

Dissertation

„RadioMorph“

Retrospektive, prätherapeutische CT-basierte morphologische Analyse des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches

von

Sebastian Norbert Marschner

2020



Medizinische Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof Dr. Claus Belka

Dissertation

Titel der Dissertation

„RadioMorph“

Retrospektive, prätherapeutische CT-basierte morphologische Analyse des Primärtumors
und der regionalen Lymphknoten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-
und Halsbereiches

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Norbert Marschner

aus
Stuttgart

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Olivier Gires
PD Dr. Jürgen Lutz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Farkhad Manapov

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2020

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Prospektive, prä- und posttherapeutische CT-basierte morphologische Analyse des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.01.2020

Ort, Datum

Sebastian Marschner

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG.....	- 7 -
1.1	ABKÜRZUNGEN	- 7 -
1.2	GENERELLER ÜBERBLICK	- 8 -
1.3	PLATTENEPIHELKARZINOME IM HNO-BEREICH.....	- 8 -
1.4	DIAGNOSTIK	- 9 -
1.4.1	RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK	- 9 -
1.4.1.1	SONOGRAFIE.....	- 10 -
1.4.1.2	KONVENTIONELLE RÖNTGENAUFNAHME.....	- 10 -
1.4.1.3	COMPUTERTOMOGRAFIE	- 10 -
1.4.2	HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	- 11 -
1.4.2.1	HPV ALS DIAGNOSTISCHER MARKER?	- 11 -
1.5	DIE VERSCHIEDENEN THERAPIEKONZEPTE BEI TUMOREN IM HALS- UND MUNDBEREICH	- 12 -
1.5.1	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG	- 12 -
1.5.2	OPERATIVE MÖGLICHKEITEN	- 13 -
1.5.2.1	MINIMALINVASIVE VERFAHREN.....	- 14 -
1.5.2.2	ERWEITERTE OPERATION - NECK-DISSECTION.....	- 14 -
1.5.3	STRALENTHERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN	- 17 -
1.5.3.1	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG	- 17 -
1.5.3.2	DIE STRAHLENTHERAPIE BEI PLATTENEPIHELKARZINOMEN IM KOPF- UND HALSBEREICH	- 19 -
1.5.3.2.1	BESTRAHLUNGSKONZEPTE	- 21 -
1.5.3.2.2	KONVENTIONELLE BESTRAHLUNG	- 21 -
1.5.3.2.3	IMRT BESTRAHLUNG	- 21 -
1.5.3.3	DURCHFÜHRUNG DER BESTRAHLUNG.....	- 22 -
1.5.4	RADIOCHEMOTHERAPIE	- 23 -
1.5.4.1	CHEMOTHERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN.....	- 24 -
1.5.4.2	CHEMOTHERAPEUTIKA.....	- 25 -
1.5.4.2.1	CISPLATIN	- 25 -
1.5.4.2.2	5-FLUORURACIL	- 26 -
1.5.4.2.3	MITOMYCIN C.....	- 27 -
1.5.4.2.4	CETUXIMAB	- 28 -
1.5.4.2.5	KOMBINIERTER CHEMOTHERAPEUTIKAKONZEPTE	- 29 -
2.	METHODIK.....	- 30 -
2.1	ZIELSETZUNG DER STUDIE:.....	- 30 -
2.2	STUDIENDESIGN	- 30 -
2.3	TEILNAHMEKRITERIEN UND DATENQUELLEN	- 31 -
2.3.1	EINSCHLUSSKRITERIEN	- 31 -
2.3.2	AUSSCHLUSSKRITERIEN	- 31 -
2.4	RADIOLOGISCHE BEURTEILUNG	- 32 -
2.4.1	ABLAUF	- 32 -
2.4.2	RADIOLOGISCHER ERFASSUNGSBOGEN	- 32 -
2.3	ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN	- 38 -
2.3.1	DATEN DER PATIENTEN.....	- 38 -
2.3.2	LABORWERTE & BEFUNDE DER PATHOLOGIE	- 39 -
2.3.3	DATEN DER OPERATION UND DER FOLGENDEN PATHOLOGIE	- 39 -
2.3.4	DATEN DER BESTRAHLUNG.....	- 39 -
2.3.5	DATEN DER CHEMOTHERAPIE	- 39 -
2.3.6	FOLLOW-UP - KOMPLIKATIONEN & SURVIVAL	- 39 -
3.	ERGEBNIS.....	- 40 -
3.1	ÜBERBLICK PATIENTENKOLLEKTIV	- 40 -
3.2	ÜBERBLICK TUMORVERTEILUNG	- 41 -
3.3	ÜBERBLICK VERTEILUNG DER THERAPIEN	- 41 -
3.4	FOLLOW-UP	- 42 -

3.5	AUSWERTUNG BEKANNTER RISIKOFAKTOREN	- 42 -
3.6	AUSWERTUNG DER PATHOLOGISCHEN LYMPHKNOTEN	- 45 -
3.7	ALLGEMEINE AUSWERTUNG	- 46 -
3.8	AUSWERTUNG DES IPSILATERALEN LYMPHKNOTENBEFALL.....	- 48 -
3.9	AUSWERTUNG DES KONTRALATERALEN LYMPHKNOTENBEFALLES	- 49 -
3.10	AUSWERTUNG LYMPHKNOTENBEFALL NACH LYMPHKNOTENLEVEL DES HALSES.....	- 51 -
3.11	AUSWERTUNG LYMPHKNOTENBEFALL NACH CT-MORPHOLOGISCHEN KRITERIEN	- 52 -
3.12	AUSWERTUNG PRIMARIUS	55
3.13	AUSWERTUNG POSTOPERATIVER RISIKOFAKTOREN	58
3.14	MULTIVARIATE ANALYSE.....	59
4.	DISKUSSION.....	61
5.	ZUSAMMENFSSUNG	63
6.	BIBLIOGRAFIE	64

1. Einleitung

1.1 Abkürzungen

Rtg	-	<i>Röntgen</i>
CT	-	<i>Computertomografie</i>
HU	-	<i>Hounsfield Units</i>
MRT	-	<i>Magnetresonanztomographie</i>
RT	-	<i>Radiotherapie</i>
RCT	-	<i>Radiochemotherapie</i>
IMRT	-	<i>Intensitätsmodulierte Radiotherapie</i>
eV	-	<i>Elektronenvolt</i>
MeV	-	<i>Megaelektronenvolt</i>
HPV	-	<i>Humanes Papilloma Virus</i>
MTX	-	<i>Methotrexat</i>
5-FU	-	<i>5-Fluoruracil</i>
MMC	-	<i>Mitomycin C</i>
EGFR	-	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
KOF	-	<i>Körperoberfläche</i>
Lk	-	<i>Lymphknoten</i>
Ipsilat.	-	<i>Ipsilateral</i>
Kontralat.	-	<i>kontralateral</i>
Path.	-	<i>pathologisch</i>

1.2 Genereller Überblick

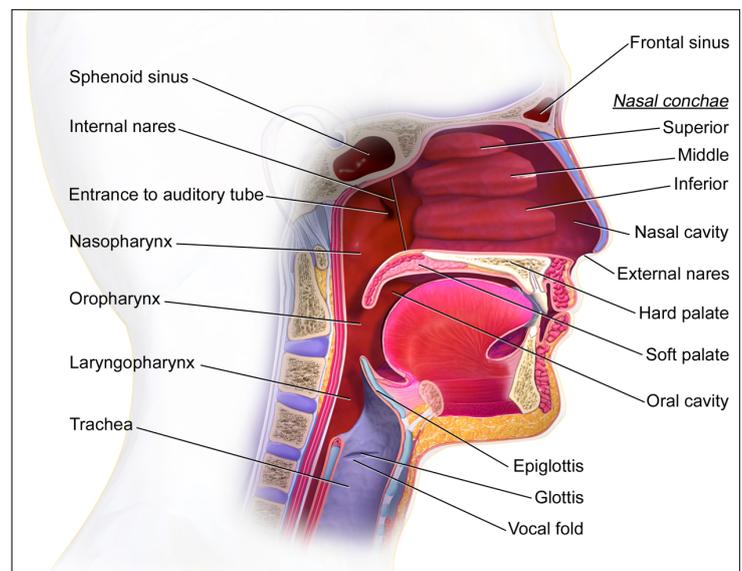
Der Hals-, Nasen- und Mundbereich des Menschen wird generell unterteilt in Nasopharynx, Oropharynx und Hypopharynx.

Wenngleich Tumoren des Mundbodens, der Tonsillen und des Oropharynx relativ leicht durch eine Inspektion der Mundhöhle oder der aufwendigeren endoskopischen Betrachtung auf Grund ihrer oftmals oberflächlichen Lage erkannt werden können, sind Karzinome des Hypopharynx und des Larynx weitaus schwerer zu erkennen. Bei diesen sind diagnostische Verfahren wie das CT und das MRT unersetzlich, auch um die Infiltration in das Nachbargewebe und den Lymphknotenstatus zu verifizieren. [1, 2]

Ob die in der Diagnostik dargestellten unterschiedlichen morphologischen Eigenschaften einen Einfluss auf das Überleben oder andere Endpunkte wie Metastasierung haben soll in dieser Dissertation anhand eines Patientenkollektivs untersucht werden.

1.3 Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich

90% der Tumore im HNO- Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Diese entstehen meist im Bereich der Mukosa ab Höhe der Unterseite der Schädelkalotte und dem proximalen Ösophagus. Am häufigsten ist hier das Larynxkarzinom. [1]



Überblick der Anatomie des Hals-, Nasen- und Mundbereichs

Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2)

Das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich an sich steht weltweit an sechster Stelle der häufigsten Tumore mit einer jährlichen Inzidenz von circa 633.000 Fällen und 355.000 Todesfällen. [3]

Die beiden Hauptrisikofaktoren dieser Plattenepithelkarzinome sind der Konsum von Alkohol und Tabak. Beide Faktoren zusammen sind vermutlich für 75 % der Karzinome verantwortlich.

Ein weiterer großer Teil der Karzinome im Kopf- und Halsbereich ist HPV-assoziiert und vor allem bei den jüngeren Generationen in industrialisierten Regionen nimmt dieser Teil immer mehr zu. [4, 5]

Grundsätzlich richtet sich die Therapie nach der Lokalisation des Primärtumors, dem Stadium des Tumors und dem möglichen onkologischen und funktionellen Ergebnis.

Daher gibt es die unterschiedlichsten Therapiekonzepte von der kurativen alleinigen Operation oder Bestrahlung bei Tumoren in den Frühstadien über die aktuell nicht etablierte neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie mit Operation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bis zu palliativen Konzepten bei sehr weit fortgeschrittenen und nicht kurativ behandelbaren Tumoren.

