Männern diagnostiziert. Das entspricht 3,7% der Krebsneuerkrankungen. 3.816 Männer verstarben im Jahr 2010 an einem Tumor dieser Lokalisationen. Somit steht diese Tumorlokalisation an neunter Stelle bezüglich der Krebssterbefälle (3,2%). Bei den Frauen waren in 3.490 Fällen bösartige Neubildungen in Mundhöhle oder Rachen lokalisiert. Das entspricht 1,5% der Krebsdiagnosen. Beim weiblichen Geschlecht sind sie aber nur die fünfzehnthäufigste Krebsart und stehen lediglich an siebzehnter Stelle der Sterbefälle (1.204, <1%). Die rohe Erkrankungsrate der Mundhöhlen- und Rachentumoren ist beim männlichen Geschlecht dreimal höher als beim weiblichen (23,3/100.000 Männer und 8,4/100.000 Frauen im Jahr 2010). Der Median des Erkrankungsalters für Männer beträgt 61 Jahre. Bei den Frauen liegt er bei 65 Jahren. Betrachtet man die altersspezifischen Erkrankungsrate, so stellt man fest, dass diese in der siebten Lebensdekade die höchsten Werte erreichen und danach nur leicht abfallen.

Kehlkopftumore traten bei 3.230 Männern auf, 1.261 starben daran. Sie machen bezüglich der 2010 in Deutschland diagnostizierten bösartigen Neubildungen und der krebsbedingten Sterbefälle jeweils weniger als 1,5% aus. Bei Frauen wurden sie 460-mal festgestellt. Sie machen damit unter 1% der Krebsdiagnosen aus. 188 Frauen starben an Kehlkopftumoren. Die rohen Erkrankungsrate der Geschlechter verhalten sich ungefähr wie 8:1 (8,1/100.000 Männer und 1,1/100.000 Frauen). Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Männern 66, bei Frauen 63 Jahre. Die altersspezifische Erkrankungsrate verhält sich ähnlich wie bei den Mundhöhlen- und Rachentumoren. Der höchste Wert tritt bei Männern in der achten Lebensdekade auf. Beim weiblichen Geschlecht liegt er in der siebten Dekade.<sup>3</sup>

Zum Beispiel vom Tumorregister München liegen Zahlen von 2011 vor, wonach ca. 25% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren 70 Jahre und älter sind.<sup>5</sup> Diese Zahl wird auch von mehreren Studien bestätigt.<sup>6, 7</sup> Aus dem Jahr 2004 liegen Daten des Robert-Koch-Instituts vor, wonach bei der Prävalenz von Mundhöhlen- und Rachentumoren bei den Männern in der Altersgruppe zwischen 60 und 79 Jahren im Vergleich zu den Zahlen von 1990 der größte Zuwachs zu verzeichnen ist. Dies lässt sich unter anderem auf die demographischen Veränderungen unserer Zeit zurückführen.<sup>8</sup>

#### **1.1.4 Ätiologie**

In einer Studie der Universitätskliniken Heidelberg und Gießen waren 95% der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aktive Raucher oder hatten geraucht. In der Kontrollgruppe ohne Kopf-Hals-Tumor waren nur 70% mit Nikotin in der Anamnese. Das Risiko an einem Mundhöhlentumor zu erkranken ist je nach Anzahl der Zigaretten pro Tag um das Fünf- bis

15-fache erhöht. Das Risiko für Larynxkarzinome steigt auf das Acht- bis 30-fache. Bei gleichzeitigem regelmäßigem Alkoholgenuss wird ein synergistischer Zusammenhang beobachtet, wobei Alkohol als Promotor agiert.<sup>9,10,11,12</sup>

Andere krebserregende Stoffe sind zum Beispiel Zement, Holzstaub und Asbest. Diese findet man gehäuft in der Anamnese bei Larynxtumoren.<sup>3, 13, 14</sup>

Auch Viren sind ein Faktor in der Tumorgenese. So begünstigen Epstein-Barr Viren nachweislich die Entwicklung von Nasopharynx-Karzinomen.<sup>15</sup> Eine weitere karzinogene Virenart sind die Herpes-Simplex Viren. Sie werden mit dem Auftreten von Larynx-Karzinomen in Zusammenhang gebracht.<sup>16</sup> Insbesondere bei jüngeren Patienten stellt das Humane Papillom Virus einen wichtigen Risikofaktor für Oropharynxkarzinome dar.<sup>17</sup>

Mangelnde Mundhygiene und Entzündungen der Gingiva konnten in einer Studie häufiger bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden. Zahnarztbesuche wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe seltener wahrgenommen.<sup>18</sup>

Es wird über diätische Faktoren diskutiert, die im Zusammenhang mit der Krebsentwicklung stehen sollen. Bei Obst und Gemüse wird ein protektiver Effekt vermutet. Der Verzehr von rotem Fleisch hingegen könnte das Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren möglicherweise begünstigen.<sup>19</sup>

Auf dem Weg zur malignen Neubildung gibt es mehrere Präkanzerosen. Dies sind unter anderem Leuko- und Erythroplakien, Dysplasien und das Carcinoma in situ.<sup>22</sup>

### **1.1.5 Klinik**

Nicht nur bezüglich ihrer Anatomie und Ätiologie bilden Kopf-Hals-Tumore ein sehr heterogenes Feld. Auch die beobachteten Symptome bei bösartigen Neubildungen in dieser Region sind sehr unterschiedlich.

Malignome im Kopf-Hals-Bereich fallen häufig zunächst durch Schwellungen an entsprechender Lokalisation und geschwollene zervikale Lymphknoten auf.<sup>21</sup> Bei Tumoren in Regionen mit ausgeprägter lymphatischer Drainage, wie z.B. Hypopharynxkarzinomen, besteht dabei ein höheres Risiko für einen frühzeitig positiven N-Status.

Entsteht ein Tumor in der Mundhöhle, so kann zum Beispiel ein Fremdkörpergefühl bestehen, Ulzerationen können auftreten, Beeinträchtigungen beim Sprechen sind möglich oder es kommt zum Verlust von Zähnen.<sup>20</sup> Bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen sind bei weiterem

Fortschreiten der Erkrankung Symptome wie Halsschmerzen, Heiserkeit, Dysphagie und Trismus zu beobachten.<sup>22</sup> Larynxkarzinome treten ebenfalls häufig durch Heiserkeit in Erscheinung.<sup>25</sup> Nasopharynx-Karzinome können beispielsweise zu Paukenergüssen, Hörminderung, Tinnitus, Kopfschmerzen oder eingeschränkter Nasenatmung führen.<sup>23, 24</sup> Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen behindern möglicherweise ebenfalls die Nasenatmung. Sie führen außerdem zu Schwellungen, Epiphora und Epistaxis.<sup>26</sup> Speicheldrüsenkarzinome zeigen sich oft durch Schwellungen.<sup>2</sup>

### 1.1.6 Histopathologie

Das Plattenepithelkarzinom liegt in über 90% der Mundhöhlen-, Pharynx- und Larynxtumoren vor und ist die dominierende Histologie im Kopf-Hals-Bereich. Adenokarzinome spielen vor allem bei Tumoren der Speicheldrüsen, des Nasopharynx sowie der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen eine Rolle. Beschrieben sind zudem lymphoepitheliale Tumore, Melanome, Basaliome und verschiedene mesenchymale Tumore.<sup>2</sup>

### 1.1.7 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation maligner Tumoren ist ein internationales System der UICC (Union for International Cancer Control), das dazu dient, einzelne Patienten so einzuteilen, dass anhand dessen eine Aussage bezüglich der Prognose möglich ist. Dies wiederum hilft bei der Wahl der angemessenen Therapie.<sup>27</sup>

Für den T-Status existieren für jede Tumorlokalisation spezielle Kriterien. Bei der N-Kategorie ist die Einteilung für alle Tumorentitäten bis auf das Nasopharynxkarzinom identisch. Anhand der vorliegenden TNM-Kategorien kann der Tumor einem UICC-Stadium zugeteilt werden.<sup>4, 28</sup>

Tabelle 2: UICC-Stadien<sup>4</sup>

Stadium	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
<b>IVa</b>	T4a	N0, N1, N2	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
<b>IVb</b>	jedes T	N3	M0
	T4b	jedes N	M0
<b>IVc</b>	jedes T	jedes N	M1

### 1.1.8 Grading

Je nach Ausprägung der Differenzierung werden vier Stufen des Gradings unterschieden. G1-Tumore sind gut, G2-Tumore mäßig, G3-Tumore schlecht und G4-Tumore undifferenziert. Lässt sich die Differenzierung nicht feststellen, so spricht man von GX-Tumoren.<sup>28</sup>

### 1.1.9 Prognose

Die Prognose eines Patienten mit Kopf-Hals-Tumor wird von mehreren Faktoren beeinflusst.

Eine bedeutende Rolle spielten T-, N- und M-Status, welche sich im UICC-Tumorstadium widerspiegeln und der Differenzierungsgrad des Tumors.<sup>22, 31</sup>

Ob ein Tumor in einem frühen Stadium entdeckt wird hängt unter anderem davon ab, ob er früh durch klinische Symptome in Erscheinung tritt. So treten beispielsweise bei Larynxtumoren im Bereich der echten Stimmbänder frühzeitig Symptome auf, weshalb der Großteil bei der Diagnosestellung im T1- oder T2-Status vorliegt. Tumoren der Supra- und Subglottis sowie des Oro- und Hypopharynx zeigen oftmals erst bei längerem Krankheitsverlauf Symptome und weisen deshalb bei der Erstdiagnose in der Mehrzahl der Fälle ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf.<sup>22</sup>

Virusassoziierte Tumore haben insgesamt eine bessere Prognose. So verhält es sich beispielsweise beim Nachweis von Humanem Papillom Virus bei Oropharynxkarzinomen.<sup>22, 46</sup>

Ein weiterer diskutierter Prognosefaktor ist das Patientenalter, wobei die Rolle von den bei älteren Menschen häufigeren Komorbiditäten beachtet werden muss.<sup>47</sup>

Zweitmalignome, die die Prognose weiter verschlechtern, treten im Verlauf bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aufgrund des Risikoprofils gehäuft auf. Das Risiko wird durch Fortführen des Nikotinabusus erhöht.<sup>22</sup>

### 1.1.10 Therapie

Zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren kommen sowohl lokale als auch systemische Maßnahmen in Frage. Die Entscheidung für eine Therapiemethode hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Zum einen nehmen Lokalisation und Stadium des Tumors Einfluss, zum anderen limitieren der Allgemeinzustand und Komorbiditäten des Patienten das Ausmaß der Behandlung.<sup>29, 30</sup>

### **1.1.10.1 Chirurgie**

Operatives Vorgehen wird in Deutschland empfohlen, wenn der Tumor in kurativer Intention reseziert werden kann (meist T1/T2). In angelsächsischen Ländern hingegen werden lokal begrenzte Tumoren teilweise auch bestrahlt. Bei fortgeschrittenen Stadien (T3/T4) ist im Falle einer Operation zumeist eine Kombination mit adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie notwendig. Konnte der R0-Status nicht erreicht werden oder war nur eine "close-margin"-Resektion erfolgt, so ist falls möglich eine Nachresektion angezeigt. Patienten, bei denen erst nach einem weiteren Eingriff tumorfreie Resektionsränder erreicht werden weisen in den meisten Arbeiten keine schlechtere Prognose im Vergleich zu jenen mit nur einer Operation auf.<sup>2, 22, 31, 81</sup>

Besteht klinisch der Verdacht auf Lymphknotenbefall, so wird eine radikale oder modifizierte radikale Neck Dissection durchgeführt. Bei der radikalen Neck Dissection werden die Lymphknotenlevel I-IV nach Robbins ausgeräumt und außerdem der N. accessorius, die V. jugularis und der M. sternocleidomastoideus entfernt. Bei der modifizierten radikalen Neck Dissection werden die genannten Lymphknoten entfernt, dabei aber mindestens eine der nicht lymphatischen Strukturen belassen.

Patienten, die sich einer Operation unterziehen, wird gemäß der S3-Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome unabhängig vom T-Status eine elektive Neck Dissection empfohlen (*S3-Leitlinie Empfehlungsgrad A "sollte", Level of Evidence 3 "nicht-analytische Studie/Fallberichte/-serien"*). Diese Empfehlung beruht auf dem Nachweis von extrakapsulärem Tumorwachstum in Studien zu elektiv entnommenen Lymphknoten des Status cN0. Anderenfalls zeigt sich bei einer später auftretenden Lymphknotenmetastasierung und radikaler Neck Dissection eine im Vergleich zu prophylaktisch durchgeführten Lymphknotenentfernung schlechtere Prognose.<sup>2, 22, 31</sup>

### **1.1.10.2 Radiatio**

Die Radiotherapie stellt als definitive Bestrahlung oder auch kombinierte Radiochemotherapie eine konservative Behandlungsmethode dar. Desweiteren kann sie in Kombination mit der chirurgischen Resektion als adjuvante oder neoadjuvante Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle verbessern. Wird bei einer Resektion kein R0-Status erreicht, so wird von einer additiven Bestrahlung gesprochen. Bei palliativer Therapieabsicht können durch Bestrahlung Symptome des Tumors gelindert werden.<sup>31</sup>

### 1.1.10.2.1 Adjuvante Radiatio

Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (meist T3/T4) ist eine adjuvante Radiatio aufgrund einer im Vergleich zur alleinigen Resektion besseren lokalen Kontrolle und einem längeren Gesamtüberleben angezeigt. Ebenso sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren verfahren werden. Hierbei handelt es sich um den Befall regionärer Lymphknoten, Lymphgefäßinfiltration, perineurale und perivaskuläre Infiltration sowie knappe Resektionsränder.<sup>2, 22, 31</sup>

Lymphknoten werden bei nachgewiesenem Tumorbefall in das bestrahlte Volumen integriert. Bei erhöhtem Befallsrisiko (abhängig von Lokalisation und Stadium des Primärtumors) wird eine elektive Bestrahlung der zervikalen Lymphknoten empfohlen.<sup>2</sup>

Die Leitlinien des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) empfehlen eine Gesamtdosis von bis zu 66 Gy anzustreben.<sup>68</sup>

Beginnen sollte die adjuvante Bestrahlung nicht später als vier bis sechs Wochen nach dem chirurgischen Eingriff. Innerhalb von elf Wochen nach der Operation sollte sie abgeschlossen sein. Anderenfalls resultiert eine schlechtere Prognose.<sup>2, 22, 31</sup>

Wurde der Tumor nicht in sano entfernt, so handelt es sich zwar um eine postoperative Bestrahlung, aber nicht um ein adjuvantes Therapiekonzept.<sup>31, 22, 2</sup>

### 1.1.10.2.2 Primäre Radiatio

Bei kleineren Tumoren (T1/T2) ist die primäre Radiatio eine bezüglich des Überlebens und der Progressionsfreiheit gleichwertige Alternative zur Operation.<sup>2, 22, 31</sup>

Für lokal fortgeschrittene Tumoren können durch die primäre Bestrahlung zur chirurgischen Intervention gleichwertige Therapieergebnisse erzielt werden. Beispielsweise in den U.S.A. oder in Großbritannien gilt sie in diesem Fall als Therapie der Wahl.<sup>2, 22, 31</sup>

Bei Inoperabilität oder funktioneller Inoperabilität (d.h. ausgeprägter Funktionsverlust durch eine Operation) ist eine primäre Radiatio Standardtherapie. Gleiches gilt für Tumore, bei denen die R0-Resektion nur fraglich möglich ist.<sup>2, 22, 31</sup>

Auch für Patienten die unabhängig von der Tumorerkrankung nicht operationsfähig sind besteht in der primären Bestrahlung eine zusätzliche Interventionsmöglichkeit.<sup>2, 22, 31</sup>

Bei primärer kurativer Bestrahlung wird vom NCCN eine Gesamtdosis von ca. 70 Gy bis 72 Gy (ggf. mit Hyperfraktionierung/Akzelerierung) empfohlen.<sup>86</sup>

### 1.1.10.2.3 Fraktionierung

Bei Kopf-Hals-Tumoren kommen neben dem normofraktionierten Schema weitere Fraktionierungen zum Einsatz. Akzelerierung wird meist mit Hyperfraktionierung kombiniert. Somit werden mehrere kleine Dosen von z.B. 2 x 1,4 Gy pro Tag appliziert. Bei einer primären Radiotherapie besteht die Möglichkeit fortgeschrittene Tumore mit einer hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlung bzw. concomitant Boost zu behandeln (Gesamtdosis z.B. 69,9 Gy). Dadurch entsteht ein Vorteil hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und des Überlebens, bei allerdings insgesamt ausgeprägteren Akuttoxizitäten. Hypofraktionierung wird vor allem in palliativer Absicht verwendet.<sup>2, 22, 31</sup>

### 1.1.10.2.4 Konturierung

Seit den 90er Jahren erfolgt die Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie vorwiegend auf Basis einer Bildgebung, zumeist einer Planungscomputertomographie. Wie in den ICRU Reports 50 und 62 vorgegeben, werden GTC, CTV ggf. ITV und PTV konturiert. Dabei entspricht das GTV dem makroskopisch sichtbaren Tumor und das CTV inkludiert Bereiche, in denen Tumorzellen vermutet werden. Hierbei werden anatomische Grenzen respektiert. Das ITV bezieht Organbeweglichkeiten mit ein. Das PTV umschließt das CTV bzw. ITV mit einem Sicherheitssaum, der der Lagerungsungenauigkeit entspricht. Zudem werden relevante Risikoorgane (OAR) und sonstige relevante Bereiche (ROI) konturiert. Neben der Planungscomputertomographie werden häufig auch andere Bildgebungen (MRT, PET-CT) in den Konturierungsprozess integriert.<sup>87</sup>

### 1.1.10.2.5 Immobilisation

Bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich erfolgt die Immobilisation in der Regel mit Hilfe einer individuell für den Patienten angefertigten thermoplastischen Maske. Zudem werden regelmäßige Lagerungskontrollen mit Hilfe von Durchleuchtungsaufnahmen oder seit einigen Jahren mit Hilfe eines in den Linearbeschleuniger integrierten CT-Scanners ("Cone beam CT") durchgeführt. Hiermit ist unter normalen Umständen eine Lagerungsungenauigkeit von <5 mm zu erreichen.<sup>87</sup>

### 1.1.10.2.6 Bestrahlungsplanung

#### 1.1.10.2.6.1 3D-konformale Bestrahlung

Die dreidimensionale Bestrahlungsplanung folgt auf eine zuvor durchgeführte Planungscomputertomographie. Dabei wird mit Hilfe von Berechnungsalgorithmen (z.B. Pencil beam, Collapsed Cone, Monte Carlo) die Vorwärtsplanung der Bestrahlung

durchgeführt. Ziel hierbei ist die konformale Abdeckung des PTV mit der verschriebenen Dosis, sowie die bestmögliche Schonung der OAR (nach den ICRU reports). Erstellung und Anpassung der Bestrahlungsfelder, Anpassung der Einstellungen (z.B. Kollimatordrehungen, Gantrykippen) sowie die Verwendung von Hilfsmitteln (z.B. Keilfilter) erfolgen in der Regel durch einen Medizinphysikexperten.<sup>87</sup>

Die IMAT ist eine Form der 3D-Bestrahlung mit Rotationsfeldern. Sie stellt eine gute Möglichkeit dar, konkave Zielvolumina, welche sich z.B. bei geplanter Radiatio der zervikalen Lymphabflussgebiete und notwendiger Schonung des Spinalkanals ergeben, bei relativ steilem Dosisabfall homogen abzudecken.<sup>87</sup>

#### *1.1.10.2.6.2 IMRT*

Bei der IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie) handelt es sich um ein inverses Planungsverfahren. Nach Konturierung von PTV und OAR erfolgt die Festlegung der geplanten Dosis im Zielvolumen (PTV) bzw. der erlaubten Dosis in den Risikoorganen (OAR) und im angrenzenden Normalgewebe (s.g. "constraints"). Die Relevanz dieser Vorgaben für das Bestrahlungsprogramm kommt durch unterschiedliche Wichtungen zum Ausdruck.<sup>87</sup>