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist daher auch extrem stadienabhängig und therapieabhängig und beträgt zwischen knapp 90% im Stadium 1 bis zu nur noch 5% im fortgeschrittenen Stadium 4. [6]

Weitere Studien zeigten ein generelles 1-Jahres-Überleben in Europa von 72% und ein 5-Jahres-Überleben von 42%, wobei die weiblichen Patienten mit 51% eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als die männlichen Patienten mit 39%. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass jüngere Patienten zwischen 15-45 Jahren mit 54% eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate haben verglichen mit den 35% der über 75-jährigen Patienten. [7]

1.4 Diagnostik

1.4.1 Radiologische Diagnostik

Um die Fragestellung der Dissertation genauer zu untersuchen, ist eine exakte diagnostische Evaluierung essentiell.

Das Routine-Staging bei Kopf-Hals-Tumoren sollte eine körperliche Untersuchung, einen Röntgen-Thorax, eine endoskopische Untersuchung des Mund-, Rachen- und Halsraumes

und eine CT-Untersuchung des Kopf- und Halsbereiches enthalten. Bei Verdacht auf Metastasen im Brustraum wird auch hier eine CT zur weiteren Abklärung empfohlen. [7]

1.4.1.1 Sonografie

Als kostengünstigste Variante steht die Sonographie in Deutschland flächendeckend zur Verfügung. Durch ihre schnelle, nicht invasive, real-time Visualisierung und absolut strahlenfreie Bildgebung kann ein schneller Überblick gewonnen werden und daher trägt sie zu einem wichtigen Teil der bildgebenden Diagnostik bei.

Auf Grund der starken Abhängigkeit vom durchführenden Arzt, der schlechten räumlichen Darstellung und der beschränkten Eindringtiefe, eignet sich die Sonographie jedoch mehr zur Verlaufskontrolle von pathologischen Lymphknoten am Hals oder sehr oberflächlichen Tumoren als zur Primärdiagnostik.

1.4.1.2 Konventionelle Röntgenaufnahme

Die konventionelle Röntgenaufnahme ist ebenfalls flächendeckend in Deutschland verbreitet und vielerorts kommt sie häufig als erste diagnostische Maßnahme in Betracht. Durch verbesserte Filter und modernere Verarbeitungsmethoden ist es zwar gelungen die Strahlenbelastung für den Patienten pro Aufnahme sehr zu verringern auf Grund der Summationsbildgebung und der daraus fehlenden räumlichen Tiefe und der schlechten Auflösung ist sie jedoch vor allem im Hals und Kopfbereich keine Option für die Primärdiagnostik.

1.4.1.3 Computertomografie

Die Entwicklung der Computertomographie im Jahre 1972 brachte den erhofften Fortschritt. Aufbauend auf der normalen Röntgenröhre und modernen Detektoren ist es nun möglich durch deren Rotation um den Patienten und aufwändiger Computerrekonstruktionen komplette und detailgetreue Schnittbilder des Patienten zu bekommen, welche durch die stetige Weiterentwicklung immer schneller generiert werden bei gleichzeitig immer weiter sinkender Strahlenbelastung. Die so ermittelten Dichtewerte lassen Rückschlüsse auf das Gewebe oder die Gewebezusammensetzung jedes einzelnen Voxels zu und somit ist sie heute das primäre diagnostische Mittel der Wahl

Mit ihrer Hilfe lassen sich präzise Aussagen über die Größe, Ausdehnung und Infiltration des Tumors und pathologischer Lymphknoten treffen. Allerdings ist eine Dignitätszuordnung vergrößerter Lymphknoten nur mit 80%-iger Genauigkeit erreicht. [5, 8]

Daher wurden in dieser Dissertation hauptsächlich die Bilder der Computertomographien bei Erstdiagnose ausgewertet.

1.4.2 Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Untersuchung von gewonnenen Proben des Tumors oder eines Lymphknotens spielt heutzutage ebenso eine immer wichtiger werdende Rolle.

Hierbei lassen sich Aussagen über das Ursprungsgewebe des Tumors, den Differenzierungsgrad, dessen Verhornung oder auch über den HPV-Status treffen.

Weitere Marker werden bereits in Studien getestet um auch unter Einschluss zusätzlicher histopathologischer Marker ein individuelleres Konzept für jeden einzelnen Patienten erstellen zu können.

1.4.2.1 HPV als diagnostischer Marker?

Das Humane Papillomavirus (*engl.: Humane Papilloma Viren*), kurz HPV ist ein unbehülltes DNA-Virus mit einer zirkulären doppelsträngigen DNA, welche aus circa 8000 Basenpaaren besteht und zur Familie der Papillomaviridae gehört.

Seit den 80er Jahren wird dem HPV-Virus eine karzinogene Eigenschaft zugeschrieben, aber erst im Jahre 1995 wurde durch die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) anerkannt, dass die Hochrisiko HPV-Typen 16 und 18 als karzinogen im Menschen gelten.

Im HNO-Bereich wurde bereits im Jahr 1983 vermutet, dass es eine Assoziation der Tumore mit HPV-Viren geben könnte, was dann im Jahre 1985 zum ersten Mal bewiesen wurde. [3]

Vor allem in den jüngeren Generationen der Industrieländer steigt die jährliche Inzidenz der HPV-assoziierten Karzinome [4, 5] wobei das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Fällen bei 3:1 liegt.

Dieses Verhältnis ist jedoch vermutlich nicht nur auf sexuelle Präferenzen zurückzuführen ist, sondern auch auf biologische Faktoren und möglicherweise auf eine Prädisposition des männlichen Geschlechts gegenüber Plattenepithelkarzinomen im Kopf-und Halsbereich. [9] Möglich wäre auch, dass eine durchgemachte genitale HPV-Infektionen bei Frauen eine Art Immunisierung hervorruft und dadurch der geringere weibliche Anteil erklärbar wäre. [10]

Dass HPV eine große Rolle bei der Entstehung von Karzinomen spielt bewies im Jahre 2002 eine Untersuchung welche zeigte, dass 17,8% aller Tumorerkrankungen infektiös bedingt waren. Hierbei waren 5,5% aller Tumore Helicobacterassoziert und 5,2% HPV-assoziert. Bezüglich der viral induzierten Tumorbildungen lag die HPV-Infektion noch vor der Hepatitis B und C auf Platz 1. [11]

Eine weitere Studie im Jahre 2008 zeigte, dass weltweit geschätzt 25,6% der HNO-Tumore HPV-assoziert waren und 75% davon männliche Patienten betreffen. [12]

Neuere Untersuchungen ergaben nun, dass bei Patienten mit einem HPV-assoziertem oropharyngealen Tumor die lokoregionäre Kontrolle des Tumors und das Overall Survival mit Radio-Chemotherapie besser ausfällt als bei vergleichbaren Tabak-assozierten Tumoren. [3, 13, 14]

1.5 Die verschiedenen Therapiekonzepte bei Tumoren im Hals- und Mundbereich

1.5.1 Geschichtliche Entwicklung

Lange Zeit war die primäre Operation eines resektablen Tumors die einzige Therapie die angestrebt wurde. Ab den sechziger Jahren wurden die Tumore dann anschließend noch zusätzlich adjuvant bestrahlt und diese Kombination blieb bis in die späten neunziger Jahre die Therapie der Wahl. [13]

Trotz der Weiterentwicklung therapeutischer Möglichkeiten mit der Radiochemotherapie in den neunziger Jahren bleibt die offene Operation weiterhin bei vollständig resektablen Tumoren im Kopf- und Halsbereich durch moderne Operations- und Rekonstruktionstechniken eine optimale Erstlinientherapie.[15]

Jedoch zeigt sich heute auch immer mehr, dass Patienten, deren Tumore nicht oder nicht sicher vollständig reseziert werden können, nicht von einer Operation profitieren. Im Gegenteil werden in diesen Fällen ohne letztlich onkologisch wirksame Therapie schwerwiegende Nebenwirkungen der Operation induziert.

Aufgrund der Weiterentwicklung der Operationstechniken und der Radiotherapie sind Kopf- und Halstumore zu einer multidisziplinären Angelegenheit geworden. Dieser interdisziplinäre Ansatz, der je nach Stadium, Größe, Infiltration des Tumors und vieler weiterer Faktoren eine individuelle Therapie ermöglicht, liefert dann so das hoffentlich bestmögliche Ergebnis. [13, 16]

1.5.2 Operative Möglichkeiten

Wichtige Faktoren für eine operative Therapie sind zum Beispiel die Lokalisation, die Größe (T-Stadium), der Lymphknotenstatus (N-Stadium) sowie der Metastasierungsstatus (M-Stadium), die Histologie und das Fortschreiten des Tumors.

Aber auch die Infiltration von Nachbargeweben des Tumors und die Nähe zu arteriellen und venösen Gefäßen oder Knochen wie der Mandibula sind wichtig für die mögliche Planung einer geeigneten Operation.[16]

Mit der Größe der Tumore, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sie inoperabel werden auf Grund des Wachstums in oder um Arterien, Nerven oder andere sensible Strukturen, welche eine R0 Resektion unmöglich machen. Dies sind zum Beispiel die A. carotis, die Schädelbasis oder die prävertebralen Muskeln. Zusätzlich steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein größerer Tumor schon Metastasen gebildet hat und daher eine Operation nach heutiger Meinung ebenfalls keinen Vorteil mehr bringt. [16]

Ist ein Tumor jedoch resektabel, schließt sich auch fast immer eine elektive oder kurative Neck-Dissection an, da selbst 30% der Patienten welche im Staging als N0 klassifiziert wurden schon okkulte Lymphknotenmetastasen besitzen, diese aber noch zu klein sind um in der Bildgebung wahrgenommen zu werden.

Durch die Weiterentwicklung verschiedener Muskel- und Hautlappenplastiken oder der verbesserten Rekonstruktionsmöglichkeiten von Knochen und Muskeln ergibt sich den Operateuren heutzutage aber auch die Möglichkeit, größere Eingriffe mit besseren Sicherheitsabständen vorzunehmen, um so ein besseres Ergebnis der Tumorentfernung zu bekommen. [15]

Bei fortgeschrittenen Tumoren zeigt sich jedoch immer mehr, gerade wenn es darum geht eine totale Laryngektomie zu vermeiden, dass die nichtoperativen Therapien die bessere Option bieten. [13]

Auch ist eine Kombination aus Radiochemotherapie und darauffolgender operativer selektiver Neck-Dissection möglich und zeigte in einigen Publikationen bei Patienten mit initial lokal fortgeschrittenem Befall, sowie bei Patienten mit persistierendem Krankheitsverlauf nach RCT gute Ergebnisse. [5]

1.5.2.1 Minimalinvasive Verfahren

Eine weitere Entwicklung in der letzten Zeit sind die minimalinvasiven Verfahren inklusive der Laser- und Roboterverfahren.