Mittels eines entsprechenden Berechnungstools im Bestrahlungsplanungsprogramm werden die Bestrahlungsfelder bzw. -segmente "intensitätsmoduliert" festgelegt. Hierbei können dem Bestrahlungsplanungsprogramm unterschiedliche "Freiheiten" zugestanden werden (u.a. Feldformen bzw. Segmente, Kollimatordrehungen, Gantrykippen). Häufig werden die Gantrykippenwinkel und Kollimatordrehungen im Vorfeld festgelegt, so dass das Programm lediglich die Feldformen bzw. Segmente intensitätsmoduliert erstellt.<sup>87</sup>

Die IMRT erlaubt in einigen Fällen eine für die Situation vorteilhaftere Verteilung der Dosis im Normalgewebe und kann insbesondere bei der relativen Nähe des PTV zu mehreren Risikoorganen oder bei konkav geformten PTV einen Vorteil in der Bestrahlungsplanung bringen.<sup>87</sup>

#### *1.1.10.2.6.3 VMAT*

Bei der VMAT handelt es sich um eine Weiterentwicklung der IMRT mit Rotationsbögen und dynamischer MLC-Bewegung. Der Vorteil besteht vor allem in der kürzeren Bestrahlungszeit und der damit geringeren Auswirkung von zeitlicher Lageänderung des Tumors und der Risikoorgane.<sup>87</sup>

### **1.1.10.3 Systemtherapie**

Insbesondere bei jüngeren Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor sollte zusätzlich zur primären und additiven Radiotherapie eine simultane Chemotherapie appliziert werden. Zudem ist in der adjuvanten Situation eine Radiochemotherapie bei einem Sicherheitssaum  $<5\text{mm}$ , mehr als drei befallenen Lymphknoten oder kapselüberschreitendem Lymphknotenbefall angezeigt.<sup>2, 22, 31, 83</sup>

Die simultane Gabe einer Chemotherapie verbessert sowohl die lokale Progressionsfreiheit als auch die Metastasenfreiheit. In mehreren Studien konnte gegenüber der alleinigen Radiatio auch ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Diese Vorteile bestehen bei primärer und bei adjuvanter Radiochemotherapie. Akuttoxizitäten sind bei kombinierter Therapie stärker ausgeprägt.<sup>2, 22, 31, 33, 34</sup> Pignon et al zeigten in ihrer Metaanalyse eine Überlegenheit platinhaltiger Substanzen gegenüber anderen Chemotherapeutika. Sie stellten zudem fest, dass der Benefit einer simultan verabreichten Chemotherapie bezüglich des Überlebens mit zunehmendem Alter geringer wird.<sup>76</sup>

Eine „alleinige“ Chemotherapie sollte bei Kopf-Hals-Tumoren aktuell nur in palliativer Situation zum Einsatz kommen, wenn bei metastasiertem Zustand oder lokoregionärem Rezidiv keine andere Therapieoption besteht.<sup>75</sup>

Eine weitere systemische Therapieoption ist die Inhibition des Epidermal-growth-factor-Rezeptor (EGFR), der von vielen Kopf-Hals-Tumoren exprimiert wird. Nach diesem Prinzip funktioniert der Antikörper Cetuximab.<sup>88</sup>

Bonner et al wiesen bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren einen positiven Einfluss von Cetuximab in Kombination mit einer primären Radiatio im Vergleich zu alleiniger Radiatio auf das Überleben und die lokoregionäre Kontrolle nach. Neben der Zulassung als primäre Radio-Antikörpertherapie liegt für Cetuximab außerdem die Zulassung bei palliativem Ansatz vor. Hier kann sie als Radio-Antikörpertherapie oder in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie verabreicht werden.<sup>2, 22, 33, 78</sup>

### **1.1.10.4 Toxizität**

Je nach Therapiekonzept kommt es zur Entwicklung unterschiedlicher Nebenwirkungen, die die Lebensqualität des Patienten über einen langen Zeitraum einschränken. Um die Toxizitäten einheitlich zu klassifizieren stehen Systeme zur Verfügung, in denen sie je nach Ausprägung in verschiedene Grade eingeteilt werden. Gängige Beispiele hierfür sind die Grade nach WHO (World Health Organization) und CTC (Common Toxicity Criteria). Bei

Toxizitäten, die während oder innerhalb kurzer Zeit (in der Regel 90 Tage) nach der Behandlung auftreten, spricht man von Akuttoxizitäten. Spättoxizitäten entwickeln sich hingegen erst Monate bis Jahre nach Abschluss der Therapie.<sup>35</sup> Im Folgenden sind die relevantesten Nebenwirkungen der Therapie im Kopf-Hals-Bereich dargestellt:

Bei der Mukositis handelt es sich um eine Reaktion der Mundschleimhaut auf Chemotherapeutika und Strahlung, die sowohl akut als auch chronisch auftritt.<sup>36</sup> Sie führt zu Schmerzen, Dysphagie und Gewichtsverlust, wodurch eine Unterbrechung und Modifikation der Therapie nötig werden kann. Dadurch verschlechtert sich als indirekte Folge die Ansprechrate der Tumoren.<sup>37</sup> Um das Ausmaß der Mukositis einzudämmen soll eine gründliche Mundpflege betrieben werden. Schmerzen bei bereits entstandener Mukositis werden gemäß dem WHO-Stufenschema behandelt.<sup>31</sup>

Dysphagie bzw. Odynophagie verhindern einerseits eine adäquate Ernährung, andererseits besteht die Gefahr einer Aspiration. Die Beschwerden können sowohl vorübergehend als auch dauerhaft bestehen. Der physiologische Schluckakt kann zum einen durch den Tumor selbst und zum anderen durch dessen Therapie beeinträchtigt werden. Die Ausprägung der Dysphagie hängt dabei vom angewandten Verfahren und den Eigenschaften des Tumors ab.<sup>38</sup> Bei kombinierter Radiochemotherapie ist es schwierig eine genaue Aussage darüber zu treffen, welche der beiden Komponenten für die Nebenwirkung verantwortlich ist.<sup>40</sup> Therapiebedingte Schluckbeschwerden erscheinen des Weiteren im Zusammenhang mit Mukositis, Xerostomie und Fibrose der am Schluckvorgang beteiligten Weichteile. Folglich kann eine Besserung der Symptomatik durch Linderung der genannten Ursachen erreicht werden.<sup>39</sup> Als präventive und therapeutische Maßnahmen kommen unter anderem Schlucktraining, die elektive Anlage eines Gastrostomas mit enteraler Ernährung und hochkalorische Trinknahrung in Frage.<sup>41, 42, 43</sup>

Xerostomie wird durch die Lage der Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld verursacht. Da sie sich erst relativ spät zurückbildet beeinflusst sie die Lebensqualität der Patienten über einen langen Zeitraum. Für die Betroffenen sind vor allem die Nahrungsaufnahme und das Sprechen erschwert. Durch die IMRT kann das Ausmaß der Xerostomie reduziert werden, da die Speicheldrüsen geringeren Strahlendosen ausgesetzt werden. Symptomatisch behandelt man die Mundtrockenheit mit den Speichelfluss stimulierenden Medikamenten oder Speichelsubstituenten. Auf eine gründliche Mundhygiene muss dringend geachtet werden, da durch den verminderten Speichelfluss ein natürlicher Schutzmechanismus für die Zähne ausfällt.<sup>44</sup>

Im Bestrahlungsareal kann es akut zur Ausbildung einer Radiodermatitis kommen. Dabei handelt es sich in leichteren Fällen um ein Erythem bzw. eine Hyperpigmentierung. In sehr seltenen, schweren Fällen sind hingegen auch Ulzerationen und Hautnekrosen zu beobachten.<sup>45</sup> Die Hauterscheinungen werden topisch behandelt, ein einheitliches Konzept besteht nicht.<sup>31</sup>

Auch Auswirkungen auf das Blutbild (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) können bei der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden. Sie werden ebenfalls anhand der CTC-Klassifikation eingeteilt.<sup>22</sup>

## 1.2 Ältere Patienten

In zahlreichen Studien wird ein Alter von 70 Jahren als Grenze zwischen jüngeren und älteren Patienten verwendet.<sup>6, 7, 48, 49, 50, 51</sup> Die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) zählt unter 65-jährige zu den Menschen mittleren Alters und jene, die über 65 Jahre alt sind, zu den alten Menschen.<sup>52</sup> Es gibt auch Vorschläge für die weitere Aufteilung der Älteren in Untergruppen. Hier werden Menschen zwischen 65 und 75 Jahren als die jüngeren Alten („younger old“) bezeichnet. Im Alter von 76 bis 85 Jahren wird man zu den älteren Alten („older old“) gezählt. Mit mehr als 85 Jahren gehört man zu den ältesten Alten („oldest old“).<sup>53</sup>

Ältere Menschen stellen als Patienten eine besondere Herausforderung dar. In einer Studie an niederländischen onkologischen Patienten in den 90er-Jahren weisen 12% der unter 45-jährigen Komorbiditäten auf. Im Alter von 46 bis 59 Jahren sind 28% betroffen. Bei den 60- bis 74-jährigen leiden 53% an Komorbiditäten und bei den über 74-jährigen sind es 63%. Bei den über 60-jährigen handelt es sich hauptsächlich um Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems, Bluthochdruck, andere Tumoren oder COPD und Diabetes mellitus.<sup>49, 54</sup> Diese Komorbiditäten wirken sich negativ auf die Durchführbarkeit der Therapie und das Überleben der Patienten aus.<sup>55</sup> Außerdem bedingen die Komorbiditäten der Älteren oftmals deren Ausschluss aus klinischen Studien.<sup>56</sup>

Ob bedingt durch das Alter die Wahrscheinlichkeit unerwünschte Nebeneffekte der Therapie zu entwickeln steigt, wurde noch nicht einstimmig geklärt. Oft werden bei älteren Patienten mehr unerwünschte Wirkungen beobachtet. Jedoch kann dieser Effekt nicht direkt dem höheren Alter zugeschrieben werden. Vielmehr sind die bei dieser Altersgruppe häufiger auftretenden Komorbiditäten dafür verantwortlich. Diese führen zu einer herabgesetzten Toleranz des gesunden Gewebes.<sup>7, 57</sup>

Es existiert die Meinung, dass ältere Patienten grundsätzlich eine schlechtere Prognose und nur noch eine geringe Lebenserwartung aufweisen. Ihre kognitiven Fähigkeiten werden meist als eingeschränkt empfunden. Die Lebensqualität älterer Menschen und ihr Wert für die Gesellschaft werden teilweise als geringer angesehen.<sup>59</sup>

Metges et al berichten in ihrem Review über die Therapie von älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren von einer deutlichen Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien, während ihr Anteil in der Gesamtbevölkerung ständig zunimmt. Außerdem werden eher jene ältere Patienten mit im Vergleich zu ihren Altersgenossen überdurchschnittlichem Allgemeinzustand in Studien eingeschlossen.<sup>7</sup>

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Kopf-Hals-Tumoren sind ein in der Literatur bereits seit langem viel beachtetes Gebiet. Es existieren zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema. Neuere Veröffentlichungen beschäftigen sich jedoch zusehends mit immer spezieller werdenden Aspekten. Aktuelle Arbeiten, die sich mit älteren Patienten beschäftigen und dabei das Augenmerk auf grundlegende Fragen legen, wie die Zumutbarkeit und Durchführbarkeit einer Therapie, sind noch selten.

Die Aktualität solcher Arbeiten ist jedoch von großer Relevanz, da sich die Bedingungen in der Medizin laufend ändern. So sind immer mehr Optionen in der Tumorthherapie, wie zum Beispiel die IMRT oder die Therapie mit Antikörpern vorhanden. Desweiteren können Komorbiditäten stetig besser behandelt werden, wodurch die Tumorthherapie uneingeschränkter durchführbar wird.

Auch in Hinblick auf das Patientengut sind Änderungen zu beobachten. Der Anteil älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung nimmt stetig zu und gleichzeitig wird eine Generation von Rauchern älter.

In unserer retrospektiven Arbeit wurde das Erreichen des 70. Lebensjahres als Aufnahmekriterium gewählt. Komorbiditäten, rezidivierende Tumorerkrankungen oder Allgemeinzustand waren kein Selektionskriterium, wodurch ein für den durchschnittlichen älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumor vergleichbares Kollektiv entsteht.

Ein Vergleich zu jüngeren Kollektiven ist durch bereits bestehende Arbeiten zur Therapie von Kopf-Hals-Tumoren aus unserer Klinik möglich.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Durchführbarkeit und die Therapieergebnisse in einem heterogenen Kollektiv älterer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, wie es tatsächlich im Klinikalltag vorherrscht, zu erfassen und auszuwerten.

## **2 Patienten, Material und Methode**

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum von Oktober 2004 bis Februar 2012 in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Regensburg aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors bestrahlt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Nasopharynx- oder Schilddrüsenkarzinomen und Patienten, die bei Diagnosestellung nicht mindestens das 70. Lebensjahr erreicht hatten. Es verblieben 97 Patienten, die die gewählten Kriterien erfüllten.

Wurde durch die chirurgische Resektion kein R0-Status erreicht, so wurde der Patient der Gruppe der primär bestrahlten bzw. radiochemotherapierten Patienten zugeordnet.

Patienten, bei denen bei der Behandlung in unserer Klinik bereits ein Rezidiv vorlag, wurden, sofern die Erstmanifestation des Tumors nur chirurgisch therapiert wurde, als nicht vorbehandelt klassifiziert.

### **2.1 Patientenauswahl**

Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels der Listen der Neueinstellungen an den drei Linearbeschleunigern der Klinik von 2004 bis 2012. Hierin sind das Geburtsdatum, die Tumordiagnose und das bestrahlte Areal vermerkt.

### **2.2 Datenerfassung**

Um die vollständigen Daten der Patienten zu erhalten wurden die entsprechenden Akten bzw. Mikrofilme, sowie Dokumente in den Dokumentationsprogrammen der Klinik (SAP, Mosaiqu, Onkodat) retrospektiv ausgewertet. Hierin sind die Bestrahlungs- und Chemotherapieprotokolle, interne und externe Arztbriefe, sämtliche radiologische und nuklearmedizinische Befunde, histopathologische Berichte und Laborwerte beinhaltet. Das Ausmaß und der Verlauf der therapiebedingten Toxizitäten wurden den Arztbriefen und gegebenenfalls der Dokumentation während eines stationären Aufenthaltes entnommen. Die Einteilung in die verschiedenen Schweregrade erfolgte entsprechend der CTC- Klassifikation Version 3.0. Mit Hilfe des Tumorzentrums Regensburg e.V. wurden die Daten bezüglich des Überlebens ergänzt.

### **2.3 Statistik**

Zu Beginn wurden die Daten in einer Excel-Tabelle (Excel 2007) festgehalten. Die für die Auswertung relevanten Daten wurden anschließend in das Programm SPSS (Version 20.0) übertragen. Mit Hilfe dieses Programmes wurden Tabellen, Diagramme und Graphen erstellt.

Ein signifikanter Zusammenhang wurde bei metrischen Variablen mittels des T-Tests überprüft. Für nominale Variablen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Bei ordinal skalierten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Lag der p-Wert für den Fehler 1. Ordnung unter 5%, so wurde eine statistisch signifikante Abhängigkeit angenommen.

Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und des Log-Rank-Tests analysiert. Die Kurven wurden jeweils für einen Beobachtungszeitraum von 72 Monaten erstellt.

## 2.4 Modifikation der UICC-Stadien

Für diese Arbeit wurde das Schema UICC-Stadien modifiziert, indem der Status T4a und T4b zu T4 zusammengefasst wurden:

Tabelle 3: UICC-Stadien (modifiziert)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2	M0
IVb	jedes T	N3	M0
IVc	jedes T	jedes N	M1

## 2.5 Beurteilung der Toxizität

Die Toxizitäten wurden vor, während und unmittelbar nach Therapieende sowie bei den Nachsorgeuntersuchungen nach sechs Wochen, sechs Monaten und zwölf Monaten beurteilt.

Für relevante Xerostomie und Gewichtsverlust wurde eine Ausprägung von CTC Grad II oder mehr als Grenze gewählt. Bei allen übrigen Toxizitäten wurde eine Ausprägung CTC Grad III oder mehr vorausgesetzt.

## 2.6 Erfassung der Überlebensdaten

Von 97 Patienten waren 67 bis zum Juli 2012 verstorben. In 53 Fällen konnte vom Tumorzentrum die Todesursache ermittelt werden, bei 14 Patienten ist uns die Todesursache nicht bekannt. Das mediane Follow-Up im Gesamtkollektiv beträgt (ab dem Datum der Diagnosestellung bis zum letzten Kontakt oder Tod) 19 Monate (25-Perzentile 8,5 Monate, 75-Perzentile 31 Monate, IQR 22,5 Monate). Der kürzeste Beobachtungszeitraum erstreckt

sich über einen Monat, der längste über 90 Monate. Der Median lag bei 19 Monaten (Mittelwert 26 Monate) ab dem Datum der Diagnosestellung.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristik

#### 3.1.1 Alter und Geschlecht

Unter den 97 Patienten waren 20 Frauen (21%) und 77 Männer (79%).

Bei Diagnosestellung hatten die Patienten im Median das 75. Lebensjahr (IQR 8 Lebensjahre) erreicht. Bei den Frauen liegt der Median beim 80., bei den Männern beim 75. Lebensjahr. Der jüngste Patient hatte das 70., der älteste das 90. Lebensjahr erreicht.

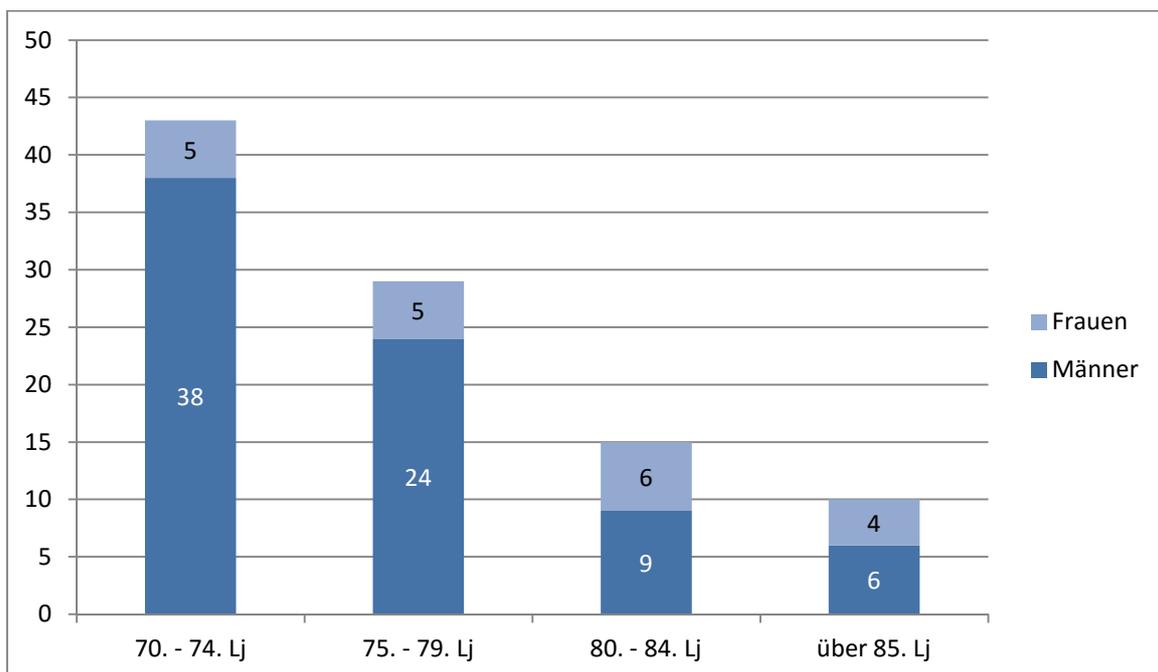


Abbildung 6: Patientenalter bei Therapiebeginn

#### 3.1.2 Therapieansatz

Bei 75 von 97 Fällen handelte es sich initial um einen kurativen Therapieansatz. Hiervon wurden 43 Patienten primär bestrahlt oder radiochemotherapiert und 32 Patienten adjuvant behandelt.

Bei 22 von 97 Patienten wurde eine palliative Radio- oder Radiochemotherapie durchgeführt. Neun dieser Patienten litten bereits unter einer rezidivierenden Tumorerkrankung (vier davon vorbestrahlt), acht Patienten wiesen zu Therapiebeginn bereits Metastasen auf. Ein Patient erfüllte beide Kriterien.

Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,65$ ) bezüglich des Patientenalters zwischen der kurativ und palliativ behandelten Gruppe (kurativ: Mittel 76. Lj., Median 76 Lj./ palliativ Mittel 77. Lj., Median 75. Lj.).

Bei palliativ behandelten Patienten handelte es sich in einem Fall um einen Tumor im Stadium II (Rezidiv). Alle anderen Tumore befanden sich im Stadium IV. In der Patientengruppe mit kurativem Therapieansatz traten bis auf das Stadium IVc alle Stadien auf. Die Mehrzahl (65%) befand sich im Stadium IVa.

Die übrigen Werte können Tabelle 4 entnommen werden:

**Tabelle 4: Therapieansatz und Tumorstadium**

		Therapieansatz		Gesamt
		palliativ	kurativ	
UICC-Stadium	I	0	1	1
	II	1	2	3
	III	0	14	14
	IVa	6	49	55
	IVb	3	5	8
	IVc	9	0	9
	keine Angabe	3	4	7
Gesamt		22	75	97

## 3.2 Tumorcharakteristik

### 3.2.1 Tumorentitäten

Im Gesamtkollektiv waren die Tumorentitäten wie folgt verteilt:

Tabelle 5: Tumorentitäten

Tumorentität	Anzahl	Prozente
Mundhöhle	31	32%
Larynx	26	27%
Oropharynx	19	20%
Hypopharynx	16	16%
Nasennebenhöhle	4	4%
Speicheldrüsen	1	1%
Gesamt	97	100%

Bei den Frauen traten die Malignome am häufigsten in der Mundhöhle auf (13 Fälle). Bei den Männern handelte es sich am öftesten um Tumoren des Larynx (25 Fälle).

### 3.2.2 Histologie

Plattenepithelkarzinome traten in 94% der Fälle auf. Lymphoepitheliale und adenoidzystische Karzinome machten jeweils 2% aus. Bei weiteren 2% lag ein undifferenzierter Tumor vor. Die lymphoepithelialen Karzinome traten im Hypopharynx und im Larynx auf.

### 3.2.3 Grading

Bei 92 Patienten waren Aussagen zum Tumor-Grading vorhanden. Bei den einzelnen Tumorentitäten lag jeweils in über der Hälfte ein G2-Tumor vor. Die Verteilung der Fälle über die verschiedenen Differenzierungsgrade zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 6: Grading

Grading	Anzahl	Prozente
G1	5	6%
G2	60	65%
G3	25	27%
G4	2	2%
Gesamt	92	100%

### 3.2.4 TNM-Klassifikation

#### 3.2.4.1 T-Status

Bei 94 Patienten konnte eine Aussage über den T-Status des Tumors getroffen werden. Mit Ausnahme der Nasennebenhöhlen- und Speicheldrüsentumore lag bei den einzelnen Tumorentitäten in jeweils ungefähr der Hälfte ein T4-Tumor vor.

Tabelle 7: T-Status

T-Status	Anzahl	Prozente
T1	9	10%
T2	12	13%
T3	23	24%
T4	50	53%
Gesamt	94	100%

Bei fortgeschrittenem T-Status wurde signifikant häufiger ( $p=0,04$ ) ein palliativer Therapieansatz gewählt.

#### 3.2.4.2 N-Status

Bei 94 Patienten lag der N-Status vor. Bei der Mehrzahl der Patienten entsprach der Lymphknotenbefall einem Status N2. Bei drei Patienten wurde lediglich ein N+-Status beschrieben. In diesen drei Fällen wurde jeweils ein Rezidivtumor behandelt. Die ausführliche Verteilung zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 8: N-Status

N-Status	Anzahl	Prozente
N0	20	21%
N1	13	14%
N2a	3	3%
N2b	20	21%
N2c	27	29%
N3	8	9%
N+	3	3%
Gesamt	94	100%

#### 3.2.4.3 M-Status

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war bei neun der 97 Patienten der Tumor bereits metastasiert. Der Ort der Metastasierung war in drei Fällen das Skelettsystem. Jeweils in zwei

Fällen wurden Filiae in der Lunge oder der Leber festgestellt. In zwei weiteren Fällen lagen Metastasen in mehreren Organen vor (Leber und Lunge bzw. Leber, Lunge und Knochen).

Von diesen neun Patienten wurden in palliativer Therapieabsicht drei mit einer simultanen Radiochemotherapie und sechs mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt.

#### 3.2.4.4 UICC-Stadien

Die Zuteilung zu den UICC-Stadien wurde wie unter 2.4 beschrieben vorgenommen. Aus den vorhandenen TNM-Kategorien ergaben sich folgende Tumorstadien:

Tabelle 9: UICC-Stadien

Stadium	Anzahl	Prozent
0	0	0%
I	1	1%
II	3	3%
III	14	16%
IVa	55	61%
IVb	8	9%
IVc	9	10%
<b>Gesamt</b>	<b>90</b>	<b>100%</b>

#### 3.2.5 Rezidive zu Therapiebeginn

Bei 25 Patienten handelte es sich zum Zeitpunkt der Behandlung in unserer Klinik bereits um ein Rezidiv. In 21 Fällen handelte es sich weiter um strahlennaive Tumore, da der Tumor initial ausschließlich operativ behandelt wurde. Bei den übrigen vier Patienten wurde die Erstmanifestation des Tumors bereits primär oder adjuvant bestrahlt.

Tabelle 10: Therapie bei vorbestrahlten Patienten

Vorbehandlung	Rezidivtherapie
65 Gy + Resektion	36 Gy + Cetuximab (palliatives Therapieziel)
65 Gy + Resektion	40 Gy + Cetuximab/Cisplatin (palliatives Therapieziel)
59 Gy + Resektion+ Chemo	40 Gy (palliatives Therapieziel)
28 Gy + Chemo	50 Gy (palliatives Therapieziel)

Von den 25 Patienten wurde bei 15 weiterhin ein kuratives Therapieziel verfolgt. Hiervon wurden vier primär bestrahlt oder radiochemotherapiert und elf adjuvant behandelt.

Die Rezidivtumoren waren wie folgt lokalisiert:

**Tabelle 11: Tumorentität bei Rezidiv zu Therapiebeginn**

<b>Tumorentität</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozente</b>
Mundhöhle	14	56%
Larynx	8	32%
Oropharynx	2	8%
Speicheldrüsen	1	4%
Gesamt	25	100%

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Operation

35 von 97 Patienten wurden vor der Radio- bzw. Radiochemotherapie operiert. Bei 31 von ihnen wurde sowohl der Primärtumor reseziert als auch eine Neck Dissection durchgeführt. Bei drei Patienten wurde lediglich der Primärtumor entfernt. Bei einem Patienten wurde nur eine Neck Dissection vorgenommen.

In 32 Fällen konnte der Tumor in sano entfernt werden, womit es sich um ein adjuvantes Therapievorgehen handelt.

Tabelle 12: primäre Radio-bzw. Radiochemotherapie oder adjuvante Therapie

Therapie	Anzahl	Prozent
primär	43	44%
adjuvant	32	33%
palliativ (nur Bestrahlung)	22	23%
Gesamt	97	100%

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor wurden signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) primär bestrahlt bzw. radiochemotherapiert. Dabei war der Anteil der Patienten mit primärer Radiotherapie und primärer Radiochemotherapie ungefähr gleich hoch (31 Fälle vs. 29 Fälle).

Tabelle 13: T-Status und Therapie

		T-Status		Gesamt
		T1,T2	T3,T4	
Therapie	primär	5%	95%	100%
	adjuvant	58%	42%	100%
Gesamt		22%	78%	100%

#### 3.3.2 Radiotherapie

##### 3.3.2.1 Technik

Insgesamt kamen fünf verschiedene Techniken während des Beobachtungszeitraumes zum Einsatz: isozentrische Gegenfelder- und Mehrfeldertechnik, IMAT, IMRT und VMAT.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes machte die IMAT den Großteil der Bestrahlungen aus, später wurde sie durch die IMRT vollständig abgelöst.

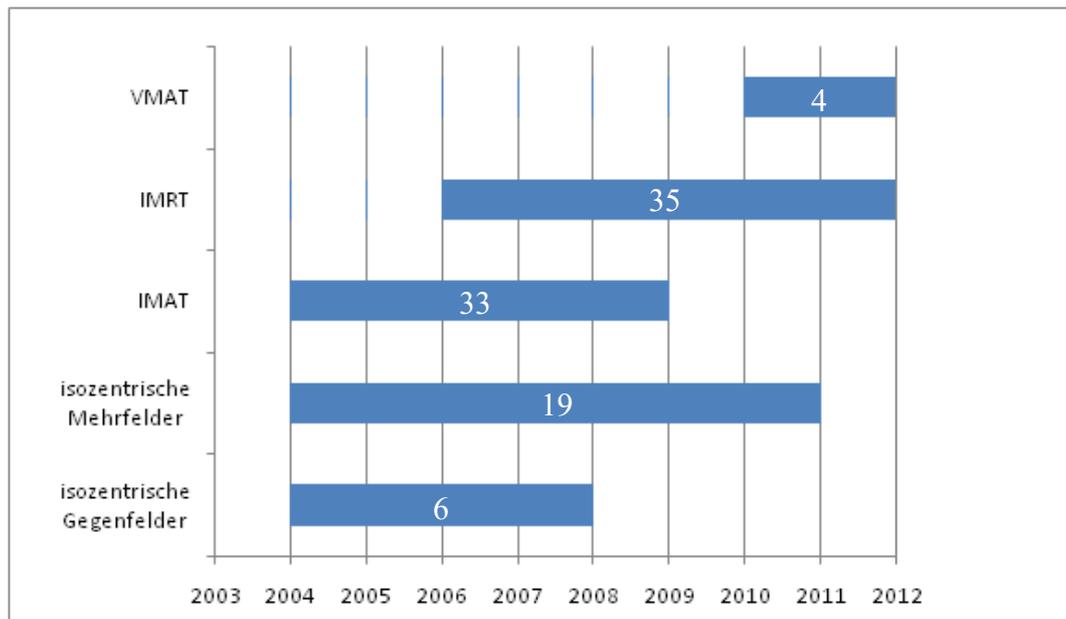


Abbildung 7: Bestrahlungstechnik im zeitlichen Verlauf

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurde jeweils ein Drittel der Patienten mittels IMRT und IMAT bestrahlt. Das verbleibende Drittel machten die isozentrische Gegenfelder- bzw. Mehrfeldertechnik und die VMAT aus.

### 3.3.2.2 Dosis

#### 3.3.2.2.1 Einzeldosis und Fraktionierung

Zehn Patienten wurden nach dem HART-Regime behandelt. Hierbei wurde zunächst normofraktioniert mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy respektive 2 Gy bestrahlt (PTV1). Anschließend wurde die Bestrahlung hyperfraktioniert akzeleriert zweimal täglich mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy (PTV1) und 1,5 Gy (PTV2) fortgesetzt (sog. concomitant Boost). Bei diesen zehn Patienten handelte es sich jeweils um eine primäre Therapie mit kurativem Ansatz.

Ein Patient wurde palliativ intendiert hypofraktioniert mit einer täglichen Dosis von 3 Gy bestrahlt.

Bei einem weiteren wurde eine Hyperfraktionierung und Akzelerierung als adjuvante kurative Therapie eingesetzt (zweimal täglich 1,5 Gy).

Patienten mit einer simultanen Chemotherapie wurden in der Mehrzahl normofraktioniert mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy bestrahlt. Bei Patienten mit alleiniger Bestrahlung betrug die tägliche Einzeldosis meist 2 Gy.

Tabelle 14: Einzeldosis und Fraktionierung

Einzeldosis und Fraktionierung	Anzahl	Prozent
HART	10	10%
normofraktioniert 1,8 Gy	25	26%
normofraktioniert 2 Gy	60	62%
Sonstige	2	2%
Gesamt	97	100%

### 3.3.2.2.2 Fraktionierung und Alter

Patienten die sich einer hyperfraktionierten, akzelerierten Bestrahlung unterzogen waren nicht signifikant jünger ( $p=0,11$ ). In den verschiedenen Altersgruppen waren die Bestrahlungsschemata wie folgt verteilt:

Tabelle 15: Fraktionierung und Alter

		Alter				Gesamt
		70. - 74. Lj	75. - 79. Lj	80. - 84. Lj	≥85. Lj	
Fraktionierung	HART	4	5	1		10
	normofraktioniert	37	24	14	10	85
	Sonstige	2				
Gesamt		43	29	15	10	97

### 3.3.2.2.3 Applizierte Gesamtdosis

Im Mittel erreichten die Patienten mit kurativer primärer Radio- oder Radiochemotherapie die höchsten Strahlendosen. Bei den beiden Patienten mit im Minimum 16 Gy respektive 4 Gy handelte es sich jeweils um eine abgebrochene Therapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Tabelle 16: Statistik der unterschiedlichen Therapien

Therapie	Median	25-Perzentile	75-Perzentile	IQR	Minimum	Maximum
kurativ adjuvant	62 Gy	60 Gy	66 Gy	6 Gy	16 Gy	70 Gy
kurativ primär	70 Gy	68 Gy	70 Gy	2 Gy	4 Gy	72 Gy
palliativ	59 Gy	42 Gy	66 Gy	24 Gy	12 Gy	70 Gy

Die 32 Patienten mit kurativem Therapieansatz und adjuvanter Bestrahlung/Radiochemotherapie erhielten folgende Gesamtdosen:

**Tabelle 17: Gesamtdosis bei kurativer adjuvanter Therapie**

Gesamtdosis	Anzahl	Prozent
< 60 Gy	6	19%
60 - 65 Gy	15	47%
≥66 Gy	11	34%
Gesamt	32	100%

Bei 43 Patienten mit primärer kurativer Bestrahlung/Radiochemotherapie wurden folgende Werte erreicht:

**Tabelle 18: Gesamtdosis bei kurativer primärer Therapie**

Gesamtdosis	Anzahl	Prozent
< 60 Gy	5	12%
60 - 64 Gy	0	0%
65 - 69 Gy	6	14%
≥69 Gy	32	74%
Gesamt	43	100%

In der Patientengruppe mit primärer kurativer Radio- oder Radiochemotherapie wurde die Maximaldosis signifikant häufiger ( $p < 0,001$ ) als bei adjuvanter kurativer Therapie verabreicht.

### **3.3.2.3 Boost**

76 Patienten (78% des Gesamtkollektivs) erhielten eine Boostbestrahlung. Bei Zehn wurde ein concomitant Boost verabreicht (Patienten mit HART-Protokoll). Der Rest erhielt den Boost sequentiell im Anschluss an den ersten Abschnitt der Bestrahlung.

### **3.3.2.4 Therapieunterbrechung**

Wurde die Bestrahlung an zwei oder mehr Werktagen nicht durchgeführt, so wurde dies als eine nicht geplante Unterbrechung der Therapie gewertet.

Bei den 22 Patienten mit palliativer Behandlung kam es in vier Fällen zu einer ungeplanten Unterbrechung. Von den 75 Patienten mit kurativem Ansatz wurde die Therapie in 21 Fällen unterbrochen.

Bei kurativem Therapieziel ist die Unterbrechung der Therapie signifikant abhängig von der Durchführung einer simultanen Chemotherapie ( $p = 0,03$ ). Auch bezüglich der Fraktionierung

bestand ein signifikanter Zusammenhang. Die meisten Unterbrechungen wurden bei Patienten mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 Gy registriert. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Einzeldosis von 1,8 Gy häufiger bei Patienten mit simultaner Chemotherapie appliziert wurde. Bei Hyperfraktionierung und Akzelerierung waren Unterbrechungen am seltensten.

In unserem Kollektiv konnte bei kurativer Behandlung weder für eine vorausgegangene chirurgische Therapie ( $p=0,62$ ), aufgetretene Akuttoxizitäten ( $p=0,28$ ) noch für das Patientenalter ( $p=0,95$ ) ein signifikanter Einfluss auf das Unterbrechen der Radiotherapie nachgewiesen werden.

### 3.3.3 Systemtherapie

Bei 33 Patienten wurde eine simultane Chemotherapie geplant, bei 32 konnte diese tatsächlich appliziert werden. In 28 Fällen wurde ein kuratives Ziel verfolgt. Wiederum vier dieser Patienten wurden adjuvant behandelt.

#### 3.3.3.1 Substanzen

16 Patienten (50% der Patienten mit Chemotherapie) erhielten Cisplatin als Monotherapie. Zwei Patienten (6%) wurde Cisplatin kombiniert mit 5-FU verabreicht. Vier Patienten (13%) wurde Carboplatin verabreicht. Sechs Patienten (18%) erhielten Mitomycin C in Kombination mit 5-FU. Unter der Kategorie „sonstige“ wurden vier Therapieschemata (13%) zusammengefasst, die jeweils nur einmal verabreicht wurden. Dabei handelte es sich um Oxaliplatin, Cetuximab, Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als Monotherapie.

#### 3.3.3.2 Dosis

Die folgende Tabelle zeigt die an der geplanten Gesamtdosis gemessene tatsächlich den Patienten applizierten Chemodosis:

**Tabelle 19: prozentuale Gesamtdosis Chemotherapie**

Gesamtdosis	Anzahl
100%	12
$\geq 75\%$	6
$\geq 50\%$	7
$\geq 25\%$	4
$< 25\%$	3
Gesamt	32

Patienten, denen mindestens 75% der geplanten Dosis der Chemotherapie verabreicht werden konnten, waren signifikant jünger (Mittelwert 73. vs. 78. Lebensjahr,  $p < 0,001$ ).

Ob ein kuratives oder palliatives Therapieziel verfolgt wird beeinflusst die erreichte Gesamtdosis nicht ( $p = 0,14$ ).

### 3.3.3 Therapiemodifikation

Bei neun der 32 Patienten mit Chemotherapie wurde weder die Einzeldosis noch die Anzahl der Zyklen reduziert.

Bei den übrigen 23 Patienten mit einer simultanen Radiochemotherapie wurde entweder die Zyklenzahl, die Einzeldosis oder beides reduziert.

Tabelle 20: Therapiemodifikation

Reduktion	Anzahl
Keine Reduktion	9
Zyklenzahl	17
Einzeldosis	2
Einzeldosis und Zyklen	4
Gesamt	32

In elf Fällen waren die therapiebedingten Toxizitäten der Grund für eine Modifikation der Chemotherapie. Jeweils dreimal war eine Infektion oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Ursache. Einmal wurde die Therapie tumorbedingt (Tumoranämie) und einmal auf Wunsch des Patienten abgebrochen. Bei vier Patienten konnten die genauen Gründe für die Modifikation nicht evaluiert werden.

### 3.3.4 Durchführbarkeit

Konnte bei den Patienten mit kurativer Radiochemotherapie die angestrebte Strahlendosis erreicht werden, so konnten auch signifikant häufiger über 75% der Chemotherapie verabreicht werden ( $p < 0,001$ ). 14 Patienten erhielten mehr als 66 bzw. 69 Gy und über 75% der Chemotherapie.

Tabelle 21: Dosis Chemotherapie und Radiotherapie bei kurativem Ansatz

		Chemotherapie		
		< 75%	≥ 75%	Gesamt
Strahlentherapie	< 66 bzw. 69 Gy	9	0	9
	≥ 66 bzw. 69 Gy	5	14	19
Gesamt		14	14	28

Bei ausschließlicher Betrachtung der Strahlentherapie, haben von den 75 kurativ geplanten Patienten 42 die angestrebte Höchstdosis erreicht.

### 3.3.5 Remission

93 der 97 Patienten hatten eine Komplettremission des ursprünglichen Befundes erreicht. Bei vier Patienten wurde auch nach mehr als sechs Wochen nur eine partielle Remission erreicht. Die Daten zur Therapie der Patienten mit einem Residuum zeigt die folgende Tabelle:

**Tabelle 22: Patienten mit Residuum**

Therapie	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Therapieansatz	kurativ	kurativ	kurativ	palliativ
primär oder adjuvant	primär	primär	primär	-
Chemotherapie	ja	ja	nein	nein
Rezidiv zu Beginn	nein	nein	nein	ja
Tumorstadium	IVa	IVa	IVa	II
Unterbrechung RT	nein	nein	nein	nein
Gesamtdosis RT	≥69 Gy	≥69 Gy	≥69 Gy	50 von 66 Gy
Gesamtdosis ChT	≥ 50%	≥75%	-	-

Patient 1 wurde aufgrund des kurzen zeitlichen Abstandes keine erneute Radiatio empfohlen. Eine palliative Chemotherapie wurde nicht mehr durchgeführt, da der Patient eine Woche nach Feststellung des Residuums verstarb.