Der Vorteil dieser Verfahren sind die kleinen Zugangswege und die damit verbundenen Reduzierung einer postoperativen Wundheilungsstörung. Jedoch fehlen noch große prospektive randomisierte Studien um diese neue Technik mit den standardisierten Operationen zu vergleichen. In einer Metaanalyse bei frühen glottischen Tumoren scheint es jedoch bis jetzt keine wirkliche Verbesserung des funktionellen und onkologischen Outcomes gegenüber der Radiotherapie zu geben. [17]

1.5.2.2 Erweiterte Operation - Neck-Dissection

Zusätzlich zu der meist großen Operation bei Kopf- und Halstumoren wird meistens noch eine sogenannte Neck-Dissection durchgeführt. Diese gibt es nach der Publikation von Robbins im Jahre 2002 in verschiedenen Varianten: [18]

- die radikale Neck-Dissection
- die erweiterte radikale Neck-Dissection
- die modifizierte radikale / funktionelle Neck-Dissection
- die selektive Neck-Dissection

Bei diesem Eingriff geht es darum, mögliche karzinogene Ausbreitungswege oder bereits befallene Strukturen wie z.B. Lymphknoten zu entfernen.

Alleine in den zervikalen Weichteilen befinden sich etwa 300 Lymphknoten, welche über Lymphbahnen in Verbindung stehen und über diese nach kaudal drainieren. Gerade über diese Lymphbahnen oder direkt („per continuitatem“) können sich maligne Zellen verbreiten und zu Metastasen führen. [19].

Grundsätzlich kann man die Neck-Dissection auch nochmals in eine kurative und eine elektive Form unterteilen.

Die kurative Neck-Dissection erfolgt bei gesichertem Befund von Lymphknotenmetastasen. Bei der elektiven Neck-Dissection dagegen sind keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, aber auf Grund des Primärtumors ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass bereits Mikrometastasen in die Lymphabflussgebiete des Halses drainiert sind. Die Neck-dissection wird dann je nach Tumorlokalisierung entweder unilateral oder bilateral durchgeführt, wenn der Primarius die Mittellinie überschritten hat oder auf beiden Seiten pathologische Lymphknoten diagnostiziert wurden.

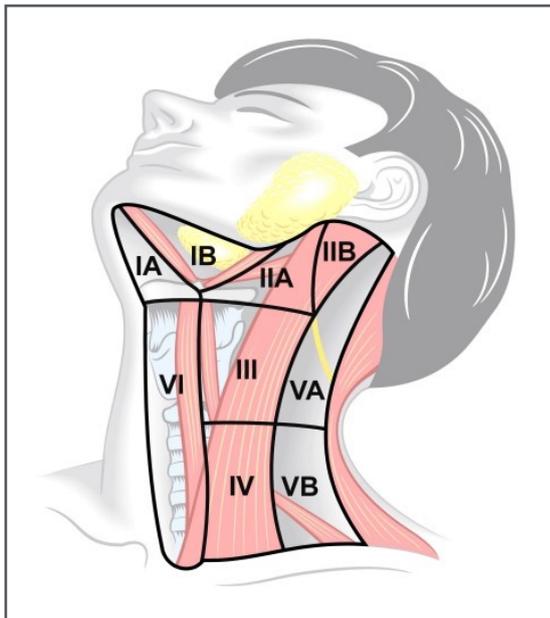
Heutzutage wird jedoch auch diskutiert in welchem Umfang eine Neck-Dissection noch nötig ist. Bei pathologischen Lymphknoten ist sie aktuell im Rahmen der kurativen Operation indiziert, wenn jedoch nur ein geringer Verdacht besteht ist mittlerweile auch eine abwartende Haltung mit engmaschigen Kontrollen oder eine selektive Neck-Dissection im Verlauf vertretbar.

Wird der Primärtumor im interdisziplinären Konzept ohnehin bestrahlt, könnte auch die zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege ausreichend sein und hier möglicherweise eine Neck-Dissection überflüssig machen.

Die einzelnen Lymphknoten sind zur besseren Kategorisierung in folgenden unterschiedlichen Lymphknotengruppen zusammengefasst: [18, 20]

- Level I
 - A - submentale Gruppe
 - B - submandibuläre Gruppe
- Level II - kraniojuguläre Gruppe:
 - A - lymphknotenhaltiges Fettgewebe oberhalb des N. accessorius
 - B - lymphknotenhaltiges Fettgewebe unterhalb des N. accessorius

- Level III - mediojuguläre Gruppe
Lymphknoten zwischen dem Unterrand des Os hyoideum, dem unteren Ende des Ringknorpels, lateral der A. carotis bis Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
- Level IV - Kaudojuguläre Gruppe
zwischen Ringknorpel und Klavikula lateral der A. carotis und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
- Level V
Hinterrand des M. sternocleidomastoideus und von der Schädelbasis bis zur Klavikula
- A - Lymphknotenhaltiges Fettgewebe oberhalb einer horizontalen Linie durch den Ringknorpel
Von der Schädelbasis bis zum Ringknorpel hinter dem Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
- B - Lymphknotenhaltiges Fettgewebe unterhalb einer horizontalen Linie durch den Ringknorpel
Zwischen Ringknorpel und Klavikula hinter dem Hinterrand des M. sternocleidomastoideus
- Level VI - Para- und retropharyngeales Lymphknotengewebe. Im Viszeralraum vom Os hyoideum bis zum Manubrium sterni bzw. dem Jugulum



Graphische Einteilung der unterschiedlichen Lymphknotenlevel [21]

In dieser Einteilung sind jedoch die retroaurikulären, die subokzipitalen, die parotidalen und die retropharyngealen Lymphknoten nicht erfasst. [22]

Eine weitere Trennung erfolgt durch die unterschiedlichen Ausmaße der Resektion. Wohingegen bei der radikalen Neck-Dissection nur die Lymphnotenlevel I-V ebenso wie auch die drei nichtlymphatischen Strukturen wie die V. jugularis, der N. accessorius und der M. sternocleidomastoideus reseziert werden, werden bei der erweiterten radikalen Neck-Dissection noch zusätzlich weitere Lymphnotengruppen wie zum Beispiel die retroaurikulären Lymphknoten oder andere Strukturen wie die A. carotis externa, der N. hypoglossus, der N. vagus oder die paravertebrale Muskulatur mitreseziert. Bei der sogenannten funktionellen oder modifizierten Neck-Dissection erfolgt zwar ebenfalls die Entfernung der Lymphknotenlevel I-V wie bei der radikalen Variante, jedoch werden hier nicht alle nichtlymphatischen Strukturen mitreseziert. Bei der modifizierten Neck-Dissection werden sogar nur gewisse Hochrisiko-Lymphgruppen reseziert. Dabei werden mindestens 2 jedoch weniger als 5 Level ausgeräumt und mindestens eine der drei nichtlymphatischen Strukturen erhalten. Bei nicht nachgewiesenen pathologischen Lymphknoten kann ebenfalls eine selektive Neck-Dissection durchgeführt werden, bei welcher nur bestimmte Strukturen oder Lymphknoten entfernt werden welche je nach vorliegender Tumorentität am häufigsten betroffen sind. [18, 20, 23]

1.5.3 Strahlentherapeutische Möglichkeiten

1.5.3.1 Geschichtliche Entwicklung

Die Entwicklung der Strahlentherapie begann ebenso wie die der Röntgengeräte 1895 mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen von Wilhelm Conrad Röntgen. Bereits damals wurden Hautschäden und Haarausfall berichtet, damals jedoch hauptsächlich von den Wissenschaftlern selbst.

Die ersten Anfänge einer Röntgentherapie folgten dann 1896 mit der „Bestrahlung“ eines Mädchens mit Tierfellnaevus. Neben der gewünschten Haarentfernung kam es jedoch auch zu Hautschädigungen, woraufhin nach weiteren Anwendungsmöglichkeiten gesucht wurde.

Im Jahre 1902 wurden nun neben den oberflächlichen Erkrankungen auch tiefer gelegene Erkrankungen bestrahlt. Man fing an sich über die notwendig zu bestrahlenden Gebiete oder über die biologischen Vorgänge von malignen Zellen Gedanken zu machen.

Es wurden Techniken zur Bestrahlungsplanung entwickelt und man ging über zur Bestrahlung aus mehreren Richtungen mit Einzelfeldern, welche sich alle im Tumor treffen. Ab dem Jahr 1930 wurden in den USA die ersten Linearbeschleuniger mit einer maximalen Energie von 1 Megaelektronenvolt (1 MeV) entwickelt. In Berlin wurde dann im Jahr 1935 der erste Beschleuniger mit 2,5 MeV gebaut.

Der nächste größere Entwicklungsschritt war 1944 die Einführung des ersten Elektronensynchrotrons und damit die Einführung einer neuen Strahlenart. Zusätzlich zu den bis dahin genutzten Röntgenstrahlen aus der Röntgenröhre bis ca. 0,2 MeV war es nun auch möglich Elektronen mit definierter Energie und daraus folgend definierter Eindringtiefe zu nutzen.

Um die Gesamtheit der Strahlentherapiekonzepte einheitlicher zu machen wurde 1953 die Einführung der Einheit für Dosis, das Rad (rd) eingeführt, die aber 1976 von der noch heute bestehenden Einheit Gray (Gy) abgelöst wurde.

Um die Präzision der Bestrahlung zu optimieren und somit ein besseres Ergebnis zu erzielen, wurden ab ca. 1970 neue Techniken wie Computer und Simulatoren zur Bestrahlungsplanung eingesetzt.

Am Simulator, einer gewöhnlichen Durchleuchtungsanlage zur Simulation von Strahlenfeldern, sollten mit Hilfe von CT-Voraufnahmen die Dosis im Tumor und die Minimierung der toxischen Wirkung in gesundem Gewebe verbessert werden.

Mit der Zeit kamen dann auch die Teilchenbeschleuniger dazu, welche Neutronen oder Protonen zu Bestrahlung nutzen und somit bei besonderen Problemfällen zum Einsatz kamen.

Da das Feld der Strahlentherapie nun immer größer wurde, wurde 1988 entschieden, dass der Strahlentherapeut losgelöst vom Radiologen ein eigener Facharzt wird. Somit wurde im Jahre 1995 mit der Gründung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. die Trennung von diagnostischer und therapeutischer Strahlung vollendet.

Seit dem Jahr 2001 steht nun mit der IMRT ein weiterer Meilenstein in der Bestrahlungsplanung zur Verfügung. Diese Technik ermöglicht es auch Tumoren zu bestrahlen, die in enger Nachbarschaft zu sensiblen Geweben wachsen, welche bei einer normalen Bestrahlung nicht ausreichend geschont werden würden.

Durch die Evolution der technischen Entwicklungen erreicht die Strahlentherapie heute Regressionsraten von 80-90%. Piedbois (1994) berichtete bei 3555 Fällen sogar über eine Ansprechrate von 96% und einer kompletten Remissionsrate von 85%. [39]

Ein weiterer Schritt in den letzten Jahren war die Weiterentwicklung der Bestrahlung vom „step & shoot“ zum „sliding window“ oder VMAT (Velocity Modulated Arc Therapy), bei welcher zwischen der Bestrahlung der einzelnen Bestrahlungsfelder nicht mehr angehalten wird, sondern es zu einer kontinuierlichen Bestrahlung mit ständig wechselnden Lamellenblenden im Kollimator kommt. Zusätzlich entwickelte Techniken wie die Image guidance Control (IGRT) ermöglichen es dem Arzt vor der Bestrahlung mit kurzem Zeitaufwand eine Art Computertomografie am bereits nach den Hautmarkierungen oder der Maske ausgerichteten Patienten auf dem Bestrahlungstisch durchzuführen, um somit, wenn gewollt, durch tägliche Lagekontrollen die exakte Lage des Tumors darzustellen.

1.5.3.2 Die Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich

Das Problem bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich ist, dass sie durch die engen Platzverhältnisse in diesem Bereich fast immer direkt neben lebenswichtigen Organen liegen. Daher ist es hier besonders wichtig den Tumor bei der Bestrahlung komplett zu bestrahlen, jedoch gleichzeitig das umliegende sensible Gewebe maximal zu schonen. Neuere Techniken wie die IMRT oder die VMAT haben hier einen entscheidenden Durchbruch gebracht, da hier am Rand des Tumors im Übergang zum gesunden Gewebe stärker abfallende Dosisgradienten erzeugt werden können. [5, 40]

Bei einer normalen Bestrahlung wird ein Patient bei einem Kopf-Halstumor in circa 30-35 Sitzungen mit einer täglichen Dosis von bis zu 2 Gy bestrahlt.

Bei der Bestrahlung gibt es wie bei jeder Therapie auch ungewünschte Nebenwirkungen, welche in die Akuttoxizitäten und die Spättoxizitäten eingeteilt werden.

Zusätzlich werden die Strahlenschäden in direkte und indirekte unterteilt. Bei den direkten Strahlenschäden wird die DNA durch Einzel- wie auch Doppelstrangbrüche direkt beschädigt, was im besten Fall zu einer Apoptose führt. Die indirekten Strahlenschäden entstehen durch die strahlenbedingte Radikalbildung von Wassermolekülen, welche wiederum auch die DNA über verschiedene Wege angreifen können.

Die Nebenwirkungen hängen zusätzlich auch von dem bestrahlten Gewebe, der Einzel- und Gesamtdosis und der Anzahl der applizierten Einzeldosen ab.

Jedes Gewebe hat eine sogenannte Toleranzdosis, welche sich aus der Strahlensensibilität und dessen Regenerationsfähigkeit ermittelt. Wird diese Toleranzdosis überschritten, kommt es zu Nebenwirkungen in diesem Gewebe. Kritisch sind hier Gewebe die seriell aufgebaut sind wie der Darm oder das Myelon. Hier reicht der Ausfall eines kurzen Abschnitts um den restlichen Teil des Organs in Mitleidenschaft zu ziehen. [23]

Hinzu kommen noch die stochastischen und die deterministischen Strahlenschäden.

Bei den stochastischen gibt es eine dosisabhängige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen, dabei wird nicht die Schwere der Nebenwirkung durch die Dosis bestimmt, sondern nur ob die Nebenwirkung auftritt oder nicht. Sie entstehen meist durch die strahlenabhängige Veränderung der DNA und manifestieren sich dann als Spätfolgen.

Bei den deterministischen Folgen gibt es eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Hier wird die Schwere der Nebenwirkung durch die Dosis bestimmt. Je mehr Zellen durch eine Strahlentherapie absterben, desto mehr fällt von einem Organ aus, damit steigt die Schwere des Schadens proportional zur Dosis. Hierzu zählen zum einen die akuten Reaktionen wie das Erythem aber auch die nichtkanzerösen Spätschäden, wie Fibrosierungen und teratogene Effekte.

Die Akuttoxizitäten treten direkt nach oder innerhalb der ersten 3 Monate auf und sind hauptsächlich Reaktionen der Haut und der Schleimhäute auf die Bestrahlung selber wie das Erythem, die trockene oder erosive Dermatitis, akute Nekrosen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis oder die Ösophagitis.

Aber auch Reaktionen des blutbildenden Systems wie die Anämie, Leukozytopenie oder die Thrombozytopenie sind je nach Bestrahlungsfeld möglich.

Die Spättoxizitäten entstehen dagegen durch die mutagene Wirkung der Strahlen an der DNA und können innerhalb von 10-20 Jahren auftreten. Das Hauptrisiko ist ein Zweittumor im bestrahlten Gebiet. Hierzu zählen vor allem auch die oben beschriebenen stochastischen Strahlenschäden.

Weitere chronische Nebenwirkungen neben einem Zweittumor sind Pigmentveränderung, Atrophien von Gewebe und Muskeln, Fibrosen oder die Heiserkeit

1.5.3.2.1 Bestrahlungskonzepte

Durch die stetige Weiterentwicklung der Bestrahlungsgeräte und deren Software gibt es heutzutage unterschiedliche Bestrahlungskonzepte. Bei der Behandlung der Kopf- und Halstumore kommen vor allem die konventionelle Bestrahlung oder die IMRT Bestrahlung zum Einsatz.

1.5.3.2.2 Konventionelle Bestrahlung

Bei der konventionellen Bestrahlung und der Konformationsbestrahlung wird das Bestrahlungsfeld durch den Einsatz von Lamellen- oder Satellitenblenden möglichst eng an die geometrische Form des Zielvolumens angepasst. Die Planung der Bestrahlungsfelder erfolgt anhand eines CT-Datensatzes, aus welchem eine Volumenrekonstruktion der gesamten Zielvolumina und der Risikoorgane angefertigt werden kann. Mit Hilfe einer 3D-Bestrahlungsplanungssoftware wird im Anschluss die räumliche physikalische Dosisverteilung berechnet.

Wenn der Plan die gewünschten Zielvolumina gut abdeckt und das gesunde Gewebe so gut wie möglich schont wird der Plan zur Bestrahlung freigegeben. [41]

1.5.3.2.3 IMRT Bestrahlung

Im Unterschied zur Konformationsbestrahlung werden bei der IMRT zur Anpassung der Dosisverteilung an das Zielvolumen zusätzlich die Fluenzen der Strahlungsfelder moduliert. Diese werden in der Regel durch Überlagerung von irregulären Teilfeldern oder Segmenten mit Hilfe von Lamellenblenden erzeugt.

Die Bestrahlung selbst wird dann nochmal in eine statische und eine dynamische Bestrahlung unterteilt. Bei der statischen IMRT-Technik, auch „Step & Shoot“ genannt, wird die Strahlung in der Zeit in der die Lamellenblenden sich verschieben um in die Form der nächsten Einstellung zu fahren, unterbrochen. Bei der dynamischen dagegen, auch VMAT oder „Sliding-window“ genannt, wird die Strahlung während der Umstellung nicht unterbrochen und daher ergibt sich eine kontinuierliche Bestrahlung mit wechselnden sich stetig verändernden Lamellen.

Um diesen technischen Mehraufwand zu bewältigen benutzt die Bestrahlungsplanungssoftware für solche Pläne besondere Algorithmen zur Bestimmung der Fluenzmatrizen der einzelnen Strahlenfelder. [41]

Auch wenn die IMRT-Technik der konventionellen und der dreidimensionalen konformalen Bestrahlung teilweise überlegen ist, ersetzt sie diese jedoch nicht grundsätzlich.

Vielmehr kommt sie dann zum Einsatz, wenn durch die anderen beiden Methoden eine Schonung des gesunden Gewebes nicht ausreichend möglich ist. Dies kommt vor allem in folgenden Fällen häufig vor:

- Es handelt sich um ein unregelmäßiges Zielvolumen in direkter Nachbarschaft zu kritischen und zu schonenden Strukturen.
- Eine angrenzende Region wurde vorher schon bestrahlt und die geplante angrenzende Dosisverteilung muss mit hoher Präzision eingepasst werden.
- Einfachere Bestrahlungsplanungen führen zu keiner akzeptablen Dosisverteilung.

In einer groß angelegten Analyse von Beadle *et al* von 3172 Patienten mit Kopf-Halstumoren und IMRT-Behandlung konnte ein signifikant besseres Krankheitsspezifisches Überleben festgestellt werden gegenüber Patienten, die eine Bestrahlung ohne IMRT Technik bekommen hatten. [40] Durch die IMRT-Bestrahlung ist es oft auch möglich einer der beiden Parotiden zu schonen und somit die den Patienten stark beeinträchtigende Mundtrockenheit zu verhindern. [5, 23]

1.5.3.3 Durchführung der Bestrahlung

Je nach Zeitpunkt der Bestrahlung mit kurativem Ansatz in Bezug auf eine Operation oder andersartige weiterführende Therapie gibt es eine neoadjuvante, adjuvante oder auch eine definitive Bestrahlungsindikation.

Wohingegen bei der neoadjuvanten Bestrahlung oder Radiochemotherapie eine weiterführende Therapie erst im Anschluss folgt ist diese bei der adjuvanten Bestrahlung oder Radiochemotherapie bereits erfolgt. Je nach Tumor gibt es verschiedene Ansichten wann welche Durchführung besser ist. Oft wird auch erst durch eine Operation klar, dass eine adjuvante Bestrahlung oder Radiochemotherapie erfolgen muss.

Dies ist zum Beispiel der Fall bei den meisten pT3 oder pT4 Tumoren oder positiven Resektionsrändern und extrakapsulärem Enhancement bei Lymphknotenbefall.

Bei der definitiven Bestrahlung oder Radiochemotherapie jedoch ist dies die einzige geplante Therapie für den Patienten. Eine Operation oder weiterführende Therapie ist hier nicht mehr geplant. Im Gegensatz zu den oben genannten Indikationen hat die palliative Bestrahlung keinen kurativen Ansatz mehr, sondern wird nur durchgeführt um eine symptomatische Verbesserung des Allgemeinzustands des Körpers hervorzurufen. Indikationen können Schmerzen durch Knochenmetastasen, Schluckbeschwerden durch einen Speiseröhrentumor oder stabilitätsgefährdende Metastasen in der Wirbelsäule sein.