Bei Patient 2 wurde aufgrund von Beschwerdefreiheit keine erneute Therapie eingeleitet. Im Verlauf traten zwei Monate nach Diagnose des Residuums Fernmetastasen auf. Er verstarb insgesamt zehn Monate später.

Patient 3 überlebte 16 Monate nach Feststellung des Residuums. Zur weiteren Therapie liegen keine Daten vor.

Patient 4 erhielt eine palliative Chemotherapie und überlebte ein Jahr mit Residualbefund.

### 3.3.6 Toxizität

#### 3.3.6.1 Akuttoxizität

Bei 67 Patienten (69% des Gesamtkollektivs) trat mindestens eine der genannten Akuttoxizitäten mit einer Ausprägung von Grad III und mehr (für Gewichtsverlust und Xerostomie Grad II und mehr) auf. Patienten mit simultaner Chemotherapie waren signifikant häufiger betroffen ( $p < 0,001$ ).

Während der Behandlung war die Mukositis ( $\geq$  Grad III) mit 44 Fällen die häufigste therapiebedingte Toxizität. Nach Sechs Wochen bestand sie bei zwei Patienten weiterhin. Sie trat signifikant häufiger in der Patientengruppe mit Chemotherapie (65% vs. 38%,  $p=0,01$ ) auf. Das Auftreten einer Dysphagie war signifikant abhängig vom Vorliegen einer Mukositis ( $p=0,03$ ).

40 Patienten entwickelten eine Dysphagie ( $\geq$  Grad III). Von ihnen litten nach sechs Wochen noch elf unter einer Einschränkung des Schluckaktes. Bei Patienten mit einem T3- oder T4-Status wurde im Vergleich zu kleineren Tumoren häufiger eine Dysphagie beobachtet, es bestand jedoch keine signifikante Abhängigkeit ( $p=0,08$ ).

16 weitere Patienten wiesen bereits vor Einsetzen der Therapie eine Dysphagie auf, weshalb hier nicht eindeutig von therapiebedingter Toxizität gesprochen werden kann. Bei sechs von ihnen konnte durch die Behandlung eine Besserung erzielt werden.

Neunmal trat eine Radiodermatitis ( $\geq$  Grad III) auf.

Bei sechs Patienten kam es zu einer Reduktion des Körpergewichtes um mehr als 10 % des Ausgangswertes, wobei jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit Dysphagie ( $p=0,46$ ), Mukositis ( $p=0,38$ ) und simultaner Chemotherapie ( $p=0,26$ ) bestand.

Sieben Patienten mit einer simultanen Chemotherapie litten im Verlauf unter Hämatoxizitäten. Den Patienten mit Chemotherapie wurden zudem signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate transfundiert ( $p=0,04$ ).

Ein Patient mit platinhaltiger Chemotherapie entwickelte ein akutes Nierenversagen während der Behandlung. Bei zwei weiteren mit alleiniger Radiatio kam es ebenfalls zu dieser Komplikation.

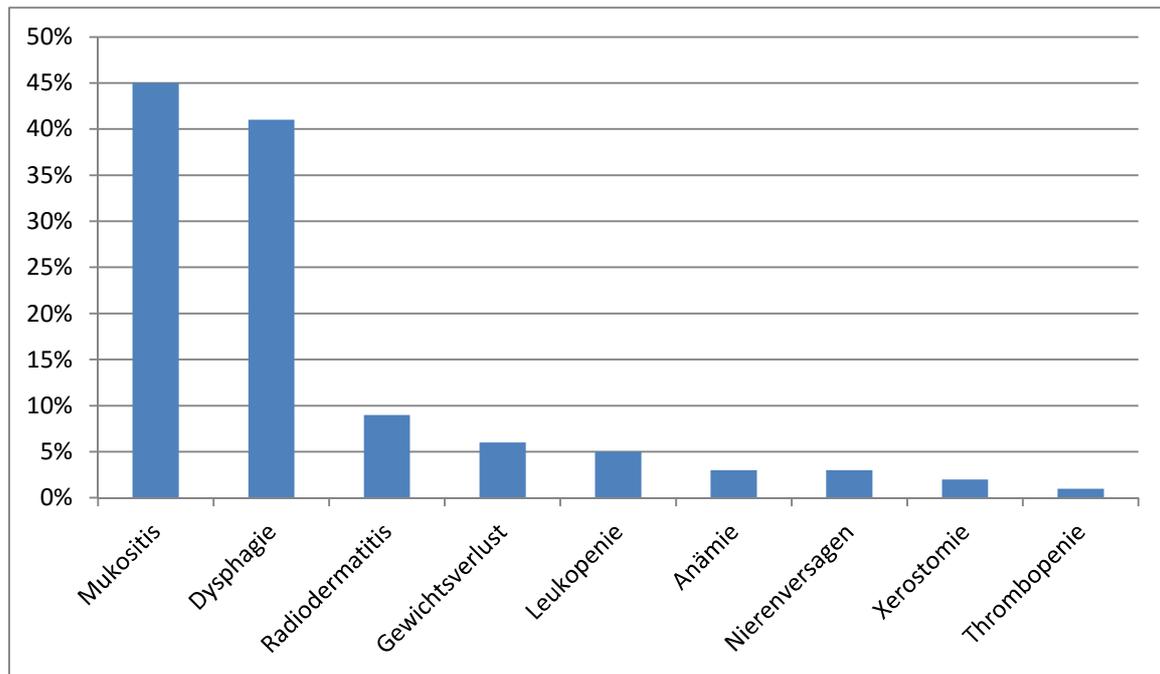


Abbildung 8: Akuttoxizitäten

Die Entwicklung einer Akuttoxizität war im Gesamtkollektiv unabhängig vom Alter ( $p=0,54$ ).

### 3.3.6.2 Spättoxizität

Die bei 40 Patienten während der Therapie aufgetretene Dysphagie bestand nach sechs Monaten noch bei sieben Patienten und nach zwölf Monaten noch bei fünf Patienten. Xerostomie ( $\geq$  Grad II) wurde erst in den Wochen nach Abschluss der Therapie dokumentiert, da Mukositis und Dysphagie in den ersten Wochen meist im Vordergrund standen.

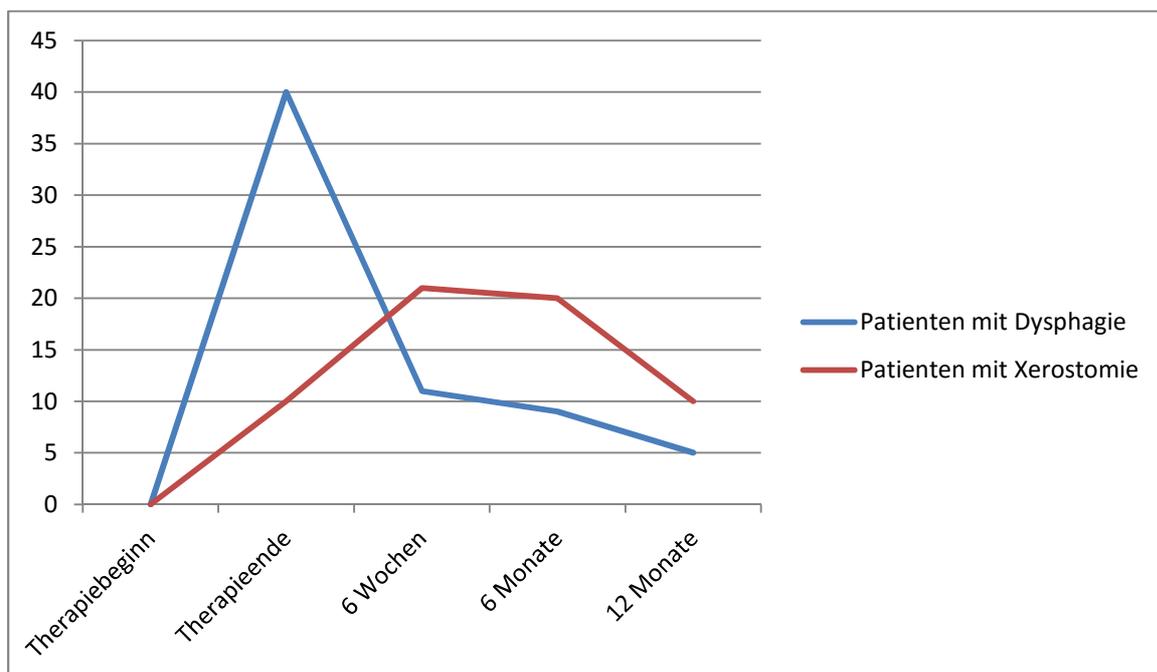


Abbildung 9: Spättoxizitäten

Von den Patienten mit Chemotherapie entwickelten 45% eine Xerostomie. Bei Patienten ohne Chemotherapie war der Anteil mit 25% signifikant niedriger ( $p=0,04$ ).

Eine Xerostomie trat bei Patienten mit hyperfraktionierter und akzelerierter Bestrahlung signifikant häufiger auf ( $p<0,001$ ). Ob es sich im Gesamtkollektiv um eine IMRT oder IMAT handelte, hatte keinen signifikanten Einfluss ( $p=0,87$ ).

### ***3.3.6.3 Karnofsky-Performance-Status***

Die KPS-Werte bei Patienten mit kurativer und palliativer Therapieintention unterscheiden sich vor, während und nach der Therapie nicht signifikant voneinander und zeigen sich generell stabil (Median palliativ 60% vs. kurativ 70%).

Eine in kurativer Intention verabreichte simultane Chemotherapie führte zu signifikant schlechteren KPS-Werte während der Therapie (Median 60% mit Chemotherapie vs. 70% ohne,  $p=0,02$ ).

## 3.4 Überleben

### 3.4.1 Gesamtüberleben

Von den 97 Patienten lebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (Juli 2012) noch 30 (31%).

Bei den 53 Patienten mit bekannter Todesursache handelte es sich in 24 Fällen und somit am häufigsten um Folgen der Tumorerkrankung. Weitere häufige Gründe waren kardiopulmonale (21) und renale (2) Erkrankungen oder eine Kachexie (3).

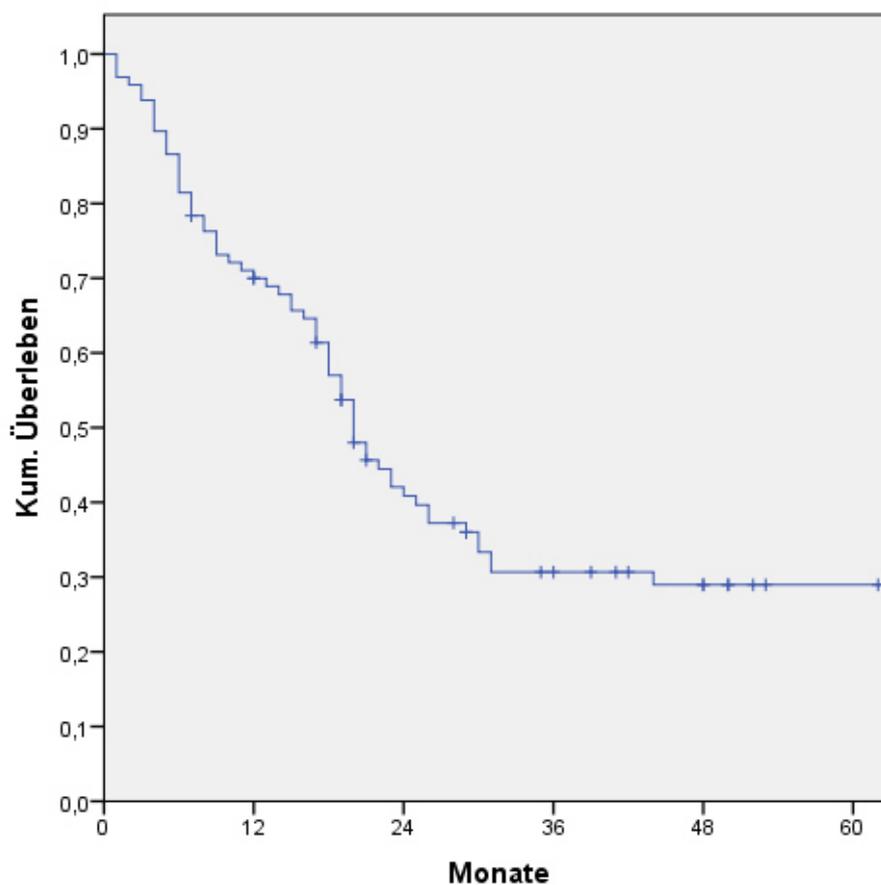


Abbildung 10: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben betrug nach einem Jahr 70%, nach zwei Jahren 41%, nach drei Jahren 31%, und nach vier bzw. fünf Jahren 29%. Der Median lag bei 20 Monaten.

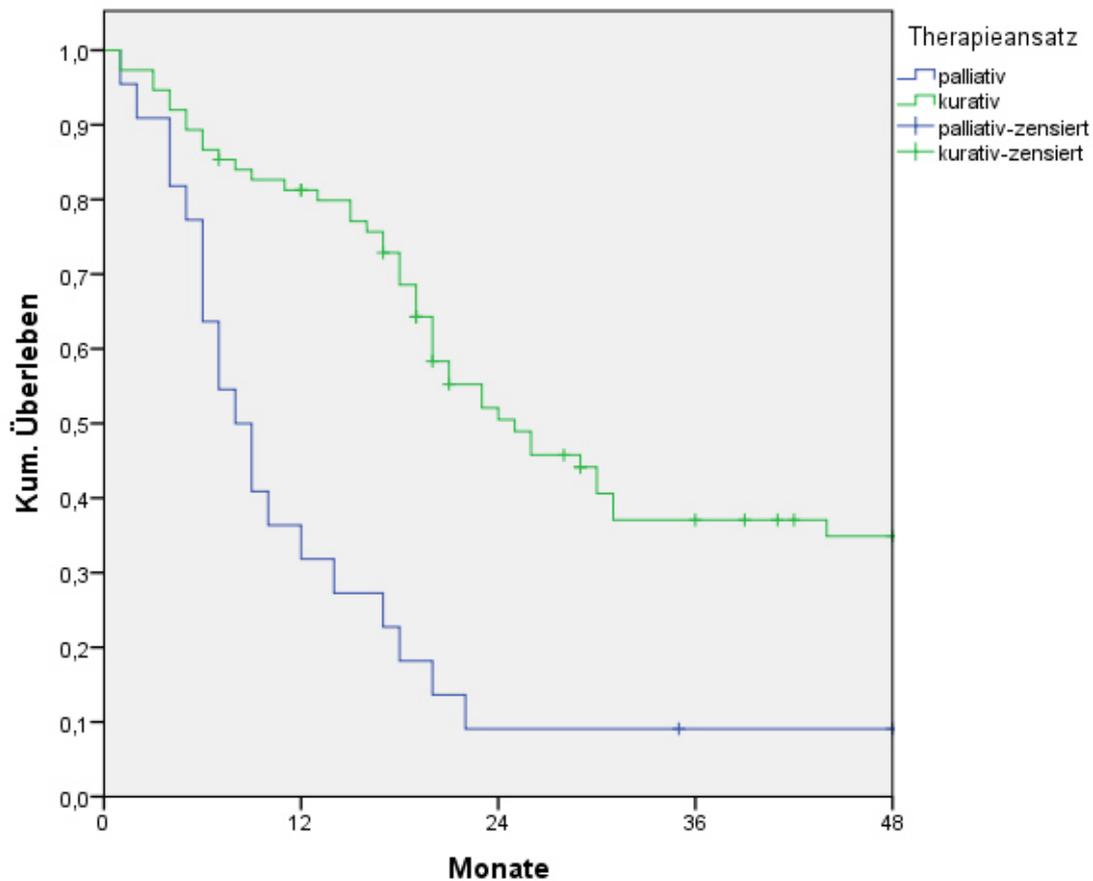


Abbildung 11: Gesamtüberleben und Therapieansatz

Patienten mit kurativem Ansatz überlebten signifikant länger ( $p < 0,001$ ). Nach einem Jahr waren noch 81% am Leben, nach zwei Jahren 51%, nach drei Jahren 37% und nach vier Jahren 35%. Der Median lag bei 25 Monaten. In der Gruppe mit palliativem Ansatz lagen die Werte nach einem Jahr bei 32% und nach einem weiteren Jahr bei 9%. Der Median lag bei acht Monaten.

Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte das Patientenalter ( $p = 0,39$  bei Einteilung der Patienten in folgende Gruppen: 70. - 74. Lebensjahr, 75. - 79. Lj., 80. - 84. Lj., über 85. Lj.; die Mediane lagen für die einzelnen Gruppen bei 20, 30, 15, 7 und 20 Monaten).

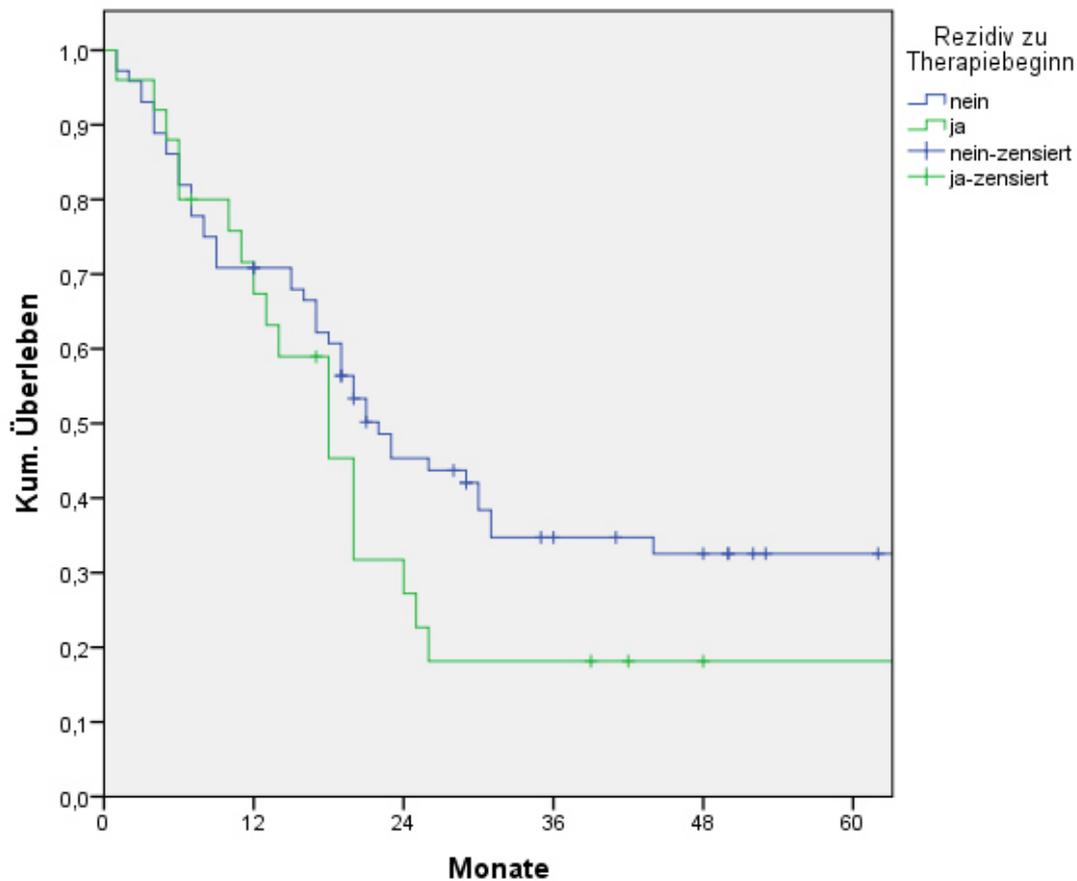


Abbildung 12: Gesamtüberleben bei Rezidiv zu Therapiebeginn

Bei Patienten bei denen ein Rezidiv behandelt wurde war das Gesamtüberleben nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,27$ ). Nach einem Jahr waren 67% von ihnen am Leben, nach zwei Jahren 32% und ab drei Jahren 18%. Der Median lag bei 18 Monaten. Bei Patienten mit Erstmanifestation des Tumors lagen die Werte bei 71%, 45% und 35%. Der Median lag hier bei 22 Monaten.