1.5.4 Radiochemotherapie

Die DEGRO hat die Radiochemotherapie folgendermaßen definiert (2008):

„Radiochemotherapie innerhalb multimodaler Therapiekonzepte bezeichnet die zeitlich, räumlich, strahlenbiologisch und bezüglich der Dosierung aufeinander abgestimmte Applikation einer Strahlentherapie und solche Substanzen, welche die Strahlenwirkung modulieren (Kurzbezeichnung: Chemotherapie). Im engeren Sinn geht es um die simultane Gabe der Strahlen- und Chemotherapie als radioonkologisches Therapiekonzept, um die simultane Radiochemotherapie. Unter Chemotherapie werden u. a. zytostatische und zytozide Chemotherapeutika subsummiert, aber auch sog. Targeted Drugs und Hormone.“
[42]

Durch diesen interdisziplinären Ansatz wird eine Verstärkung der zytotoxischen Effekte von Strahlen- und Chemotherapie am Tumorgewebe erreicht bei gleichzeitiger Verringerung der toxischen Nebenwirkungen am Normalgewebe. Dadurch konnte in den letzten Jahren eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und des Gesamtüberlebens erreicht werden.

Weiterhin wurde auch untersucht, ob man mit einer verstärkten Bestrahlung auf die Chemotherapie verzichten kann, jedoch zeigte sich, dass die Chemotherapie einen großen Teil der Wirkung erzielt, welche nicht durch eine veränderte Bestrahlung kompensiert werden kann. [43]

1.5.4.1 Chemotherapeutische Möglichkeiten

Die Chemotherapie galt im HNO-Bereich bis etwa 1980 weitgehend als palliative Therapie. In den 1970er Jahren wurde erstmals festgestellt, dass die Monosubstanzen Methotrexat (MTX), Bleomycin und 5-Fluoruracil (5-FU) ein gewisses Ansprechen bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich zeigen.

Mit der Einführung von Cisplatin und darauffolgenden positiven Studien bei Induktionstherapien mit Cisplatin änderte sich diese Denkweise. [16]

In den 1980er Jahren wurden die ersten Kombinationstherapien mit Vincristin, MTX, Bleomycin und Folinat entwickelt. Die Ansprechraten von 70% waren zwar zufriedenstellend, allerdings gab es durch die Kombination auch starke Nebenwirkungen und ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden.

Erst die Kombination mit der Strahlentherapie in den 1990er Jahren führte nun zu einem wirklichen Erfolg. Studien zeigten, dass durch die Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapeutika wie Cis-/Carboplatin, 5-FU oder Mitomycin C Ansprechraten von 85% und viel wichtiger, Überlebensraten von 50% bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren erzielt werden konnten.

Knapp 10 Jahre später stand dann auch fest, dass die simultane Radiochemotherapie einer alleinigen Radiotherapie bei fortgeschrittenen, nicht mehr sinnvoll resektablen Kopf-Halstumoren überlegen ist und nun auch in kurativer Intention Anwendung findet.

Mittlerweile gibt es weitere Studien, die die Wirkung von neueren Substanzen wie den Taxanen oder weiterer tumorspezifischen Therapien, wie die „Targeted Therapy“ testen sollen. Die alleinige Monochemotherapie als kurativer Ansatz gilt heute jedoch als obsolet.

[23]

1.5.4.2 Chemotherapeutika

Heutzutage werden hauptsächlich die folgenden 4 Chemotherapeutika in der Tumorthherapie im Kopf- und Halsbereich eingesetzt.

- Cisplatin
- 5-Fluoruracil (5-FU)
- Cetuximab
- Mitomycin C (MMC)

Jedes dieser Chemotherapeutika hat unterschiedliche Wirkmechanismen und wird daher unterschiedlich eingesetzt.

1.5.4.2.1 Cisplatin

Cisplatin, genauer cis-Diaminodichloroplatin, ist ein Zytostatikum zur Hemmung des Zellwachstums und der Zellteilung. Cisplatin enthält ein komplexgebundenes Platinatom und seine Wirkung beruht auf Querverknüpfungen zweier benachbarter Guanin-Basen in der DNA, durch welche eine Replikation der Zelle nicht mehr möglich ist und daher die Apoptose eingeleitet wird.

Michele Peyrone (1813-1883) war der erste der im Jahre 1844 Cisplatin synthetisierte. [24] Seine Wirkung wurde jedoch erst in den 1960er Jahren rein zufällig entdeckt als Barnett Rosenbaum einen Versuch startete E.coli durch Wechselstrom am Wachstum zu hindern. Da zufällig Platinelektronen verwendet wurden glückte der Versuch, aber wie sich später herausstellte nicht auf Grund des Wechselstromes, sondern der Platinkomplexbildung.

1974 wurde es dann erstmals in der Tumorthherapie bei Hodenkrebs eingesetzt und führte zu guten Ergebnissen und einer guten Rezidivkontrolle.

Heutzutage ist Cisplatin aus der Therapie vieler unterschiedlicher Tumore nicht mehr wegzudenken. Als Nebenwirkungen zeigen sich meist Geschmacksveränderungen, Durchfall, starke Müdigkeit, Neurotoxizität, Übelkeit und Erbrechen, Alopezie, Thrombozytopenie, Leukopenie oder die Myelosuppression. Viele dieser Nebenwirkungen sind reversibel und können auch während der Therapie durch geeignete Supportivtherapien gemildert werden.

Ein weiterer Nachteil ist, dass Cisplatin durch seine Wirkung nicht nur zur Apoptose führen kann, sondern auch das Potential hat eine Zelle so zu verändern, dass sie mutiert und dadurch maligne wird. [25]

Im Kopf- und Halsbereich wird Cisplatin heutzutage hauptsächlich bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Rahmen einer Radiochemotherapie gegeben. [26]

In der hier beschriebenen Studie bekamen 19 der 90 Patienten Cisplatin in folgenden Kombinationen:

- Variante 1: Cisplatin als Monotherapie + Bestrahlung (3 von 20 Patienten)
 - 5 x 40 mg Cisplatin / m² KOF (1qw)
- Variante 2: Cisplatin + 5-Fluoruracil + Bestrahlung (17 von 20 Patienten)
 - 10 x 20 mg Cisplatin / m² KOF (d1-5, Wiederholung d29)
 - 10 x 600 mg 5-FU / m² KOF (d1-5, Wiederholung d29)

1.5.4.2.2 5-Fluoruracil

5-Fluoruracil ist eine heterozyklische organische Verbindung, welche als Antimetabolit wirkt und zu den Pyrimidin Antagonisten zählt. Diese Gruppe wird während der Zellteilung von der Zelle anstatt den normalen Pyrimidinen Cytosin und Thymin in die DNA eingebaut. Werden diese DNA-Abschnitte nun abgelesen, entstehen fehlerhafte RNA Abschnitte wodurch die Proteine-Biosynthese gehemmt wird.

Zusätzlich werden auch über die Hemmung der Thymidylat-Synthase die DNA-Synthese und die Zellteilung inhibiert.

Als Medikament wird als es Prodrug in der Form von Capecitabin oder 5-Fluorcytosin verabreicht welche dann erst in der Zelle in 5-Fluoruracil umgewandelt wird.

5-Fluoruracil wird unter anderem auch bei folgenden Tumorerkrankungen gegeben:

- Dickdarntumore (Teil des FOLFIRI / FOLFOX Schema)
- Brustkrebs
- Magen-Darntumore einschließlich Pankreas, Ösophagus und Analkarzinome
- Ovarialkarzinom
- Zur topischen Anwendung bei Basallzellkarzinomen der Haut

Auch 5-Fluoruracil hat Nebenwirkungen, die teilweise durch andere supportive Medikamente verhindert oder gelindert werden können. [27] Am häufigsten treten hier Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Schleimhautentzündungen, Appetitlosigkeit, Photophobie (Lichtempfindlichkeit), Geschmacksveränderungen, metallischer Geschmack im Mund während der Infusion, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie
Folgende Kombinationen waren nach damaliger Studienlage zur konkomitanten Gabe möglich:

- Variante 1: 5-FU + MMC + Bestrahlung analog Budach [28, 29]
 - 5 x 600 mg 5-FU / m² KOF (Tag 1-5)
 - 2 x 10 mg MMC / m² KOF (Tag1, 36)
- Variante 2: 5-FU + Cisplatin + Bestrahlung analog Fietkau [30]
 - 10 x 600 mg 5-FU / m² KOF (Tag 1-5, 29-33)
 - 10 x 20 mg Cisplatin / m² KOF (Tag 1-5, 29-33)

1.5.4.2.3 Mitomycin C

Mitomycin C gehört zur Gruppe der Mitomycine, wird als zytotoxisches Antibiotikum bezeichnet und wurde in 1950er Jahren entdeckt. Nach einer enzymatischen Aktivierung verbindet es zwei Stränge der DNA kovalent miteinander, sodass eine Trennung zur weiteren Replikation oder Transkription unmöglich ist und somit die Zellteilung verhindert und die Apoptose eingeleitet wird.

Diese Crosslinks in der DNA sind aber nur zwischen zwei bestimmten Basen möglich und in dieser Form beim Menschen sehr selten, was Mitomycin sehr spezifisch macht. [31]

Mittlerweile wird Mitomycin bei folgenden Tumorerkrankungen verabreicht: [32]

- Adenokarzinome des Magens oder Pankreas
- Analkarzinom
- Blasenkarzinom
- Mammakarzinom
- Zervixkarzinom
- Nichtkleinzellige Lungenkarzinome
- Karzinome in Kopf-Hals-Bereich

In Abhängigkeit der Dosis zeigen sich vor allem Nebenwirkungen wie Schleimhautentzündungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Hautnekrosen bei Paravasaten, Knochenmarksdepression, Übelkeit und Erbrechen, Haarverlust und Durchfall.