Patienten mit T1- oder T2-Tumoren überlebten signifikant länger ( $p=0,01$ ). Nach zwölf Monaten waren noch alle Patienten am Leben, nach 24 Monaten lag der Anteil bei 72%, und nach 36 Monaten bei 54%. Der Median betrug 88 Monate. Für Patienten mit T3- oder T4-Tumor lagen die Werte bei 61%, 34%, und 25%. Nach 48 Monaten war der Anteil auf 23% gefallen. Der Median lag bei 17 Monaten.

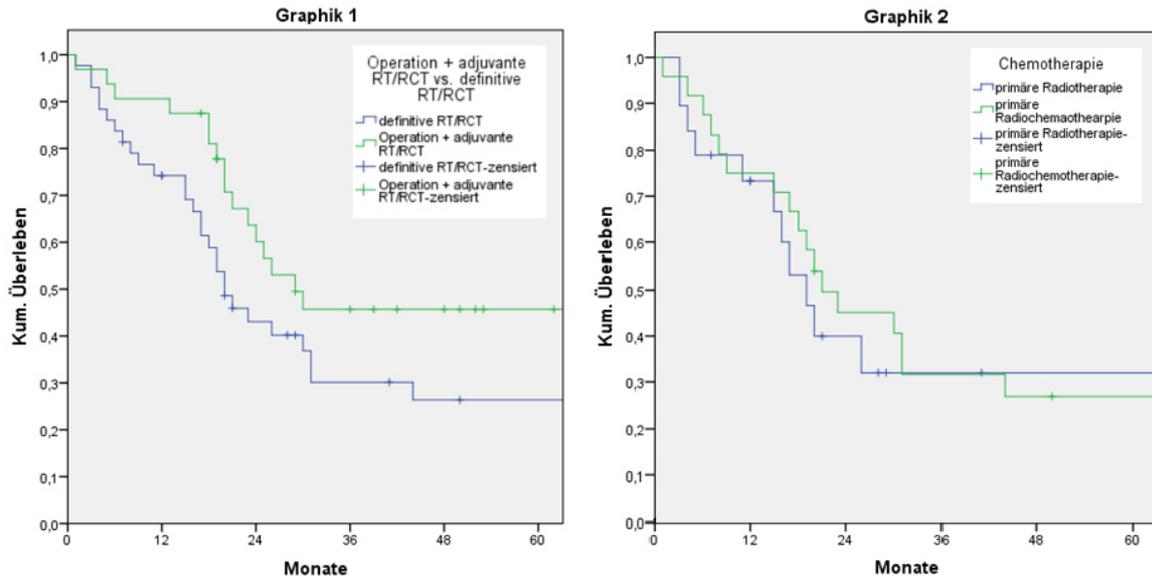


Abbildung 13: Gesamtüberleben und Therapie

**Graphik 1: Gesamtüberleben Operation mit adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie vs. definitive Radio-/Radiochemotherapie bei kurativem Ansatz**

**Graphik 2: Gesamtüberleben primäre Radiotherapie/Radiochemotherapie bei kurativem Ansatz**

Patienten, deren Tumor in kurativer Intention reseziert und mit einer adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie behandelt wurde, überlebten wie aus Graphik 1 in Abbildung 13 ersichtlich ist, im Vergleich zu Patienten die sich keiner Operation unterzogen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,07$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt jedoch einen tendenziellen Vorteil für Patienten mit chirurgischer Therapie.

Bei chirurgischer Behandlung in Kombination mit Radio- bzw. Radiochemotherapie lag das Gesamtüberleben nach einem Jahr bei 91%, nach zwei Jahren bei 60% und nach drei Jahren bei 46%. Der Median lag bei 29 Monaten. Primär bestrahlte bzw. radiochemotherapierte Patienten überlebten zu 74% das erste Jahr. Nach zwei Jahren lag der Wert bei 43%, nach drei Jahren bei 30% und nach vier Jahren bei 26%. Der Median lag bei 20 Monaten.

Eine simultane Chemotherapie konnte, wie in Graphik 2 in Abbildung 13 dargestellt ist, bei Vergleich der kurativ geplanten primären Radio- bzw. Radiochemotherapien das Überleben ebenfalls nicht signifikant beeinflussen ( $p=0,64$ ).

Die Werte lagen bei primäre Radiotherapie nach zwölf Monaten bei 73%, nach 24 Monaten bei 40%, nach 36 Monaten bei 32%. Der Median betrug 19 Monate.

Bei primäre Radiochemotherapie betragen sie nach zwölf Monaten 75%, nach 24 Monaten 45%, nach 36 Monaten 32% und nach 48 Monaten 27%. Der Median lag bei 21 Monaten.

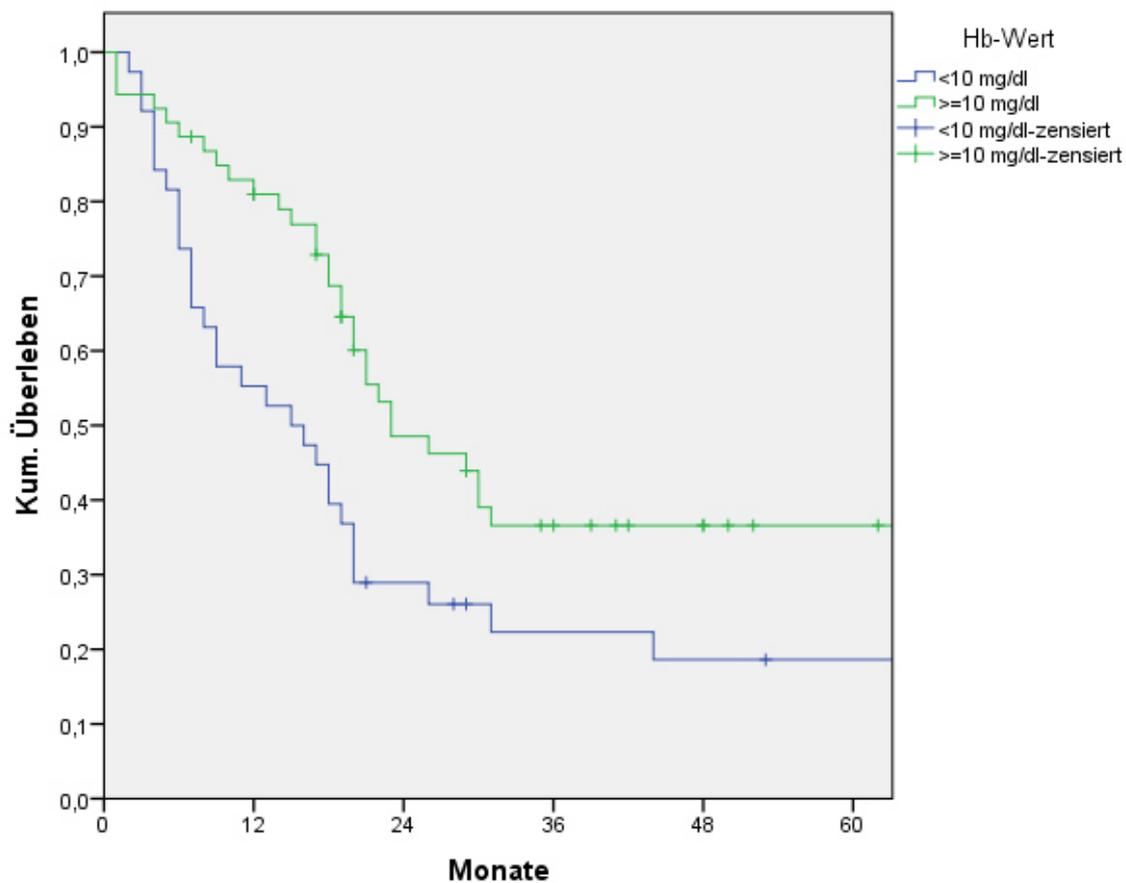


Abbildung 14: Gesamtüberleben und Hb-Wert

Patienten, deren Hämoglobin-Wert während der Therapie unter 10mg/dl abfiel überlebten signifikant kürzer ( $p=0,03$ , Median 15 vs. 23 Monate).

Ebenso überlebten Patienten die auch sechs Wochen nach Therapieende noch unter Dysphagie CTC-Grad III litten signifikant schlechter ( $p<0,001$ , Median 26 vs. 20 Monate).

Ein Karnofsky-Index von 90% und mehr (entspricht ECOG Grad 0 "normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung") zu Beginn der Therapie bedeutete ein signifikant besseres Gesamtüberleben ( $p=0,03$ , Median 20 vs. 89 Monate).

Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten Gewichtsverlust von mehr als 10% ( $p=0,21$ , Median für Gewichtsverlust  $>10\%$  89 Monate,  $\leq 10\%$  Gewichtsverlust 20 Monate), Mukositis ( $p=0,69$ , Median für Mukositis  $\leq$  Grad II 19 vs.  $\geq$  Grad III 21 Monate), Unterbrechung der Radiotherapie ( $p=0,97$ , Median 18 v. 20 Monate) und Erreichen der angestrebten Strahlendosis ( $p=0,35$ , Median 23 vs. 29 Monate) bzw. über 75% der geplanten Chemodosis ( $p=0,84$ , Median 18 vs. 20 Monate).

### 3.4.2 Progressionsfreiheit bei kurativem Ansatz

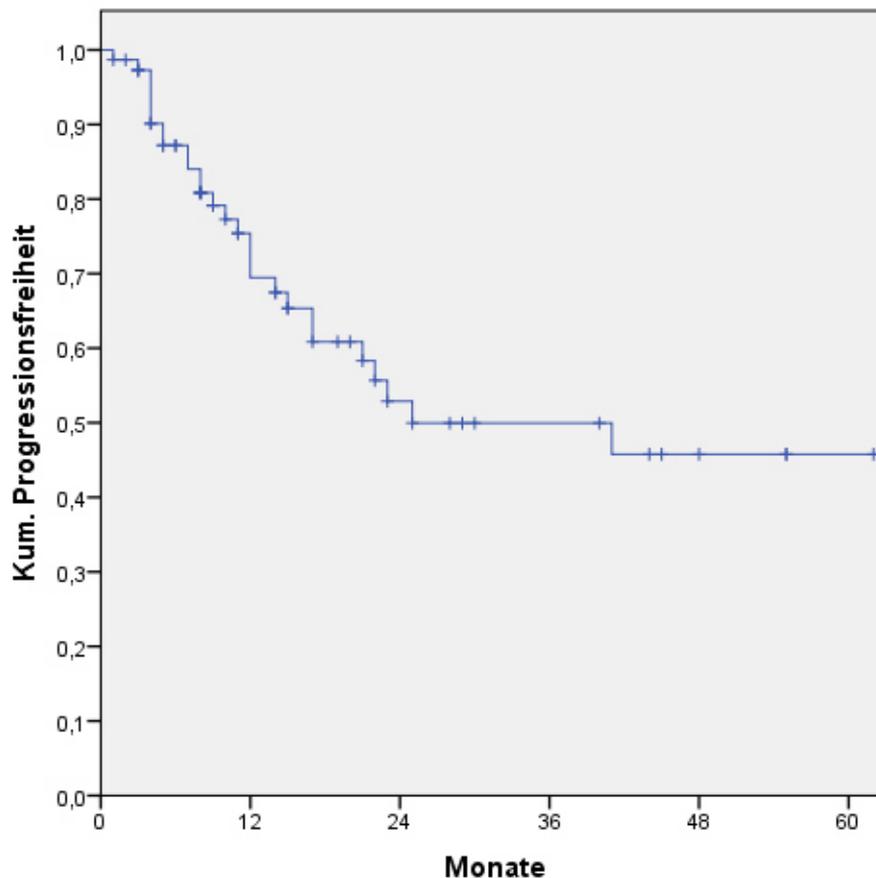


Abbildung 15: Progressionsfreiheit

69% der Patienten mit kurativer Therapie waren nach zwölf Monaten noch tumorfrei. Nach 24 Monaten lag der Wert bei 53%, nach 36 Monaten bei 50% und ab 48 Monaten bei 46%. Der Median lag bei 25 Monaten.

Patienten, bei denen der behandelte Tumor bereits ein Rezidiv war, waren tendenziell kürzer tumorfrei. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,38$ ).

Bei Patienten mit Rezidiv lagen die Werte nach zwölf Monaten bei 63% und ab 24 Monaten bei 36%. Der Median lag bei 23 Monaten.

Bei Patienten ohne Rezidiv betrug der Wert nach zwölf Monaten 72%, nach 24 Monaten 57%, nach 36 Monaten 54% und nach 48 Monaten 49%. Der Median betrug 41 Monate.

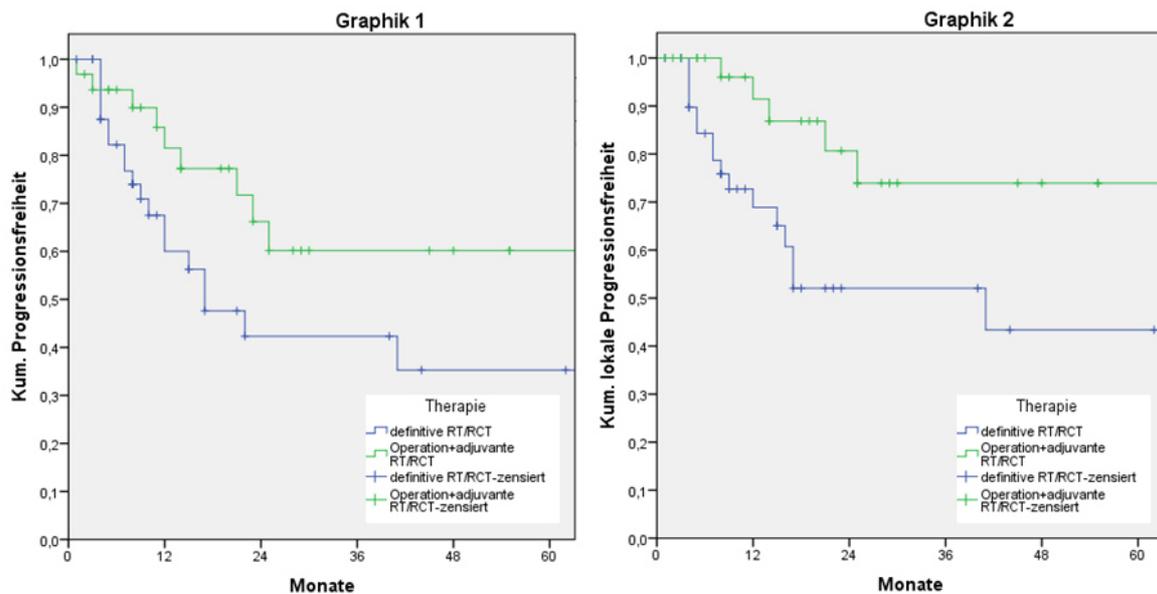


Abbildung 16: Progressionsfreiheit und Therapie

**Vergleich Operation mit adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie vs. definitive Radio-/Radiochemotherapie bezüglich systemischer Progressionsfreiheit (Graphik 1) und lokaler Progressionsfreiheit (Graphik 2)**

Wie in Abbildung 16, Graphik 1 ersichtlich wird, konnte bei Patienten mit kurativer Resektion, gefolgt von adjuvanter Therapie im Vergleich zur definitiven Radio- bzw. Radiochemotherapie eine tendenziell längere systemische Progressionsfreiheit erreicht werden, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied bestand ( $p=0,06$ ). In dieser Patientengruppe waren 82% nach einem Jahr noch tumorfrei. Nach zwei Jahren waren es 66%, nach drei Jahren 60%. Bei definitiv bestrahlten bzw. radiochemotherapierten Patienten konnte bei 61% nach einem Jahr noch kein Progress festgestellt werden. Nach zwei Jahren lag der Anteil bei 42%, nach vier Jahren bei 35%.

Abbildung 16, Graphik 2 zeigt, dass bezüglich der lokalen Progressionsfreiheit bei kurativ intendierter Resektion mit adjuvanter Therapie gegenüber einer definitiven Radio- oder Radiochemotherapie ein signifikanter Effekt erzielt werden konnte ( $p=0,01$ ). 91% dieser Patienten waren nach einem Jahr weiterhin lokal tumorfrei. Nach zwei Jahren waren es 81%, nach drei Jahren 74%. Bei definitiv bestrahlten bzw. radiochemotherapierten Patienten lag der Wert nach dem ersten Jahr bei 66% und nach dem zweiten und dritten bei 48%. Nach vier Jahren waren noch 40% ohne Progress.

Von den in kurativer Intention behandelten Patienten entwickelten 16 während der Nachbeobachtungszeit das erste lokoregionäre Rezidiv. Es handelte sich dabei um folgende Tumorlokalisationen:

**Tabelle 23: Tumorentität bei Lokalrezidiv nach Therapieende**

<b>Tumorentität</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozente</b>
Hypopharynx	7	44%
Larynx	3	19%
Mundhöhle	3	19%
Oropharynx	2	12%
Nasennebenhöhlen	1	6%
Gesamt	16	100%

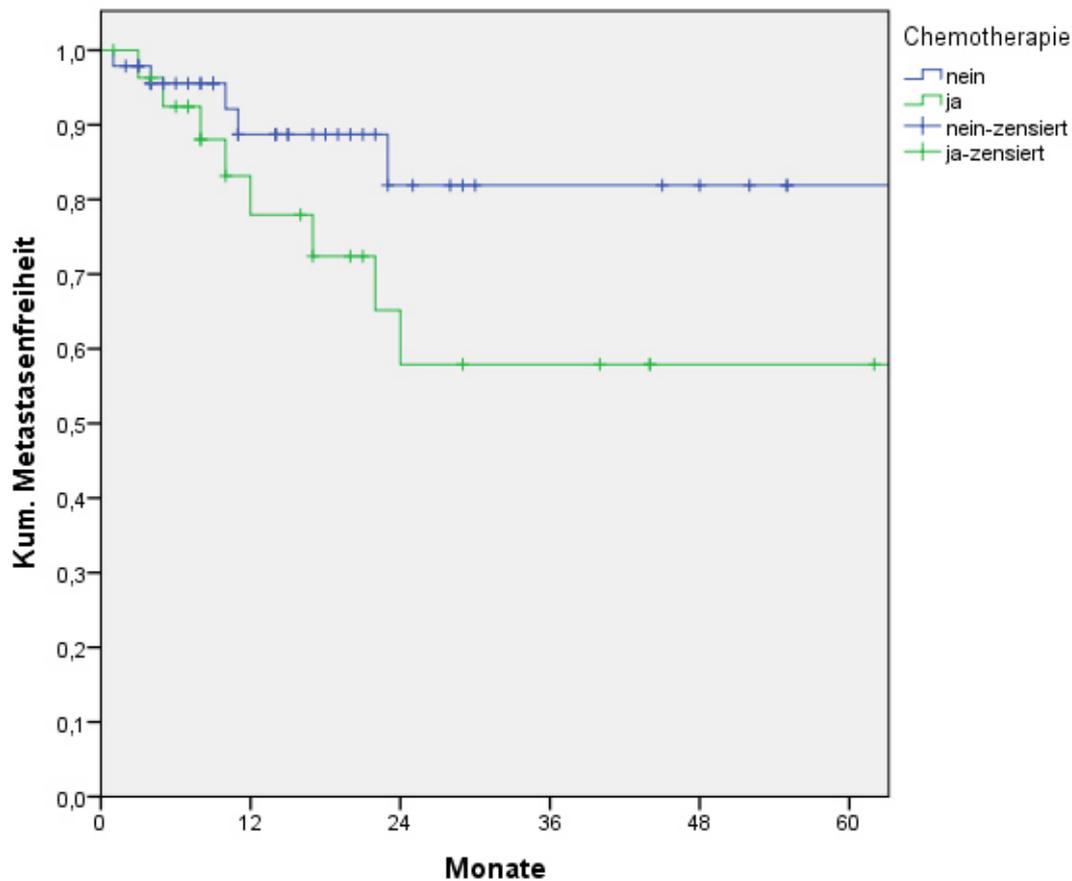


Abbildung 17: Metastasenfreiheit Chemotherapie

Patienten mit kurativer Radiochemotherapie hatten im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie keine signifikant niedrigere Metastasierungsrate ( $p=0,11$ ).