Folgende Kombinationen waren nach damaliger Studienlage zur konkomitanten Gabe möglich:

- Variante 1: 5-FU + MMC + Bestrahlung analog Budach [28, 29]
 - 5 x 600 mg 5-FU / m² KOF (Tag 1-5)
 - 2 x 10 mg MMC / m² KOF (Tag1, 36)
- Variante 2: MMC + Bestrahlung
 - 2 x 10mg MMC / m² KOF

1.5.4.2.4 Cetuximab

Cetuximab gehört im Gegensatz zu den oben genannten Chemotherapeutika zu einer neueren und aktuell viel beforschten Gruppe, nämlich den Antikörpern, und ist ein Teil der sogenannten Targeted Therapy welche eine individuelle Therapiemöglichkeit je nach molekularen oder histologischen Eigenschaften des Tumors darstellt. [33]

Genauer gesagt ist Cetuximab ein chimärer monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 der mit einer fünf- bis zehnfach höheren Affinität als der endogene Ligand an die extrazelluläre Domäne des menschlichen EGFR-Rezeptor bindet, diesen blockiert und das nachgeschaltete Signalleitungssystem inaktiviert und zusätzlich zytotoxische Immunzellen zum Tumorgewebe leitet und damit zu einer Apoptose dieser Tumorzellen führt. [26]

Die Nebenwirkungen sind im Vergleich mit anderen Chemotherapeutika fast gering. Auffallend ist jedoch ein akneartiger Hautausschlag, welcher wiederum, wie sich in Studien gezeigt hat, mit einem guten Ansprechen der Therapie korreliert. [34]

Gerade bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich wird der EGF-Rezeptor fast durchweg exprimiert und damit sind sie für Cetuximab angreifbar [35]. Hier zeigten sich in vitro Wachstumsreduktionen zwischen 20% und 75% verglichen mit Kontrollen ohne Cetuximab. Zusätzlich bleibt eine Vielzahl der Zellen in der G1 Phase der Mitose stehen, die damit strahlensensibler sind.

Somit führt Cetuximab neben der eigenen Toxizität für Tumorzellen in der Kombination mit einer Bestrahlung auch zu einer zusätzlich erhöhten radiosensitiven Apoptose und so zu einer verbesserten lokoregionäre Kontrolle und Overall Survival bei konkomitanter Gabe ohne einen starken Zuwachs unerwünschter Nebenwirkungen zu zeigen.

Auch zwei weitere Phase III Studien verglichen das Outcome von Patienten mit Bestrahlung und Cetuximab gegenüber alleiniger Bestrahlung. In der Studie der „RTOG 9501“ konnte ein geringeres Risiko bei der Radiochemotherapie in Bezug auf lokoregionäre Rezidive gezeigt werden. [36]

In der zweiten Studie von der „EORTC 22931“ konnte eine bessere lokoregionäre Kontrolle und ein besseres Überleben durch die Radiochemotherapie nachgewiesen werden.[37]

Somit stellt die Kombination aus Cetuximab und Bestrahlung eine wichtige Option für die Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich dar. [38]

Da Cetuximab noch relativ neu ist, bekam im untersuchten Patientenkollektiv keiner der Patient diese Therapie.

1.5.4.2.5 Kombinierte Chemotherapeutikakonzepte

Da die vielen unterschiedlichen Chemotherapeutika auf den unterschiedlichsten Wegen einen Tumor bekämpfen liegt die Idee nahe, dass man mehrere Chemotherapeutika gleichzeitig benutzt um ein noch besseres Ergebnis zu bekommen.

Allerdings besteht die Möglichkeit, dass dabei nicht nur die Wirkung verstärkt wird, sondern auch die Nebenwirkungen, daher ist man bei solchen Kombinationen immer vorsichtig.

Eine Studie von Specenier *et al* konnte zum Beispiel zeigen, dass die Kombination von Cetuximab und Platinderivaten das Überleben von Patienten zusätzlich verlängert [26] und somit möglicherweise die Wirkungen viel mehr verstärkt werden als die Nebenwirkungen.

2. Methodik

2.1 Zielsetzung der Studie:

Das Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines integrativen, aktuellen Konzeptes für die Evaluation und Charakterisierung der primären Plattenepithelkarzinome um damit möglicherweise eine präzise therapeutische und prognostisch gesicherte Entscheidung treffen zu können.

Im Einzelnen geht es uns um:

- 1.) eine retrospektive morphologisch-radiologische Analyse des Plattenepithelkarzinoms und der betroffenen lokoregionären Lymphknoten mit Hilfe CT-basierter Diagnostik, inklusive der Analyse des Tumorzvolumens, der Tumorbegrenzung, dem Erscheinungsbild und der perifokalen Reaktion bei Erstdiagnose vor der medizinischen Behandlung.
- 2.) eine Korrelation morphologischer Bildeigenschaften mit der Histopathologie, dem Therapieansprechen und den Überlebenszeiten.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24.0. Die untersuchte Kohorte wurde in Hinblick darauf analysiert, ob sich durch die erhobenen unterschiedlichen CT-morphologischen Charakteristika bei Erstdiagnose Prädiktoren ermitteln lassen welche das Gesamtüberleben beeinflussen und, sofern diese vorhanden sind, es eine Möglichkeit gibt, die beste Therapie für diese Subgruppe zu bestimmen. Die Überlebenszeitkurven wurden mittels Log-rank Test verglichen. Alle gefundenen prognostischen Faktoren, welche eine Korrelation zum Gesamtüberleben zeigten, wurden ebenfalls in der multivariaten Analyse auf Unabhängigkeit getestet.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung eines anonymisierten Datensatzes mit 100 eingeschlossenen Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich.

Die Behandlung der Patienten erfolgte entsprechend der an der Klinik der Universität München bereits festgelegten standardisierten Operationsprozeduren (SOP). Diese definieren detailliert sowohl die vor Therapie notwendigen Untersuchungen als auch die genaue Durchführung der definitiven multimodalen Therapie sowie die Zeitpunkte der Nachsorge und der notwendigen Nachsorgeuntersuchungen.

2.3 Teilnahmekriterien und Datenquellen

2.3.1 Einschlusskriterien

Patienten, die die unten genannten Einschlusskriterien erfüllten und für die keine der unten genannten Ausschlusskriterien zugetroffen haben, wurden in die Datenbank eingeschlossen:

- Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region im Stadium II-IVB, bei denen eine definitive multimodale (radikale Chirurgie und postoperative Radio- bzw. Radiochemotherapie oder definitive Radiochemotherapie) Therapie entsprechend der Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft 2010 indiziert ist
- Indikation zur Durchführung einer aktuellen kontrastmittelverstärkten CT-basierten Diagnostik der Kopf-Hals-Region
- Alter über 18 Jahre
- ECOG Performance-Score ≤ 2

2.3.2 Ausschlusskriterien

- Palliativ intendierte Operation oder Strahlentherapie der Kopf-Hals-Region
- Kontraindikationen gegen die Verabreichung von Kontrastmittel (Niereninsuffizienz, unbehandelte Schilddrüsenüberfunktion, Kontrastmittelallergie)
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Alter unter 18 Jahre
- ECOG Performance-Score ≥ 3

2.4 Radiologische Beurteilung

Die radiologische Beurteilung ist das Kernstück dieser Arbeit. Hier wird der Tumor nach vorher festgelegten Kriterien untersucht und charakterisiert, anhand derer später ein möglicher Rückschluss auf das Therapieansprechen gezogen werden soll.

2.4.1 Ablauf

Um eine möglichst genaue und akkurate radiologische Charakterisierung zu bekommen, wurde die Radiologische Abteilung des Klinikums München in diese Studie mit einbezogen. Hauptverantwortlich waren hier Frau Prof. Dr. B. Ertl-Wagner, damalige geschäftsführende Oberärztin der Radiologie Großhadern, und Herr Dr. W. Flatz, welche die CT-Daten der in Frage kommenden Patienten analysierte und diagnostizierte. So entstand bei jedem Patienten eine detaillierte prätherapeutische Einteilung seines Tumors und der pathologischen Lymphknoten sofern vorhanden.

2.4.2 Radiologischer Erfassungsbogen

Die radiologischen Daten wurden anhand des untenstehenden Fragebogens retrospektiv niedergeschrieben.

Zur besseren Übersichtlichkeit und Verarbeitung wurde gewissen Abkürzungen oder Nummerierungen erstellt, welche weder eine Wertung erhalten oder eine bestimmte Zugehörigkeit suggerieren sollen.

Im weiterführenden Text wird nun näher auf den Erfassungsbogen und die damit erhobenen Informationen eingegangen. Die Patienten wurden allesamt anonymisiert erfasst und mit einer nicht zurückverfolgbaren Patientenummer versehen.

Fallbesprechung: Datum: ____ . ____ . ____
 Studiennummer Patient: _____
 Tumor: _____ Seite: ____
 Gerät: _____

Im 2. Teil des Erfassungsbogens werden die unterschiedlichen bildmorphologischen Eigenschaften der Lymphknoten erfasst.

Tumore des Kopf- und Halsbereiches streuen über ihre Lymphabflusswege in den Halsbereich und befallen zu circa 40% die dort sitzenden Lymphknoten. Daher ist die Begutachtung der Lymphknoten bei einem Tumor dieser Region von entscheidender Bedeutung. Doch selbst wenn sich keine Makrometastasen nachweisen lassen, ist das Vorliegen von Mikrometastasen, die im CT nicht sichtbar sind, mit ca. 16% relativ hoch. [44]

Charakterisierung der LK:

- 1) Kurze Achse: <10mm: **1** 11-20mm: **2** >21mm: **3**
- 2) Anzahl der Lymphknoten: >10mm: _____ <10mm: _____
- 3) Regio LK max DM: _____ max LK DM: _____
- 4) Konglomerat: *ja* – **1** *nein* – **2**
- 5) Perinodale Satelliten: *ja* – **1** *nein* – **2**
- 6) Rand: **G** – *glatt* **S** – *spikulär* **P** – *permeativ*
- 7) Enhancement: **S** – *solide* **R** – *randbetont* **Z** – *zentral nekrotisch*
- 8) Fetthilus: **J** – *ja* **N** – *Nein*
- 9) ECE: **K** – *keine* **W** – *wahrscheinlich* **S** – *sicher*
- 10) Mediastinale LK: **1** - *keine* **2** - *einzelne <10mm*
3 - *multiple < 10mm* **4** - *multiple >10mm*

Unter der Nummer 1) der kurze Durchmesser der vergrößerten, suspekt aussehenden Lymphknoten gemessen und dann anhand der Länge eingeteilt in die Gruppen 1, 2 und 3. Die zweite Frage war nun wie viele dieser vergrößerten Lymphknoten bereits bestehen und hier wurde unterteilt in die Anzahl der Lymphknoten unter 10mm und die Anzahl derjenigen über 10mm.

Punkt 3 erfasst die anatomische Lage der Lymphknoten und teilt diese entsprechend der Lymphknotenlevel am Hals in I-VI ein. Des Weiteren wurde unterschieden, ob die Lymphknoten ipsi- oder kontralateral zum Primärtumor lagen, da später dadurch Aussagen über die Metastasierung getroffen werden können.