Patienten die mit einer simultanen Chemotherapie behandelt wurden waren zu 83% nach einem Jahr noch frei von Metastasen und zu 58% nach zwei Jahren. Ohne Chemotherapie lagen die Werte bei 89% und 82%.

Ein Erreichen von mindestens 75% der geplanten Chemodosis führte tendenziell zu längerer Lokalrezidivfreiheit ( $p=0,39$ , Median 12 vs. 21 Monate).

Eine Unterbrechung der Radiatio bedeutete keinen Nachteil bezüglich der Lokalrezidivfreiheit ( $p=0,95$ , Median 17 Monate ohne Unterbrechung vs. 21 Monate mit Unterbrechung). Die verschiedenen Fraktionierungen führten ebenfalls zu keinem Unterschied in dieser Hinsicht ( $p=0,30$ , Median 17 Monate normofraktioniert vs. 16 Monate hyperfraktioniert).

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientencharakteristik

#### 4.1.1 Geschlechterverteilung

Über alle Altersgruppen liegt das Verhältnis von Männern zu Frauen mit Kopf-Hals-Tumoren bei ca. 8:1 bis 15:1.<sup>60</sup> Knott et al, die Manifestation von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Zweitumoren, sowie deren Einfluss auf das Überleben bei Kopf-Hals-Tumoren in unserer Klinik untersuchten, stellten ein Geschlechterverhältnis von 13:1 fest. Für deren Arbeit wurde kein spezielles Alter als Selektionskriterium herangezogen (Mittelwert 57 Jahre, Range 20 bis 89 Jahre)<sup>66</sup> Das Verhältnis von 4:1 bei Männern und Frauen in unserem Kollektiv unterscheidet sich hiervon deutlich, ist jedoch beispielsweise mit dem bei Sarini et al und Lusinchi et al (jeweils 5:1) vergleichbar. Diese Arbeiten beschäftigen sich ebenfalls mit der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren bei Patienten über 70 bzw. 75 Jahren. Der größere Anteil der weiblichen Patienten bei fortgeschrittenem Alter lässt sich unter anderem auf die höhere Lebenserwartung der Frauen zurückführen.<sup>50, 61</sup> Als weitere Ursache für das veränderte Geschlechterverhältnis der Altersgruppen wären unterschiedliche Risikofaktoren denkbar. Beispielsweise treten HPV-bedingte Tumoren gehäuft bei jüngeren Männern auf. Diese fallen in unserem älteren Kollektiv weg.

#### 4.1.2 Therapieansatz

Im vorliegenden Gesamtkollektiv lag der Anteil der in kurativer Intention behandelten Patienten bei 77%. Der in dieser Patientengruppe signifikant niedrigere T-Status scheint dabei ein Selektionskriterium zu sein. Patienten mit kurativem Therapieansatz wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf (3-Jahres-Überleben 37% vs. 9%).

In unserem Kollektiv konnte mehrmals ein Umschwenken von kurativer zu palliativer Strategie beobachtet werden. Dies ist unter anderem durch erst im Verlauf festgestellte Metastasen oder Tumorprogress, Auswirkungen der Behandlung selbst oder den Patientenwillen begründet. Andererseits erhielten palliativ therapierte Patienten wie bei Lusinchi et al zum Teil Bestrahlungsdosen, die den kurativen Zielwerten entsprechen (Median 59 Gy, Maximum 70 Gy). Dies wiederum könnte ein Hinweis auf ein zu großzügiges Stellen einer palliativen Intention sein. Zwar kann retrospektiv in einigen Fällen nicht mehr endgültig geklärt werden, welche Gründe für die Wahl der entsprechenden Therapieoption ausschlaggebend waren, es wird jedoch deutlich, dass bei älteren Patienten die Tendenz besteht deren Ressourcen für eine intensivere Therapie zu unterschätzen.<sup>50</sup>

Da in retrospektiven Arbeiten häufig nicht ersichtlich ist, was ausschlaggebend für die Entscheidung zu palliativer oder kurativer Therapie ist, ist ein Vergleich mit anderen Arbeiten hinsichtlich der Therapieintention schwierig.

Bei Knott et al wurde beispielsweise die Fernmetastasierung als einziges Entscheidungskriterium für Kuration oder Palliation herangezogen. 95% der Patienten wurden der Gruppe mit kurativer Therapie zugeordnet.<sup>66</sup>

Lusinchi et al und Sanabria et al wählten Fernmetastasen, rezidivierende Tumorerkrankungen oder palliative Therapie per se sogar als Ausschlusskriterium in ihren Arbeiten.<sup>50, 62</sup>

Metges et al diskutieren in ihrem Review das Vorgehen bei der Radiotherapie von älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Sie beobachten, dass Ältere weniger aggressiv therapiert werden, da man bei deren eingeschränkter Lebenserwartung die Behandlungsprozedur als zu starke Beeinträchtigung der Lebensqualität betrachtet. Entsprechend wurde eine Unterrepräsentation der älteren Patienten in klinischen Studien im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv beobachtet. Auch in unserem Kollektiv waren lediglich zwei Patienten in klinische Studien eingeschlossen. Bezüglich des Therapieansprechens und des Überlebens wurde von Metges et al jedoch kein Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppe ausgemacht. Sie schlussfolgern deshalb, dass auch ältere Patienten, wenn möglich, aggressiv und in kurativer Intention therapiert werden sollten.<sup>7</sup>

#### **4.1.3 Rezidive zu Therapiebeginn**

Ein Rezidiv zu Therapiebeginn stellte in vielen Studien zu Kopf-Hals-Tumoren bei Älteren bereits ein Ausschlusskriterium dar.<sup>7, 62, 63</sup> Auch Knott et al untersuchten in ihrer Arbeit nur Patienten mit Erstmanifestation des Tumors.<sup>66</sup>

In unserem Patientenkollektiv lag der Anteil der Rezidivtumore zu Therapiebeginn bei 25 Fällen. Hiervon wurde bei 15 ein kuratives Therapieziel verfolgt (elf adjuvante Radio-/Radiochemotherapien, vier primäre Radiotherapien). Das Vorliegen eines Rezidives beeinflusste im Gegensatz zum Therapieansatz das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv nicht signifikant. Nach zwei Jahren lagen die Werte bei ihnen bei 32% im Vergleich zu 45% bei Erstmanifestation eines Tumors. Wurde in kurativer Intention behandelt, so war auch die progressionsfreie Zeit im Vergleich zu erstmanifestierten Tumoren nicht signifikant kürzer (nach zwei Jahren 36% vs. 57%). Dass sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die progressionsfreie Zeit lediglich ein tendenziell negativer Effekt, jedoch kein signifikanter

Unterschied für Patienten mit Rezidiv besteht, könnte hier an der Größe unseres Kollektivs liegen.

Boehm et al beschäftigen sich in ihrem Review mit den gegenwärtigen Therapieoptionen bei rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren unabhängig vom Patientenalter. Sie berichten von kürzerem Überleben bei Patienten mit Rezidivtumoren.<sup>80</sup>

Rezidive beeinflussen die Prognose sowohl von jüngeren als auch von älteren Patienten negativ. Ob der von uns beobachtete Einfluss im älteren oder jüngeren Kollektiv stärker ausgeprägt ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden, da Knott et al diese Patientengruppe aus ihrer Arbeit ausschlossen.<sup>66</sup>

## **4.2 Tumorcharakteristik**

### **4.2.1 Tumorentitäten**

In unserem Patientenkollektiv waren Tumoren am häufigsten in der Mundhöhle (32%) und im Larynx (27%) lokalisiert. In dem durchschnittlich jüngeren Kollektiv von Knott et al hingegen dominierten Tumoren des Pharynx (Hypopharynx 31%, Oropharynx 27%).<sup>66</sup> Die unterschiedliche Verteilung der Tumorentitäten könnte sich zum Teil durch die bei jüngeren Patienten größere Rolle der HPV-bedingten Pharynxtumore erklären lassen.

Abweichende Verhältnisse in anderen Kollektiven lassen sich unter anderem durch die Spezialisierung von Einrichtungen auf die Behandlung einzelner Tumorarten erklären.

### **4.2.2 Histologie und Grading**

In der gesamten Gruppe der Kopf-Hals-Tumore liegt wie in unserem Kollektiv in über 90% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom vor.<sup>22</sup> Ähnlich verhält es sich in anderen Kollektiven mit älteren Patienten.<sup>6,50</sup> In Studien wird der histologische Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms sogar häufig als Selektionskriterium gewählt, wobei dann von SCCHN (*Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*) gesprochen wird.<sup>49, 61, 62, 63</sup>

Metges et al beschreiben eine übereinstimmende Verteilung der Differenzierungsgrade bei älteren Patienten mit Kollektiven Jüngerer,<sup>7</sup> was sich auch beim Vergleich mit der Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade bei uns und Knott et al bestätigt.<sup>66</sup> Hierzu wird jedoch in anderen Arbeiten oft keine genaue Auflistung gemacht. Grund hierfür könnte sein, dass hauptsächlich T-, N- und M-Status direkten Einfluss auf die Entscheidung für eine Therapieoption nehmen.

### 4.2.3 TNM-Klassifikation & UICC-Stadien

Bezüglich der TNM-Klassifikation unterscheiden sich die Daten in den Studien sehr. Zum einen werden unterschiedliche Ausgaben der Klassifikationssysteme verwendet, zum anderen sind die Anteile der Tumorentitäten in den Kollektiven sehr heterogen, die Tumorstadien werden aber meist nur zusammengefasst für alle Lokalisationen dargestellt. Auch die Zuteilung der einzelnen Tumorstadien zu den verschiedenen Therapiemodalitäten ist nicht ersichtlich. Aufgrund der Heterogenität bezüglich der TNM-Klassifikation sind folglich auch die UICC-Tumorstadien sehr unterschiedlich verteilt.<sup>49, 50, 61, 62</sup>

In dieser Arbeit wurden Patienten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie untersucht, weshalb keine Patienten mit alleiniger chirurgischer Therapie aufgenommen wurden. Gut operable T1- und T2-Tumore traten mit 23% folglich verhältnismäßig selten auf, wohingegen T3- und T4-Tumore mit 77% dominierten. Der Anteil der Patienten mit tumorfreien Lymphknoten lag bei 21%. In 14% der Fälle lag ein N1-Status vor. Mit 53% wies die Mehrheit der Patienten einen N2-Status auf. 9% zeigten einen N3-Status. Dies spiegelt sich auch in den UICC-Stadien wieder (96% Stadium III und IV)

Eine vergleichbare Zusammensetzung bezüglich TNM-Status und UICC-Stadium ohne spezielle Betrachtung einer Altersgruppe wurde in der Arbeit von Knott et al an unserer Klinik beschrieben.<sup>66</sup>

Sanabria et al hingegen dokumentierten einen verhältnismäßig größeren Anteil der T1- und T2-Tumore, was zum einen auf der Tatsache beruhen könnte, dass es sich um eine Arbeit aus einer chirurgischen Abteilung handelt und zum anderen, dass palliative Therapieintention als Ausschlusskriterium gewählt wurde. Ein ähnliches Verhältnis liegt bezüglich der befallenen zervikalen Lymphknoten vor. So machten hier die Patienten mit tumorfreien Lymphknoten über die Hälfte des Kollektivs aus (68%).<sup>62</sup> Ähnliche Verhältnisse bezüglich des N0-Status konnten in weiteren Studien mit älteren Patientenkollektiven beobachtet werden.<sup>50, 67, 68</sup>

Patienten mit Fernmetastasierung zu Therapiebeginn wurden von Lusinchi et al ebenso wie von Sanabria et al ausgeschlossen.<sup>50, 62</sup> Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung stellen eine Herausforderung dar. Der Nachweis von Fernmetastasen bedeutet häufig das Fehlen von weiterer kurativer Interventionsmöglichkeit. Das Gesamtüberleben ist bei Vorhandensein von Fernmetastasen im Vergleich zu Lokalrezidiven noch deutlicher eingeschränkt.<sup>66</sup>

### 4.3 Therapieergebnisse

#### 4.3.1 Überleben und Progressionsfreiheit

In unserer Arbeit lag ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 29% im Gesamtkollektiv vor, was den Daten in anderen Arbeiten zu älteren Kopf-Hals-Patienten entspricht.<sup>50, 61, 68</sup> Knott et al wiesen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 28% nach. Die trotz des bei uns größeren Anteils palliativer Therapien übereinstimmenden Zahlen verdeutlichen, dass eine im Vergleich zu jüngeren Patienten zurückhaltende Therapie bei älteren Patienten nicht gerechtfertigt ist.<sup>66</sup>

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstarben insgesamt 67 Patienten. Sie hatten im Mittel das 78. Lebensjahr erreicht (Median 77. Lebensjahr; 25-Perzentile 73. Lebensjahr, 75-Perzentile 82. Lebensjahr, IQR 5 Jahre).

In unserem Kollektiv verstarben von den Patienten mit bekannter Todesursache 45% tumorbedingt. Bei Sanabria et al konnte in 35% der Todesfälle der Tumor als Ursache identifiziert werden.<sup>62</sup> Es kann also bei einem großen Teil der Patienten die Tumorerkrankung als der das Überleben limitierende Faktor betrachtet werden. Der Impuls ältere Patienten mit Malignomen aufgrund anderer, vermeintlich das Überleben limitierender Komorbiditäten weniger aggressiv zu behandeln, scheint folglich nicht grundlegend gerechtfertigt zu sein. Darüber hinaus bestand in unserem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen Karnofsky-Index und Gesamtüberleben. Es konnte für Patienten mit einem Karnofsky-Index von mindestens 90% vor der Therapie ein signifikant besseres Überleben gezeigt werden. Bei Patienten mit schlechteren Karnofsky-Werten wurde die Therapie zudem signifikant häufiger unterbrochen. Lusinchi et al wiesen einen Zusammenhang zwischen initialem Karnofsky-Index und Gesamtüberleben nach. Mit einem Karnofsky-Index von 100% lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 54%, mit einem Karnofsky-Index von 50% oder weniger nur noch bei 14%.<sup>50</sup> Dies zeigt deutlich, dass neben der Tumorerkrankung auch der Allgemeinzustand einen Einfluss auf die Prognose des Patienten hat.

Ebenso überlebten Patienten die auch in den Wochen und Monaten nach Therapieende noch unter Dysphagie litten signifikant schlechter, was durch die zahlreichen negativen Folgen der Schluckbeschwerden begründet sein könnte. Dysphagie führt zu Mangelernährung, Gewichtsverlust und Kachexie, was wiederum zu Infektanfälligkeit und Tod führen kann. Desweiteren bedeuten Schluckbeschwerden ein erhebliches Aspirationsrisiko, was zu einer Pneumonie führen kann.<sup>85</sup> Dieser Zusammenhang verdeutlicht die Wichtigkeit einer adäquaten Ernährungstherapie und logopädischen Trainings auch nach Therapieende.

Von den zwei Patienten mit palliativer Therapie, die am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren, hatte einer bereits 35 (Patient 1), der andere sogar 48 Monate (Patient 2) überlebt. Patient 1 war zu Therapiebeginn 74 Jahre alt, Patient 2 80 Jahre. Dies bedeutet, dass auch ältere Tumorpatienten durch palliative Therapie noch mehrere Jahre überleben können.

Insgesamt kam es bei 42 Patienten aus unserem Kollektiv zu einem Rezidiv der Tumorerkrankung. 22 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv, elf Fernmetastasen und neun beides.

Laut Ridge et al treten 80% der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auf.<sup>22</sup> Ein ähnliches Verhältnis für unser Patientenkollektiv lässt sich aus der Kaplan-Meier-Kurve bezüglich der Progressionsfreiheit ablesen. Patienten mit T3- oder T4-Status zu Therapiebeginn entwickelten signifikant häufiger ein Tumorrezidiv. Patienten mit Tumorrezidiv wiederum überlebten signifikant schlechter. Der Zusammenhang bestand sowohl bei neuauftretene Fernmetastasen als auch bei Lokalrezidiven.

Die mediane Zeit bis zur Diagnose von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen lag in unserem Kollektiv bei kurativ behandelten Patienten bei acht respektive zehn Monaten. Bei Knott et al lagen die Werte jeweils bei zwölf Monaten.<sup>66</sup>

Aufgrund des nur geringen Unterschiedes bezüglich der medianen rezidivfreien Zeit sowie dem gleichen 5-Jahres-Überleben kann von einem gleichwertigen Therapieansprechen der beiden Altersgruppen in unserer Klinik ausgegangen werden. Diese Annahme wird durch die Erkenntnisse weiterer Autoren, wie beispielsweise Metges et al unterstützt.<sup>7</sup>

## **4.3.2 Radiotherapie**

### **4.3.2.1 Primäre und adjuvante Radiotherapie**

Sarini et al bemerkten in ihrer retrospektiven Studie zu Älteren mit Kopf-Hals-Tumoren, dass über 75-Jährige im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe (18 bis 74 Jahre) weniger aggressiv behandelt wurden.<sup>61</sup> Ein geringerer Anteil an adjuvanten Behandlungen bei älteren Patienten ist in weiteren Studien zu beobachten.<sup>49, 64</sup> Diese Tatsache könnte durch die bei älteren Menschen häufigeren Komorbiditäten erklärt werden. Lusinchi et al stellten in ihrer Arbeit zur Radiotherapie bei über 70-Jährigen mit Kopf-Hals-Tumoren bei einem Drittel der Patienten Kontraindikationen für einen Eingriff in Narkose fest.<sup>50</sup>

Der Anteil der Patienten mit Tumorresektion und adjuvanter Radiatio bei kurativ therapierten Patienten lag in unserem Kollektiv bei 43%. 57% unterzogen sich einer primären Radio/Radiochemotherapie. Knott et al verzeichneten (nach Ausschluss der Patienten mit positiven Resektionsrändern) einen Anteil von adjuvanten Behandlungen von 46%.<sup>66</sup> Somit bestand kein deutlicher Unterschied zum jüngeren Patientenkollektiv an unserer Klinik. Das Alter wurde folglich in unserer Klinik nicht als Selektionskriterium für eine chirurgische Therapie herangezogen. Ob sich die Resektion bei älteren Patienten hinsichtlich des Ausmaßes von der bei jüngeren Patienten unterschied, kann anhand der uns vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

In unserer Klinik profitieren ältere Patienten im Gegensatz zu jüngeren lediglich hinsichtlich der lokalen Progressionsfreiheit, nicht aber bezüglich des Gesamtüberlebens und der systemischen Progressionsfreiheit signifikant von einer Resektion des Tumors. Ein tendenzieller Vorteil konnte hierbei jedoch beobachtet werden. Eventuell kann gemutmaßt werden, ob bei einem größeren Kollektiv ein signifikanter Unterschied zu beobachten gewesen wäre. Ein positiver Effekt auf die fernmetastasenfreie Zeit konnte weder von uns noch von Knott et al nachgewiesen werden.<sup>66</sup>

Bei der Bewertung der geringeren lokalrezidivfreien Zeit nach primärer Radio- bzw. Radiochemotherapie in unserem Kollektiv muss eine mögliche Verzerrung durch den signifikant schlechteren T-Status dieser Patienten zu Therapiebeginn berücksichtigt werden. Die Tendenz Patienten mit fortgeschrittenem Tumor eher einer primären Radio- bzw. Radiochemotherapie statt einer adjuvanten Therapie zuzuführen könnte dadurch begründet sein, dass bei der durch den TNM-Status bereits eingeschränkten Prognose negative Begleiterscheinungen einer invasiven Therapie nur ungern in Kauf genommen werden.

Auch bei der Betrachtung der Strahlendosis bestehen Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. So beobachteten Metges et al eine im Vergleich zu jüngeren geringere angestrebte Gesamtdosis bei älteren Patienten.<sup>7</sup>

In unserer Arbeit wurde bei primärer kurativer Therapie als Gesamtdosis 69 Gy und bei adjuvanter Therapie mindestens 66 Gy angestrebt. Knott et al unterschieden sowohl bei primärer als auch bei adjuvanter Therapie Patienten, die über und unter 65 Gy appliziert bekamen. Da außerdem hinsichtlich der Strahlendosis keine Unterscheidung zwischen palliativer und kurativer Intention vorliegt, ist eine direkte Gegenüberstellung bezüglich der erreichten Dosis mit einem für uns vergleichbaren jüngeren Kollektiv schwierig.<sup>66</sup> Die Werte

divergieren auch in der übrigen vorliegenden Literatur stark voneinander. Zum einen werden unterschiedliche Zielwerte zugrunde gelegt, zum anderen werden häufig nur durchschnittlich erreichte Strahlendosen angegeben, weshalb die Werte für die einzelnen Therapiemodalitäten nicht ersichtlich sind. Zusätzlich finden sich nur selten Angaben zur initial geplanten und letztendlich applizierten Dosis.

Patienten mit primärer kurativer Therapie erreichten bei uns und bei Knott et al im Vergleich zu adjuvant behandelten signifikant häufiger die angestrebte Maximaldosis, was auf eine bessere Durchführbarkeit dieses Therapiemodells hindeutet. Desweiteren könnte die Operation hier ein negatives Selektionskriterium sein, da Patienten durch invasive Verfahren wie dieses eher therapiemüde sind. Diese Fakten könnten wiederum den in unserem Kollektiv tendenziell vorhandenen, jedoch nicht signifikanten Vorteil durch die scheinbar aggressivere adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie auf Überleben und Progress erklären.<sup>66</sup>

Es muss also abgewogen werden, ob Kompromisse bei der Gesamtdosis der Bestrahlung zu Gunsten der operativen Therapie gerechtfertigt werden können.

Patienten, denen eine kurative Strahlendosis appliziert werden konnte, konnten weder bei uns noch bei Knott et al dadurch einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und der lokalen Progressionsfreiheit erlangen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass signifikant häufiger Patienten mit primärer Radiatio diese hohen Strahlendosen erreichten. Dieser Gruppe wurden aber signifikant häufiger Patienten mit fortgeschrittenen T3- und T4-Tumoren zugeteilt, was sich wiederum negativ auf die Prognose auswirkt.<sup>66</sup>

Zusammengefasst kann in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden, dass primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie adjuvanten Therapieverfahren unterlegen sind. Die Tatsache, dass eine vermeintlich intensivere Therapie durch chirurgische Verfahren zu Einschränkungen bezüglich des Erreichens der kurativen Strahlendosis führt, sollte bei der Wahl des Therapieverfahrens unbedingt bedacht werden.

Um die Therapieergebnisse der verschiedenen Therapiemodalitäten bei Älteren weiter zu evaluieren wäre die Durchführung randomisierter Studien wünschenswert. Dass zum Teil kein signifikantes Niveau erreicht wird, ist möglicherweise auch auf die Größe unseres Kollektives zurückzuführen.

#### **4.3.2.2 Fraktionierung**

Neben einer zusätzlichen Chemotherapie stellt eine hyperfraktionierte und akzelerierte Radiatio eine Möglichkeit zur Therapieintensivierung dar.<sup>67</sup>

In unserem Patientenkollektiv wurden zehn Patienten hyperfraktioniert, akzeleriert bzw. mit concomitant Boost behandelt. Es handelte sich in allen Fällen um eine primäre, kurative Therapie. Siebenmal wurde eine simultane Chemotherapie verabreicht (Cisplatin, 5-FU und Cisplatin/5-FU). Therapieunterbrechungen waren im Vergleich zur normofraktionierten Gruppe seltener (10% vs. 27%). Dies könnte unter anderem durch die insgesamt kürzere Gesamtbehandlungszeit mit bedingt sein. Bezüglich des Alters und des Karnofsky-Index zu Beginn bestanden keine signifikanten Unterschiede. Dies deutet auf eine Entscheidung für oder gegen eine alternative Fraktionierung unabhängig vom Patientenalter und Allgemeinzustand hin.

Im Kollektiv von Knott et al sind zwar Patienten, die nach dem beschriebenen Schema behandelt wurden, es wird jedoch nicht gesondert auf diese Gruppe eingegangen, weshalb der Vergleich mit einem entsprechenden jüngeren Kollektiv aus unserer Klinik an dieser Stelle nicht möglich ist.<sup>66</sup>

Fu et al untersuchten in einer randomisierten Phase III Studie den Vorteil alternativer Fraktionierung gegenüber Standardfraktionierung. Es wurde eine standardfraktionierte Gruppe, eine hyperfraktionierte Gruppe, eine akzelerierte Gruppe mit Aufsplittung in zwei Bestrahlungsblöcke und eine akzelerierte Gruppe mit concomitant Boost gebildet. Das Alter war kein Selektionskriterium. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten die sich einer hyperfraktionierten Bestrahlung oder einer akzelerierten Bestrahlung mit concomitant Boost unterzogen signifikant bessere lokale Kontrollraten erreichten. Auch bezüglich des Gesamtüberlebens bestanden positive Tendenzen. Gesamtüberleben und Progressionsfreiheit der Patienten mit gesplitteter akzelerierter Bestrahlung glichen denen derer mit Standardbehandlung.<sup>72</sup>

Bourhis et al konnten in einer Metaanalyse zu hyperfraktionierter oder akzelerierter Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren auch einen signifikanten Effekt alternativer Fraktionierungen auf das Gesamtüberleben beobachten. Bei Hyperfraktionierung waren die Ergebnisse am deutlichsten. Eine Beeinflussung der Fernmetastasierung konnte nicht gezeigt werden.<sup>73</sup> Der Effekt war bei jüngeren Patienten deutlicher ausgeprägt als bei älteren.<sup>74</sup>

Allal et al hingegen, die Durchführbarkeit und Ergebnisse akzelerierter Bestrahlung bei Älteren mit Kopf-Hals-Tumoren untersuchten, beobachteten gleiche Ergebnisse bei über 70-jährigen und jüngeren Patienten.<sup>51</sup>

Wie bei Fu et al konnte auch in unserem Kollektiv ein tendenziell besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit alternativer Fraktionierung festgestellt werden. Die von Fu et al und Bourhis et al dokumentierten Vorteile bezüglich der lokalen Progressionsfreiheit konnten in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden, was an der geringen Fallzahl in unsrem Kollektiv liegen könnte. Da Ältere, wenn auch möglicherweise in geringerem Ausmaß und unter sorgfältiger Behandlung von Toxizitäten, von dieser Therapieform profitieren könnten, müsste in randomisierten Studien mit größerer Fallzahl geklärt werden, ob die Entscheidung für oder gegen ein alternatives Fraktionierungsschema aufgrund des Patientenalters gefällt werden kann.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der in 70% der Fälle zusätzlich zur alternativen Fraktionierung applizierten Chemotherapie, ist es schwierig Aussagen bezüglich der Toxizität dieses Schemas zu treffen. Akuttoxizitäten waren nicht abhängig von der angewandten Fraktionierung. Für das Auftreten einer Xerostomie konnte allerdings eine signifikante Häufung in der alternativ fraktionierten Gruppe festgestellt werden.

Im Kollektiv von Fu et al wurde alternative Fraktionierung und Standardfraktionierung bei einem nicht altersspezifischen Kollektiv verglichen. Akuttoxizitäten waren signifikant stärker ausgeprägt, Spättoxizitäten hingegen waren nicht signifikant erhöht.<sup>72</sup>

#### **4.3.2.3 IMRT**

Yu et al, die in ihrer Arbeit die IMRT mit der herkömmlichen Bestrahlungstechnik bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumor vergleichen, beobachteten einen jährlichen Zuwachs der Bedeutung der IMRT wie in unserem Kollektiv. Sie kommen zu dem Schluss, dass die IMRT theoretisch die Tumorkontrolle verbessern kann. Zum einen ist eine Akzelerierung leichter durchführbar, zum anderen muss durch die Reduktion der Akuttoxizitäten die Therapie seltener unterbrochen werden. Allerdings kann es durch Fehler bei der Therapieplanung zu einer höheren Rezidivrate kommen. Insgesamt wurde in dieser Studie bei älteren Patienten im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung kein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben und auf das tumorspezifische Überleben gefunden.<sup>71</sup> Auch in Kollektiven ohne Berücksichtigung einer speziellen Altersgruppe wurden keine Vorteile bezüglich des Überlebens, jedoch eine Verbesserung der Spättoxizitäten bemerkt.<sup>70</sup>

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv waren Patienten mit IMRT (69% mit Akuttoxizität) signifikant seltener von Akuttoxizitäten betroffen als jene mit IMAT (85%). Es bestand gleichzeitig eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Akuttoxizitäten und der Gabe einer Chemotherapie. Da der Anteil der simultan applizierten Chemotherapien bei mittels IMAT behandelten Patienten relativ gesehen am größten ist könnte der Zusammenhang auch hierauf zurückzuführen sein. Das Auftreten einer Xerostomie war in unserem Kollektiv unabhängig von der Bestrahlungstechnik.

### 4.3.3 Simultane Chemotherapie

Mazon et al beschreiben bei fortgeschrittenen Tumorstadien einen positiven Effekt einer simultan zur Radiotherapie applizierten Chemotherapie sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf die lokale Kontrollrate. Bezüglich der Fernmetastasierung wird ebenfalls ein geringer positiver Effekt beobachtet.<sup>74</sup>

Der Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie wurde von Ridge et al auch bei adjuvanter Behandlung beobachtet. Die lokoregionäre Tumorkontrolle lag nach zwei Jahren mit Chemotherapie bei 82% und ohne bei 72%. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden, es sind aber auch hier positive Tendenzen vorhanden.<sup>22</sup>

Knott et al bestätigten den Überlebensvorteil durch simultane Chemotherapie in ihrer Arbeit. Nach primärer Radiochemotherapie fand sich ein Gesamtüberleben von im Median 16,8 Monaten, während Patienten mit alleiniger Radiotherapie ein medianes Überleben von 9,6 Monaten aufwiesen. Auf die Ausbildung eines Lokalrezidivs konnte ebenfalls ein positiver Einfluss nachgewiesen werden. Die Fernmetastasierungsrate wurde nicht dezimiert. Patienten mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien erhielten tendenziell häufiger eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie<sup>66</sup>

Bei Betrachtung der kurativ behandelten Patienten in unserem Kollektiv wies die Patientengruppe mit Chemotherapie hingegen nur zu Beginn ein besseres Gesamtüberleben und keine längere progressionsfreie Zeit auf. Es fallen jedoch die signifikant häufigeren lokal fortgeschrittenen (T3/T4) Tumorerkrankungen in dieser Gruppe auf. Dies kann eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Verhältnisse sein. Dass Patienten mit über 75% der Chemo-Gesamtdosis bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls im Vergleich zu Patienten mit geringeren Dosen tendenziell einen Vorteil aufweisen, zeigt, dass eine Chemotherapie durchaus einen Teil des Effekts des höheren Risikos ausgleichen kann. Auch bezüglich der

kürzeren metastasenfreien Zeit bei Patienten mit kurativer Chemotherapie liegt die Annahme nahe, dass die Zusammenhänge durch einen ähnlichen Faktor verzerrt werden.

Budach et al verglichen die Ergebnisse hyperfraktionierter, akzelerierter Radiotherapie (HART) mit und ohne Chemotherapie (5-FU/Mitomycin C) ohne Betrachtung einer speziellen Altersgruppe. Eine zusätzlich zur HART applizierte Chemotherapie verbesserte die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben. Der positive Effekt einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben war, wie bei uns, ebenfalls vor allem zu Beginn des Beobachtungszeitraumes deutlich und verringerte im weiteren Verlauf. Die Rate der Fernmetastasen war in beiden Gruppen ähnlich.<sup>34</sup>

In unserem Kollektiv erhielten 37% der kurativ behandelten Patienten eine simultane Chemotherapie. In dem nicht altersspezifischen Kollektiv von Knott et al lag der Anteil bei 43%.<sup>66</sup> In unserer Klinik scheint die Tendenz zu bestehen, ältere Patienten seltener einer kombinierten Radiochemotherapie zuzuführen. In der Metaanalyse zur Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren von Pignon et al wurde eine signifikante Abnahme des Benefits der Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit zunehmendem Patientenalter beobachtet, was den zurückhaltenden Einsatz der Chemotherapie bei älteren Patienten an unserer Klinik rechtfertigt. Als mögliche Erklärung wird die höhere Sterblichkeit unabhängig vom Tumorleiden in dieser Patientengruppe diskutiert, was eine Beurteilung des Benefits erschwert. Auch eine größere Anzahl von durch die Chemotherapie verursachten Todesfällen bei Älteren wird als Ursache in Erwägung gezogen.<sup>76</sup>

Hiermit könnte auch der im Vergleich zum Kollektiv von Knott et al fehlende signifikante Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie in unserem Kollektiv erklärt werden. Da es sich bei den Arbeiten an unserer Klinik nicht um randomisierte Daten handelt, kann der in der Literatur beschriebene Effekt einer zusätzlich verabreichten Chemotherapie in diesem Fall nicht abschließend beurteilt werden.

Bei Bernier et al, die adjuvante Radiatio mit und ohne simultaner Chemotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersuchten, hing das Auftreten von Akuttoxizitäten signifikant von der Applikation einer simultanen Chemotherapie ab. Hinsichtlich schwerer Spättoxizitäten bestand kein Unterschied.<sup>79</sup>

In unserem Kollektiv war das Auftreten von Akuttoxizitäten ebenfalls von einer simultan applizierten Chemotherapie abhängig. Der im Median signifikant schlechtere Karnofsky-Index bei Patienten mit Chemotherapie spiegelt diesen Zusammenhang ebenfalls wieder.

Relevante Hämatotoxizitäten traten ausschließlich in der Patientengruppe mit Chemotherapie auf. Bei Tumorpatienten mit niedrigen Hämoglobin-Werten wird ein schlechteres Therapieansprechen beobachtet. Auch in unserem Kollektiv zeigten Patienten mit Hämoglobin-Werten unter 10mg/dl ein signifikant schlechteres Überleben. Eine Theorie geht von einer hypoxiebedingten Strahlenresistenz der Tumorzellen aus. Wurde in der DAHANCA-Studie bei Patienten mit niedrigem Hämoglobin-Wert dieser durch eine Transfusion auf Normwerte angehoben, so konnte dadurch dennoch die Wirkung der Strahlentherapie nicht verbessert werden. Es zeigte sich sogar die Tendenz, dass Patienten mit Transfusion eine schlechtere Prognose aufweisen. Als mögliche Erklärung hierfür wurde der schlechtere Allgemeinzustand von Patienten mit transfusionspflichtigen Hämoglobin-Werten gesehen. Desweiteren wird Transfusionen ein immunmodulierender Effekt zugeschrieben, was sich bei Tumorpatienten wiederum negativ auf die Tumorkontrolle auswirken könnte.<sup>82</sup>

In den Wochen nach Therapieabschluss war die Xerostomie die häufigste neudokumentierte Nebenwirkung. Patienten, die unter Xerostomie litten, hatten signifikant höhere Strahlen- und Chemotherapiedosen erhalten. In der Gruppe mit Chemotherapie konnte eine Xerostomie signifikant häufiger beobachtet werden. Da die absolute Strahlendosis bei der Patientengruppe mit und ohne Chemotherapie gleich war, kann in unserem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen einer simultanen Chemotherapie und der Xerostomie angenommen werden.

Dass eine Chemotherapie ein belastendes Verfahren ist wird durch die Karnofsky-Werte der Patienten an unserer Klinik deutlich. Sowohl in unserem Kollektiv, als auch in dem nicht altersspezifischen Kollektiv von Maurer et al, wurden bei Patienten, die in kurativer Intention eine Chemotherapie erhielten während der Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Chemo signifikant niedrigere Karnofsky-Werte verzeichnet.<sup>69</sup>

Bei Maurer et al waren die Unterschiede beim Nachsorgetermin nach sechs Monaten allerdings nicht mehr nachweisbar.<sup>69</sup> Hierzu kann in unserem Kollektiv keine Aussage getroffen werden, da für diesen Zeitpunkt nicht ausreichend viele Daten vorliegen.

In der Arbeit von Jilani et al, die die Radiotherapie bei über 65-jährigen Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersuchten, wurde festgestellt, dass Patienten mit simultaner Chemotherapie insgesamt eine längere Behandlungsdauer aufwiesen, was unserer Beobachtung von signifikant häufigerer Therapieunterbrechung in dieser Patientengruppe entspricht.<sup>64</sup>

Dass bei Patienten, die sich einer kombinierten Radiochemotherapie unterzogen öfter ein Pausieren der Bestrahlungssitzungen erforderlich war, lässt sich durch das signifikant häufigere Auftreten von Akuttoxizitäten in dieser Gruppe erklären. Die Patienten, bei denen eine Unterbrechung der Bestrahlung notwendig wurde, hatten allerdings keinen Nachteil bezüglich der lokalrezidivfreien Zeit, was wiederum in der zusätzlich applizierten Chemotherapie selbst begründet sein könnte.

Da Knott et al Toxizitäten in ihrer Arbeit nicht untersuchten ist der direkte Vergleich mit einem jüngeren Kollektiv an unserer Klinik derzeit nicht möglich.

#### **4.3.4 Antikörpertherapie**

Bonner et al wiesen bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren einen positiven Einfluss einer zusätzlich zur Radiotherapie applizierten Antikörpertherapie mit Cetuximab auf das Überleben nach. Auch bezüglich der lokoregionären Kontrolle bestand dadurch ein Vorteil. Abgesehen von der sogenannten RASH-Dermatitis waren Therapietoxizitäten gleichermaßen ausgeprägt.<sup>78</sup> Barni et al verglichen in einer Metaanalyse die Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren entweder in Kombination mit Cisplatin oder mit Cetuximab. Dabei konnten sie eine Überlegenheit der platinhaltigen Chemotherapie hinsichtlich des Überlebens und der lokalen Kontrollrate zeigen.<sup>84</sup>

In unserem Patientenkollektiv erhielten zwei Patienten eine Therapie mit Cetuximab. Es handelte sich jeweils um palliative Rezidivtherapien bei einem Tumorstadium IVa. Beide Patienten waren nicht mehr strahlennaiv. In einem Fall wurde zusätzlich zur Radioantikörpertherapie Cisplatin appliziert. Dieser Patient entwickelte vier Monate nach Therapieabschluss und Remission ein erneutes Rezidiv und verstarb nach einem weiteren Jahr im Alter von 72 Jahren. Der zweite Patient erhielt simultan eine Radiatio und Cetuximab. Im Anschluss unterzog er sich einer Brachytherapie von 30 Gy. Er erlitt sechs Monate nach Therapieende und Remission ein Rezidiv und verstarb drei Monate später mit 71 Jahren. Weitere Aussagen sind aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

## 5 Zusammenfassung

Malignome im Kopf-Hals-Bereich gehören zu den häufigsten Tumorarten. Da unter anderem inzwischen eine Generation von Rauchern älter wird und die Lebenserwartung allgemein weiter zunimmt, wird der Anteil an Patienten jenseits des 70. Lebensjahres immer größer. Trotzdem sind ältere Patienten in vielen wissenschaftlichen Arbeiten unterrepräsentiert. In unserer Arbeit werden Durchführbarkeit und Therapieergebnisse eines älteren Patientenkollektives mit Kopf-Hals-Tumoren erfasst und ausgewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurden 97 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht, die sich zwischen 2004 und 2012 einer Radio- oder Radiochemotherapie an unserer Klinik unterzogen und mindestens das 70. Lebensjahr (Median 75. Lebensjahr) erreicht hatten. Es lag ein Geschlechterverhältnis von 77 Männern zu 20 Frauen vor. Der Großteil der Tumore war zu Therapiebeginn bereits lokal fortgeschritten (UICC-Stadium IVa). 43 der Patienten unterzogen sich einer primären Radio- oder Radiochemotherapie, 32 wurden adjuvant therapiert. Bei 33 Patienten wurde zusätzlich eine simultane Chemotherapie geplant. Bei 25 Patienten handelte sich zu Therapiebeginn bereits um das erste Rezidiv, vier davon waren nicht mehr strahlennaiv. Das mediane Follow-up betrug 19 Monate.

Die Durchführbarkeit der Bestrahlung war gut. Bei 25 Patienten wurde die Therapie an zwei oder mehr Tagen unterbrochen. Bei 67 Patienten traten relevante Akuttoxizitäten auf. Therapieunterbrechung und Akuttoxizitäten waren signifikant häufiger bei Gabe einer simultanen Chemotherapie.