Sollten bei Diagnose mehrere Lymphknotenlevel befallen sein wurden auch diese einzeln nach den Punkten 1 und 4-9 geprüft, notiert und später in die Tabelle übertragen.

Zusätzlich wurde der Durchmesser des jeweils größten Lymphknotens angegeben.

Punkt 4 gibt Aussagen darüber, ob die Lymphknoten als Konglomerat (ja - 1) oder vereinzelt (nein - 2) vorliegen. Das Vorliegen von Lymphknotenkonglomeraten ist ein Zeichen für eine tumoröse Veränderung und erhöht das Risiko für distante Metastasen und hat somit einen negativen Effekt auf das Überleben des Patienten. [45]

Unter Punkt 5 wird erfasst, ob sich im Fettgewebe um die Lymphknoten schon perinodale Satelliten gebildet haben.

Weiterhin wird bei Punkt 6 ein weiteres Anzeichen für einen Tumorbefall analysiert, nämlich der Rand des Lymphknotens. Ein Lymphknoten sollte rundlich und glatt begrenzt sein. Ist er dies nicht und hat einen spikulären Rand, also kleine „Fühler“ (radiale Ausläufer) die sich vom Rand nach peripher erstrecken oder sogar eine permeative Begrenzung, also einen mit dem umgebenden Gewebe verwachsenden Anteil, spricht dies für einen Tumorbefall dieses Lymphknotens.

Bei Punkt 7 geht es um das Enhancement des Lymphknotens selber. Normalerweise hat dieser ein „solides“ Enhancement, also eine homogene Darstellung im CT (S = solide).

Ist ein Lymphknoten aber von Tumorzellen befallen, kann eine nekrotische Zone entstehen, welche durch die Einschmelzung des Gewebes verminderte Dichtewerte besitzt und sich dadurch im CT durch andere Grauwerte darstellt. (Z = zentral nekrotisch) Ist im CT eine randbetonte Darstellung des Lymphknotens zu sehen, kann dies für ein Zwischenstadium auf dem Weg zum nekrotischen Stadium sprechen (R = Randbetont).

Da gerade die Lymphknoten am Hals aber auch durch Infekte oder postentzündlich vergrößert sein können, wird bei Punkt 8 erfasst, ob der Lymphknoten einen Fetthilus hat. Hat er noch einen Fetthilus spricht dies eher für eine entzündliche oder postentzündliche Vergrößerung bzw. Veränderung des Lymphknotens und ist somit ein gutes Zeichen.

Bei Punkt 9 geht es um das extrakapsuläre Wachstum bei Lymphknoten, was wenn es vorliegt, stark für eine Lymphknotenmetastase spricht. Das Vorliegen von Lymphknoten mit „extrakapsulärem“ Wachstum erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für weitere distale Metastasen und hat einen negativen Effekt auf das Überleben. [45]

Da Tumore des Kopf- und Halsbereiches zusätzlich auch in andere Regionen metastasieren können, wurde unter Punkt 10 noch erfasst ob sich im Mediastinum noch weitere Lymphknoten befanden.

Beim 3. Teil des Fragebogens, Punkt 11-21, geht es nun um die Charakterisierung des Primärtumors des Patienten:

Charakterisierung des Primärtumors:

- | | | | |
|--------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 11) Tumorgröße: | AP:_____ | RL:_____ | KK:_____ |
| 12) Enhancement: | S – solide | R – randbetont | Z – zentral nekrotisch |
| 13) Hounsfield: | Tumor:_____ | Rand:_____ | |
| 14) ML-Überschreitung: | K – keine | U – geht an ML | M < 5mm N > 5mm |
| 15) Randbegrenzung: | G – glatt | S – spikulär (S1 <180°; S2 > 180°) | P – permeativ |
| 16) Gefäßinvasion: | keine – 1 | <180° - 2 | >180° - 3 |
| 17) Wachstumsmuster: | rasenartig – 1 nodulär – 2 | | |
| 18) Faszieninfiltration: | keine – 1 | reicht an – 2 | sicher infiltriert – 3 |
| 19) Knocheninfiltration: | keine – 1 | reicht an – 2 | sicher infiltriert – 3 |
| 20) Knorpelinfiltration: | keine – 1 | reicht an – 2 | sicher infiltriert – 3 |
| 21) Skip Läsion: | ja – 1 | nein – 2 | |

Zuerst wird die Größe in allen räumlichen Richtungen in Millimeter ausgemessen. Die verschiedenen Abkürzungen stehen hier für:

AP = Abmessung anteroposterior

RL = Abmessung von rechts nach links

KK = Abmessung kraniokaudal

Bei Punkt 12 wird das Enhancement, also das bildmorphologische Erscheinen des Tumors bestimmt. Wie bei den Lymphknoten zeigt auch ein Tumor mit einer nekrotischen Zone eine charakteristische Verdunklung im nekrotischen Bereich auf Grund der Dichteminderung dort. Ist bei einem Tumor eine solche dunkle Zone zu sehen, wird er mit „Z“ charakterisiert. Ist nur eine Aufhellung des Randes im Vergleich zum Rest des Tumors zu sehen, wird dieser mit „R“ bezeichnet.

Zusätzlich werden bei Punkt 13 die Hounsfield Units des Randbereichs und des dunkleren Tumorbereichs gemessen um eine qualitative Aussage über die Dichtewerte zu bekommen.

Punkt 14 gibt an, ob bei dem Primärtumor eine Mittellinienüberschreitung vorliegt und wenn ja wie groß. Ist der Tumor nur auf einer Seite lokalisiert bekommt er ein „K“, reicht er an die Mittellinie heran, durchbricht diese aber nicht, bekommt er ein „U“. Geht er allerdings bis zu 5mm über die Mittellinie bekommt er ein „M“ und wenn er noch weiter über die Mittellinie wächst bekommt er ein „N“. Diese Klassifizierung ist wichtig um den Lymphabfluss nachzuvollziehen. Ein Tumor der links lokalisiert ist aber auch schon kontralateral Lymphknotenmetastasen hat, ist anders zu beurteilen als ein Tumor der relativ mittig sitzt und die Mittellinie überschreitet und daher generell leichter beidseitig metastasiert.

Weiterhin wird unter Punkt 15 die Randbegrenzung beschrieben. Ein gutartiger, benigner Tumor besitzt einen glatten kapselartigen Rand, allerdings können auch maligne Tumore einen fast glatten Rand haben und sind daher oftmals schwer zu unterscheiden. Sieht der Tumor im CT-Bild glattrandig aus, bekommt er ein „G“. Ein bösartiger bildet allerdings sogenannte infiltrierende Spitzen (lat. = spiculae) und daher erscheint seine äußere Begrenzung „unscharf“. Sieht man im CT diese Spiculae wurde der Tumor mit „S1“ klassifiziert, wenn diese nur auf weniger als der Hälfte des Randes ($<180^\circ$) zu sehen waren. Waren die Spiculae dagegen jedoch fast überall am Rand ($>180^\circ$) zu sehen, wurde er mit „S2“ klassifiziert.

Ein fortgeschrittener oder sehr maligner Tumor wächst dagegen perfektiv infiltrierend. Dies bedeutet, dass es schwer ist eine Abgrenzung zwischen Tumor und Nachbargewebe zu finden, da der Tumor in alles einwächst was um ihn herum ist. Solche Tumore wurden dann mit „P“ beschrieben.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Tumorbeschreibung vor allem für die Operabilität des Tumors, ist der Einbruch des Tumors in Gefäße. Dies wurde unter Punkt 16 untersucht. Existierte keine Invasion in oder um Gefäße bekam der Tumor eine „1“. War eine Ummauerung unter 180° eines Gefäßes zu sehen bekam der Tumor eine „2“ und wenn der Tumor ein Gefäß mehr als 180° ummauerte oder invasiv einwuchs bekam er eine „3“.

Weiterhin ist auch anhand des Wachstumsmusters eine grobe Differenzierung des Tumors zwischen maligne und benigne möglich. Wächst ein Tumor nodulär ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es sich um einen gutartigen Tumor handelt. Jedoch haben auch bösartige Tumoren oft eine Art noduläres Wachstum, was bedeutet, dass sie sich als kugelartige Struktur darstellen die in alle Richtungen etwa gleichmäßig wächst jedoch dann oft ungeachtet anatomischer Grenzen. Andere Tumoren haben dagegen ein eher rasenartiges Wachstumsmuster entlang von anatomische Strukturen. Diese Unterscheidung findet bei Punkt 17 statt, bei dem ein Tumor mit rasenartigem Wachstum eine „1“ bekommt und ein noduläres Wachstum zu einer „2“ führt.

Weiterhin charakterisierten wir den Tumor anhand der Infiltration in verschiedene Gewebe. Bei Punkt 18 geht es dabei um die Infiltration in Faszien des umliegenden Gewebes. Gerade im Halsbereich gibt es sehr viele unterschiedliche Kompartimente, die alle durch verschiedene Faszien getrennt sind. Gutartige Tumore würden beim Wachstum die Faszie nur verdrängen aber nicht infiltrieren. Bösartige Tumore dagegen wachsen mal mehr mal weniger infiltrierend und durchbrechen daher die Faszien und können so in andere Kompartimente einwachsen und sich ausbreiten. Zeigt ein Tumor keine Infiltration der Faszien, wird er mit einer „1“ eingestuft. Reicht er an eine Faszie heran, durchbricht diese aber nicht, bekommt er eine „2“. Durchbricht er die Faszie sicher wird er mit einer „3“ klassifiziert.

Dasselbe wurde unter Punkt 19 für die Infiltration in Knorpel erstellt. Hier ist zum Beispiel an die Infiltration von Knorpel der Halsorgane, des Kiefers oder des Zungenbeins zu denken. Die Einstufung in 1, 2 und 3 ist analog der Einteilung wie bei Punkt 18.

Ebenso wurde die Infiltration in knöcherne Strukturen wie der Halswirbelsäule oder des Kiefers unter Punkt 20 eingestuft und ebenfalls in 1,2 und 3 eingeteilt analog zu Punkt 18.

Der letzte Punkt des Erfassungsbogens teilt die Tumore in das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Skip Läsion ein. Ein Tumor der bereits Skip Läsionen entwickelt hat bekommt eine „1“. Ein Tumor ohne Skip Läsionen bekommt eine „2“.

Unter Punkt 21 wurde untersucht ob sich bereits Skip Läsionen gebildet haben, also weitere Metastasen neben dem Haupttumor. Waren schon Skip Läsionen sichtbar, wurde der Tumor mit einer „1“ klassifiziert. Gab es jedoch noch keine Hinweise auf Skip Läsionen, bekam er eine „2“.