43 der 75 kurativ behandelten Patienten erreichten die angestrebte kurative Strahlendosis (adjuvant 66 Gy/ primär 69 Gy). Bei 21 weiteren wurde zumindest eine Gesamtdosis von 60 Gy adjuvant oder 65 Gy primär appliziert. Adjuvant bestrahlte Patienten erhielten signifikant seltener die initial geplante Gesamtdosis.

18 von 33 Patienten wurde 75% und mehr der geplanten Chemotherapie verabreicht, sieben erhielten wenigstens 50%. In unserem Kollektiv bestand bei Patienten mit über 75% der Chemo-Gesamtdosis im Vergleich zu Patienten mit geringeren Dosen bezüglich des lokalrezidivfreien Intervalls tendenziell ein Vorteil.

Das Gesamtüberleben der Patienten in unserem Kollektiv lag nach zwölf Monaten bei 70%, nach 24 Monaten bei 41% und nach 60 Monaten bei 29%. Patienten mit frühen Tumorstadien, besserem Karnofsky-Performance-Status und kurativem Therapieansatz überlebten signifikant

länger. Negativ wirkte sich ein niedriger Hb-Wert oder eine langanhaltende posttherapeutische Dysphagie aus.

Sechs Wochen nach Therapieabschluss war der Tumor bei 93 von 97 Patienten in kompletter Remission. Die Progressionsfreiheit lag bei kurativem Therapieansatz nach zwölf Monaten bei 69%, nach 24 Monaten bei 53% und nach 60 Monaten bei 46%. Kein signifikanter Nachteil zeigte sich bezüglich der progressionsfreien Zeit für Rezidive zu Therapiebeginn und ein Pausieren der Bestrahlung für mehr als zwei Tage.

Eine kurativ intendierte Resektion mit adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie führte in unserem Kollektiv im Vergleich zu primären Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie weder zu einem signifikant längerem Gesamtüberleben noch zu einem Vorteil hinsichtlich des metastasenfren Intervalls. Für die lokalrezidivfreie Zeit konnte ein signifikant positiver Effekt erzielt werden.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass in höherem Lebensalter sowohl die Durchführbarkeit einer primären Bestrahlung respektive Radiochemotherapie, als auch die einer adjuvanten Therapie gut ist. Hierbei zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zu gemischten Kollektiven und Kollektiven jüngerer Patienten.

Ebenso ist sowohl das Gesamtüberleben als auch die Tumorkontrolle vergleichbar mit gemischten Kollektiven.

Aufgrund dieser Feststellungen scheint eine Deeskalation der Therapie, die ausschließlich auf Grund des Alters erfolgt, nicht gerechtfertigt.

## 6 Quellenverzeichnis

1. Trafalis DT, Alifieris C, Dalezis P et al: Indications for an alternative effective treatment of head and neck squamous cell carcinoma with temsirolimus plus bevacizumab: from bench to bedside? *Anti-Cancer Drugs* 2012, 23: 874-882
2. Wannemacher M, Debus J, Wenz F et al: *Strahlentherapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; Kapitel 11 & 17
3. Robert Koch Institut 2013 *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2013
4. Greene FL, Compton CC, Fritz AG et al: *AJCC Cancer Staging Atlas*. Springer Science & Business Media New York 2006; 13-73
5. Überleben C00-C14: HNO-Tumoren. Tumorregister München. München, 2011: 7  
[http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base\\_C0014G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base_C0014G.pdf)
6. Kruse AL, Bredell M, Luebbers HT et al: Head and Neck Cancer in the Elderly: A Retrospective Study over 10 Years (1999-2008). *Head & Neck Oncology* 2010; 2: 25-31
7. Metges JP, Eschwege F, de Crevoisier R et al: Radiotherapy in head and neck cancer in the elderly: a challenge. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2000; 34: 195-203
8. Robert Koch Institut 2008 *Krebs in Deutschland 2003/2004*. 6. Überarbeitete Auflage. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2008
9. Kleinsasser NH, Sassen AW, Semmler MP et al: Trägt Nikotin zur Krebsentstehung im oberen Aerodigestivtrakt bei? *HNO* 2005; 54: 369-375
10. Maier H, Dietz A, Gewelke U et al: Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clinical Investigator* 1992; 70:320-327
11. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak J: Tobacco and Alcohol Consumption in Relation to the Development of multiple Primary Cancers. *Cancers* 1977; 40: 1872-1878
12. Johnson NW, Bain CA and co-authors of the EU-Working Group on Tobacco and Oral Health: Tobacco and oral disease. *British Dental Journal* 2000; 189: 200-206
13. Dietz A, Ramroth H, Urban T et al: Exposure to Cement Dust, Related Occupational Groups and Laryngeal Cancer Risk: Results of a Population Based Case-Control Study. *Int J Cancer* 2004; 108: 907-911

14. Ramroth H, Dietz A, Ahrens W et al: Occupational Wood Dust Exposure and the Risk of Laryngeal Cancer: A Population Based Case-Control Study in Germany. *American Journal of Industrial Medicine* 2008; 51: 648-655
15. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abdulmuhaimen N et al: The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. *BMC Public Health* 2008; 8:400
16. Pou AM, Vrabec JT, Jordan J et al: Prevalence of Herpes Simplex Virus in Malignant Laryngeal Lesions. *The Laryngoscope* 2000; 110:194
17. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S et al: The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. *CA Cancer J Clin* 2012
18. Maier H, Zöller J, Hermann A et al: Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 655-661
19. Chuang SC, Jenab M, Heck JE et al: Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 69-88
20. Wolff KD, Follmann M, Nast A: Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Treatment of Oral Cavity Cancer. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2012; 109 (48): 829-835
21. Frederiksen H, Svaerke C, Thomsen RW et al: Lymph node enlargement and risk of hematological and solid cancer. *British Journal of Hematology* 2012;
22. Ridge JA, Mehra R, Lango MN et al: Cancer Management 14<sup>th</sup> Edition; Head and Neck Tumors. Cancer Network - Home of the journal Oncology;
23. Siddique MA, Sabur MA, Kundu SC et al: Difficulty in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Mymensingh Med J.* 2012; 21(1): 158-161
24. Chen JJ, Chen DL: Chronic Daily Headache in a Patient With Nasopharyngeal Carcinoma. *J Chin Med Assoc* 2010; 73(12): 660-664
25. Chu EA, Kim YJ: Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(4): 673-695
26. Kumar VP, Rao PN, Kumar GA: Adenoid Cystic Carcinoma of Nasal Cavity – A Case Report. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2003; Vol. 55
27. <http://www.uicc.org/resources/tnm> 07.01.2013
28. Wittekind CH, Meyer HJ: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. WILEX-VCH Verlag GmbH und Co. KGaA, Weinheim 2010; 23-59
29. Bourhis J: Redefining 'state of the art' in head and neck cancer. *Annals of Oncology* 2005; Supplement 6: vi5-vi6

30. AWMW, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Kurzversion. Leitlinienprogram Onkologie 2012
31. AWMW, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie 2012
32. Thilmann C, Oelfke U, Huber P et al: Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung- neue Perspektiven für die Tumorthherapie. Dtsch Ärztebl 2006; 103 (48): 3268- 3273
33. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. Radiotherapy and Oncology 2011; 100: 33-40
34. Budach V, Stuschke M, Budach W et al: Hyperfractionated Accelerated Chemoradiation With Concurrent Fluorouracil-Mitomycin is More Effective Than Dose- Escalated Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 1125-1135
35. Small W Jr., Woloschak GE: Radiation Toxicity: A Practical Guide. Springer Science & Media Business New York 2006;
36. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al: Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. Cancer Supplement 2004; 100(9):1995-2025
37. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy and Oncology 2003; 66: 253-262
38. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR et al: Site of Disease and Treatment Protocol as Correlates of Swallowing Function in Patients with Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiation. Head Neck 2006; 28: 65-73
39. Manikantan K, Khode S, Sayed S et al: Dysphagia in head and neck cancer. Cancer Treatment Reviews 2009; 35: 724-732
40. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf D et al: Swallowing Dysfunction—Preventative and Rehabilitation Strategies in Patients with Head-and-Neck Cancers Treated with Surgery, Radiotherapy, and Chemotherapy: A Critical Review. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2003; 57(5): 1219-1230
41. Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM et al: Pretreatment, Preoperative Swallowing Exercises May Improve Dysphagia Quality of Life. The Laryngoscope 2006; 116: 883-886

42. Jeffery E, Sherrif J, Lamgdon C: A clinical audit of the nutritional status and need for nutrition support amongst head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Australasian Medical Journal* 2012; 5(1): 8-13
43. Wiggenraad RGJ, Flierman L, Goossens A et al: Prophylactic gastrostomy placement and early tube feeding may limit loss of weight during chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer, a preliminary study. *Clin. Otolaryngol.* 2007; 32: 384-390
44. Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W: Radiation-Induced Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer. *Cancer* 2006; 107: 2525-2534
45. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). National Health Institute (NCI); August 9, 2006
46. Carvalho A, Nishimoto I, Califano JA et al: Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005; 114:806-816
47. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG et al: Comorbidity is a Prognostic Factor in Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14(4): 1449-1457
48. Milet PR, Mallet Y, El Bedoui S et al: Head and Neck Cancer Surgery in the Elderly- Does Age Influence the Postoperative Course? *Oral Oncology* 2010; 46: 92-95
49. Dequanter D, Shahla M, Paulus P et al: Should older head and neck patients be treated differently? *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2011; 128: 165-168
50. Lusinchi A, Bourhis J, Wibault P et al: Radiation Therapy for Head and Neck Cancers in the Elderly. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1990; Vol 18: 819-823
51. Allal AS, Maire D, Becker M et al: Feasibility and Early Results of Accelerated Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma in the Elderly. *Cancer* 2000; Vol. 88 No. 3: 648-652
52. Vercelli M, Parodi S, Serraino D: Overall cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1998; 27:87-96
53. Carreca I, Balducci L, Extermann M: Cancer in the older person. *Cancer Treatment Reviews* 2005; 31: 380-402

54. Coebergh JWW, Janssen-Heijnen MLG, Post PN et al: Serious Co-morbidity Among Unselected Cancer Patients Newly Diagnosed in the Southeastern Part of The Netherlands in 1993-1996. *J Clin Epidemiol* 1999; 12(Heft 52): 1131-1136
55. Hall WH, Jani AB, Ryu JK et al: The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2005; 8: 22-30
56. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al: Participation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 1383-1389
57. Gomez-Millan J: Radiation therapy in the elderly: More side effects and complications?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 71: 70-78
58. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W et al: No Age Limit for Radical Radiotherapy in Head and Neck Tumours. *European Journal of Cancer* 1996; 32(12): 2075-2081
59. Kennedy BJ: Aging and Cancer. *Oncology* 2000; 14(12):1731-1740
60. Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM et al: Head and Neck Cancer in the Elderly: An Overview on the Treatment Modalities. *Cancer Treatment Reviews* 2009; 35: 237-245
61. Sarini J, Fournier C, Lefebvre JL et al: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1089-1092
62. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG et al: Comorbidity is a Prognostic Factor in Elderly Patients with Head and Neck Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14(4): 1449-1457
63. Sesterhenn AM, Teymoortash A, Folz BJ et al: Head and Neck Cancer in the Elderly: A cohort Study in 40 Patients. *Acta Oncologica* 2005; 44: 59- 64
64. Jilani OK, Singh P, Wernicke AG et al: Radiation therapy is well tolerated and produces excellent control rates in elderly patients with locally advanced head and neck cancers. *Journal of Geriatric Oncology* 2012; 3: 337-343
65. Bernardi D, Barzan L, Franchin G et al: Treatment of Head and Neck Cancer in Elderly Patients: State of the Art and Guidelines. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 53: 71-80
66. Knott B: Die Manifestation von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Zweittumoren und ihr Einfluss auf das Überleben von 600 Patienten mit malignen Tumoren der Kopf-Hals-Region - eine retrospektive monoinstitutionale Analyse; Aus dem Lehrstuhl für Strahlentherapie Prof. Dr. O. Kölbl der medizinischen Fakultät der

- Universität Regensburg; Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin 2009
67. Huang SH, O'Sullivan B, Waldron J et al: Patterns of Care in Elderly Head-and Neck Cancer Radiation Oncology Patients: A Single-Center Cohort Study. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys* 2011; Vol. 79 No. 1: 46-51
  68. Bernardi D, Errante D, Barzan L et al: Head and neck cancer in elderly patients. *Cancer Therapy* 2005; Vol 3: 85-94
  69. Maurer J: Xerostomie und Lebensqualität bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region. Aus dem Lehrstuhl für Strahlentherapie Prof. Dr. O. Kölbl der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg; Inaugural - Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin 2010
  70. Toledano I, Graff P, Serre A et al: Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 103: 57-62
  71. Yu JB, Soulos PR, Sharma R et al: Patterns of Care and Outcomes Associated With Intensity Modulated Radiation Therapy Versus Conventional Radiation Therapy for Older Patients With Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; Vol. 83 No. 1: e101-e107
  72. Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al: A Radiation Oncology Group (RTOG) Phase III Randomized Study to Compare Hyperfractionation and Two Variants of Accelerated Fractionation to Standard Fractionation Radiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: First Report of RTOG 9003. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000; Vol. 48 No. 1: 7-16
  73. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-854
  74. Mazon R, Tao Y, Lusinchi A, Bourhis J: Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. *Oral Oncology* 2009; 45:402-408
  75. Hennemann B, Dietl B: Strahlentherapie und Chemotherapie in der kurativen und palliativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *TUZ Journal-Aktuelles aus der Onkologie* 2007; 1: 9-16
  76. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17.346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92: 4-13

77. Bhide SA, Nutting CM: Advances in chemotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncology* 2010; 46:436-438
78. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al: Radiotherapy plus Cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between Cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-28
79. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M et al: Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-1952
80. Boehm A, Wichmann G, Mozet C et al: Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO* 2010; 58 (8): 762-769
81. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Jürgen Strutz: Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head & Neck* 2010; 32:1479-1484
82. Molich Hoff C, Lassen P, Grau Eriksen J et al: Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? - Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncologica* 2011; 50: 1006 - 1014
83. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS - ESMO - ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Annals of Oncology* 2010; 21: 184 - 186
84. Barni S, Coinu A, Borgonovo K et al: Cisplatin versus cetuximab plus concomitant radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: A meta-analysis of published trials. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5
85. Shune SE, Hynds Karnell L, Karnell MP et al : Association between Severity of Dysphagia and Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Head and Neck* 2012; 34: 776 - 784
86. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Version 2.2014, Head and Neck Cancers. NCCN 2014;
87. Thomas Rockwell Mackie, Vincent Gregoire: ICRU Recommendations. University of Wisconsin Madison WI, St. Luc Hospital Brussels Belgium.
88. Fachinformation "Erbix 5mg/ml Infusionslösung". Stand Juni 2014

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lymphknotenlevels <sup>4</sup> .....	12
Tabelle 2: UICC-Stadien <sup>4</sup> .....	15
Tabelle 3: UICC-Stadien (modifiziert) .....	27
Tabelle 4: Therapieansatz und Tumorstadium .....	30
Tabelle 5: Tumorentitäten .....	31
Tabelle 6: Grading.....	31
Tabelle 7: T-Status .....	32
Tabelle 8: N-Status.....	32
Tabelle 10: UICC-Stadien.....	33
Tabelle 11: Therapie bei vorbestrahlten Patienten.....	33
Tabelle 12: Tumorentität bei Rezidiv zu Therapiebeginn.....	34
Tabelle 13: primäre Radio-bzw. Radiochemotherapie oder adjuvante Therapie.....	35
Tabelle 14: T-Status und Therapie .....	35
Tabelle 15: Einzeldosis und Fraktionierung.....	37
Tabelle 16: Fraktionierung und Alter.....	37
Tabelle 17: Statistik der unterschiedlichen Therapien .....	37
Tabelle 18: Gesamtdosis bei kurativer adjuvanter Therapie .....	38
Tabelle 19: Gesamtdosis bei kurativer primärer Therapie .....	38
Tabelle 22: prozentuale Gesamtdosis Chemotherapie .....	39
Tabelle 23: Therapiemodifikation .....	40
Tabelle 24: Dosis Chemotherapie und Radiotherapie bei kurativem Ansatz.....	40
Tabelle 25: Patienten mit Residuum .....	41
Tabelle 26: Tumorentität bei Lokalrezidiv nach Therapieende .....	52

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung des Pharynx, sagittaler Schnitt <sup>4</sup> .....	10
Abbildung 2: koronarer und sagittaler Schnitt durch den Larynx <sup>4</sup> .....	10
Abbildung 3: Supraglottis und Glottis, horizontaler Schnitt, Blick von cranial <sup>4</sup> .....	11
Abbildung 4: Nasennebenhöhlen, sagittaler Schnitt <sup>4</sup> .....	11
Abbildung 5: Lymphknotenlevels I - VI <sup>4</sup> .....	12
Abbildung 6: Patientenalter bei Therapiebeginn.....	29
Abbildung 7: Bestrahlungstechnik im zeitlichen Verlauf.....	36
Abbildung 8: Akuttoxizitäten.....	43
Abbildung 9: Spättoxizitäten.....	43
Abbildung 10: Gesamtüberleben.....	45
Abbildung 11: Gesamtüberleben und Therapieansatz .....	46
Abbildung 12: Gesamtüberleben bei Rezidiv zu Therapiebeginn.....	47
Abbildung 13: Gesamtüberleben und Therapie .....	48
Abbildung 14: Gesamtüberleben und Hb-Wert .....	49
Abbildung 15: Progressionsfreiheit.....	50
Abbildung 16: Progressionsfreiheit und Therapie .....	51
Abbildung 17: Metastasenfreiheit Chemotherapie.....	53

## 9 Abkürzungsverzeichnis

CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Endothelial Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	Gross Tumor Volume
HART	hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapie
IMAT	intensitätsmodulierte Rotationstherapie
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ITV	Internal Target Volume
MLC	Multi Leaf Kollimator
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAR	Organs At Risk
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computer-Tomographie
PTV	Planning Target Volume
ROI	Region Of Interest
SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
SPSS	Statistik Software
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VMAT	Volumetric Arc Therapie
WHO	World Health Organisation

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mit ihrer Hilfe und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Oliver Kölbl für die Möglichkeit, in seiner Klinik und Poliklinik promovieren zu dürfen und die Patientendaten zur Auswertung nutzen zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Matthias Hipp für seine Unterstützung in den Anfängen meiner Arbeit und bei Herrn Dr. Matthias Hautmann für die unkomplizierte Übernahme und die ausgezeichnete Weiterbetreuung meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen der Leitstelle der Strahlentherapie, Frau Monika Kammermeier und Frau Alexandra Wittl, sowie der Leiterin des Studiensekretariats, Frau Tanja Ritz, für die freundliche Hilfe bedanken. Auch Herr Dr. Michael Gerken vom Tumorzentrum Regensburg e. V. sei an dieser Stelle erwähnt.

Nicht zuletzt bin ich meiner Freundin Bettina Wagner für die seelische und moralische Unterstützung während meines Studiums und dem Schreiben meiner Doktorarbeit zu großem Dank verpflichtet.

Zusätzlich möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern für das Ermöglichen meines Studiums und meinem Ehemann Thomas für seinen lieben Beistand in schwierigen Phasen danken.

## **11 Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Anna Ratzisberger, geb. Schnell  
Geburtsdatum: 03. Oktober 1988  
Geburtsort: Ingolstadt  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet

### **Schulische Ausbildung:**

1995 bis 1999 Grundschule Kößlarn  
1999 bis 2008 Wilhelm-Diess-Gymnasium Pocking  
Juli 2008 Allgemeine Hochschulreife

### **Studium:**

2008 bis 2014 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg  
09/2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
12/2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Praktisches Jahr:**

08/2013 bis 12/2013 Psychiatrie - Bezirksklinikum Regensburg  
12/2013 bis 04/2014 Innere Medizin - Klinikum Eggenfelden  
04/2014 bis 07/2014 Chirurgie - Klinikum Eggenfelden

### **Berufliche Tätigkeit:**

seit 02/2015 Assistenzärztin Bezirkskrankenhaus Passau,  
Fachklinik für Erwachsenenpsychiatrie,  
Psychotherapie und Psychosomatik