Nach all diesen unterschiedlichen Kriterien gab es nun einen „Score“ der von Tumor zu Tumor unterschiedlich ausfiel und den Tumor oder den Lymphknoten sehr genau charakterisierte.

All diese Werte wurden dann von dem Fragebogen in die einzelnen Spalten der anonymisierten Tabelle übertragen um so die Auswertung vornehmen zu können.

2.3 Erfassung der Patientendaten

Zusätzlich zu den Daten, die durch den oben beschriebenen Erfassungsbogen zur Charakterisierung des Primärtumors und etwaiger Lymphknotenveränderungen erfasst wurden, wurden eine Reihe von Daten ausgewählt, die zusätzlich in die Auswertung einfließen sollen.

2.3.1 Daten der Patienten

Folgende Daten der Patienten wurden in der Tabelle erfasst:

- Geschlecht und Alter (in Jahren)
- Alkohol- oder Nikotinabusus
- Zeitraum zwischen ED (Datum des Radiologiebefundes) und dem 1. Therapietag (OP/Bestrahlung)
- Zeitraum zwischen den einzelnen Therapie, falls multidisziplinär
- cT, cN, cM - Status analog der 7. Auflage der TNM - Klassifikation des Tumors

2.3.2 Befunde der Pathologie

- Grading (G1-4) des Primärtumors analog der Union Internationale Contre le Cancer
- Verhornung des Primärtumors Ja / Nein

2.3.3 Daten der Operation und der folgenden Pathologie

- post-OP Tumorgroße
- pT, pN, pM, pL, pV, pPn, pR - Status analog der 7. Auflage der TNM - Klassifikation des Tumors

2.3.4 Daten der Bestrahlung

- Zeitraum der Bestrahlung
- Einzel-/Gesamtdosis Primärtumor, befallene und nicht befallene Lymphknoten in Gray (Gy)

2.3.5 Daten der Chemotherapie

- Zeitraum der Chemotherapie
- Anzahl und Gesamtdosis der Chemotherapeutika

2.3.6 Follow-Up - Komplikationen & Survival

Die Therapie des Patienten wird immer durch ein Follow-Up überprüft und analysiert. Das Ziel von Nachuntersuchungen ist die frühzeitige Entdeckung von möglichen kurablen lokoregionären Rezidiven und Zweittumoren. Hierfür wird der Patient über sein Befinden befragt, körperlich untersucht und in regelmäßigen Abständen radiologisch kontrolliert.

In der Datenbank wurden folgende Parameter bei den Patienten im Follow-Up untersucht:

- Lokalrezidiv Ja / Nein
- Lymphknotenrezidiv Ja / Nein
- Fernmetastase Ja / Nein
- Zweitkarzinom Ja / Nein
- Tod Ja / Nein

Falls sich eine erneute Pathologie herausstellte wurde der genaue Zeitraum bis zu der Diagnose erfasst um so eine Aussage über die Dauer bis zu einer möglichen Progression oder dem Tod zu errechnen.

3.0 Ergebnis

3.1 Überblick Patientenkollektiv

Der Einschluss der Patienten in die Studie begann im November 2011 und endete am im Januar 2014 mit dem Einschluss des 100. Patienten.

Von den 100 Patienten waren 14 Patienten weiblich und 86 männlich. Das Alter der Patienten liegt zwischen 35 und 86 Jahren mit einem Median von 63 Jahren. Bei den männlichen Patienten liegt das Alter zwischen 35 und 86 Jahren mit einem Median bei 62,5 Jahren, bei den Patientinnen zwischen 48 und 78 Jahren mit einem Median bei 66 Jahren. Bei allen 100 Patienten wurde der Raucherstatus ermittelt. 63 % (8 Frauen (57%) /55 Männer (63%)) waren nach eigenen Angaben Raucher und 37 % waren Nichtraucher (6 Frauen (43%) /31 Männer (36%)). Als Raucher wurde jeder Patient eingestuft, welcher mehr als ein Packyear (1 Schachtel am Tag ein Jahr lang) am Stück geraucht hatte.

Zusätzlich wurde nach der Häufigkeit des Alkoholgenusses gefragt. Patienten die mehr als 3-mal pro Woche Alkohol trinken wurden in die eine Gruppe eingeschlossen, Patienten die weniger tranken in die andere Gruppe. Hier gaben 40% an mehr als 3-mal pro Woche Alkohol zu trinken (4 Frauen (29%) / 36 Männer (42%)).

Beim p16 Status als Surrogat für eine HPV-Infektion waren 19% der Patienten positiv (1 Frau (7%) / 18 Männer (21%)).

3.2 Überblick Tumorverteilung

In der Studie wurden Tumore des Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle erfasst, welche sich wie folgt verteilen:

	Anzahl Patienten	Weibliche Patienten	Männliche Patienten
Nasopharynx	2	0	2
Oropharynx	28	4	24
Hypopharynx	17	1	16
Larynx	22	0	22
Mundhöhle	27	9	18
CUP	4	0	4

Bei der Tumorcharakterisierung zeigten beim Grading des Tumors 5 Patienten (5% des Kollektivs) einen G1 Status (1 Frau (7%) / 4 Männer (4,6%)), 44 Patienten (44% des Kollektivs) einen G2 Status (5 Frauen (35%)/ 39 Männer (45%)) und 47 Patienten (47%) einen G3 Status (7 Frauen (50%) / 40 Männer (47%)).

3.3 Überblick Verteilung der Therapien

Der Einschluss der anonymisierten Patienten erfolgte bei der damaligen Erstdiagnose. Somit war nicht absehbar welche weiterführende Therapie nach den aktuellen Leitlinien des Klinikums beschlossen wurde. Hieraus ergibt sich ein sehr heterogenes Feld an Therapien. 36 Patienten (6 Frauen (43%)/ 30 Männer (35%)) erhielten eine alleinige Operation, 6 Patienten (1 Frau (0,7%)/ 5 Männer (6%)) bekamen eine alleinige Bestrahlung und weitere 9 Patienten (1 Frau (0,7%)/ 8 Männer (10%)) bekamen eine alleinige Radiochemotherapie. Da eine kurative Therapie meist aus einem multimodalen Therapiekonzept besteht bekamen 20 Patienten (1 Frau (0,7%)/ 19 Männer (22%)) eine Operation gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung und 16 Patienten (3 Frauen (2%)/ 13 Männer (15%)) eine Operation mit anschließender Radiochemotherapie. 2 weibliche Patientinnen (1,5%) und 11 männliche Patienten (13%) entzogen sich einer Therapie oder der weiteren Beobachtung.

32 von insgesamt 71 bestrahlten Patienten bekamen im Rahmen ihrer interdisziplinären Therapie eine konkomitante Chemotherapie zur Strahlentherapie. Diese verteilten sich auf das Kollektiv wie folgt, 3 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Cisplatin, 18 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und 5-Fluoruracil, 7 Patienten bekamen eine Kombinationstherapie aus 5-Fluoruracil und Mitomycin C sowie 4 weitere Patienten eine Monotherapie mit Mitomycin C.

3.4 Follow-Up

Der erste Patient wurde am 17.11.2011 und der letzte Patient am 14.01.2014 eingeschleust. Die Patienten wurden entweder mittels des klinikinternen Computersystems, der onkologischen Nachsorgeambulanz oder per Telefon nachgesorgt. Der letzte Abgleich wurde am 16.09.2017 durchgeführt aus welchem die anonymisierte Tabelle zur finalen Auswertung im Rahmen dieser Dissertation erstellt wurde. Hieraus entstand ein medianes Follow-Up von 63 Monaten (min: 44 Monate, max: 76 Monate, Durchschnitt 61,48 Monate).

3.5 Auswertung bekannter Risikofaktoren

Bei Tumoren des Hals- und Kopfbereiches gibt es verschiedene bekannte Risikofaktoren wie das Rauchen von Zigaretten, Alkoholabusus und eine HPV-Assoziation des Tumors, welche unterschiedliche Einflüsse auf das Überleben haben können.

Im untersuchten Kollektiv gab es 37 Nichtraucher und 63 Raucher. Hier zeigt sich in der Überlebensfunktion mit einem durchschnittlichen Überleben von 48,6 Monaten der Nichtraucher zu 42,6 Monaten der Raucher kein signifikanter Unterschied ($p=0,370$; 95% KI: 39,6-50,2), jedoch lässt sich die Tendenz ableiten, dass Rauchen insgesamt einen negativen Einfluss hat. Bei Alkohol zeigt sich hier etwas deutlicher eine Reduktion des durchschnittlichen Überlebens. Insgesamt gaben 39 Patienten an, regelmäßig und täglich Alkohol zu trinken mit einem Äquivalent von etwa 2 Bier.

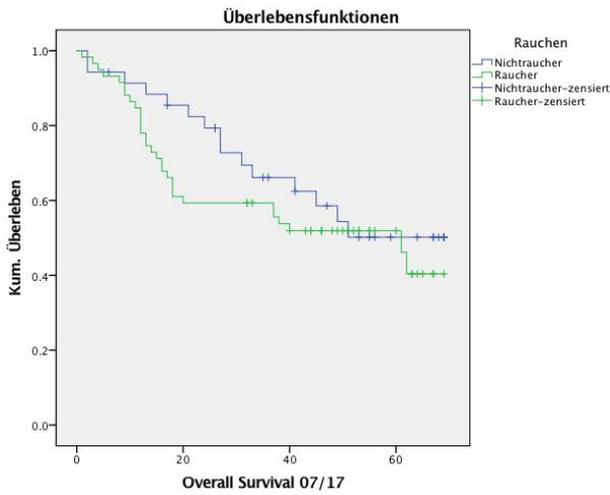
Hier zeigt sich in der Überlebensfunktion der regelmäßigen Alkoholtrinker ein durchschnittliches Überleben von 40 Monaten gegenüber den 47,5 Monaten der nicht regelmäßigen Alkoholtrinker. Auch wenn dieser Wert ebenfalls nicht statistisch signifikant ist ($p=0,230$; 95% KI: 39,6-50,2) zeigt sich ebenfalls eine negative Tendenz des Überlebens bei den Patienten, welche regelmäßig Alkohol trinken.

Eine HPV-assoziierte Tumorerkrankung im Kopf-/Halsbereich spricht normalerweise für ein besseres Ansprechen der Therapie und einer somit besseren Überlebensrate gegenüber den durch Noxen wie Alkohol und Rauch verursachten Tumoren (Grafik 1 & 2). Dies konnte jedoch am untersuchten Kollektiv mit 44,3 und 47,3 Monaten durchschnittlichem Überleben bei HPV-assoziierten Tumoren nur andeutungsweise gezeigt werden (Grafik 3; $p=0,673$; 95% KI: 39,6-50,2).

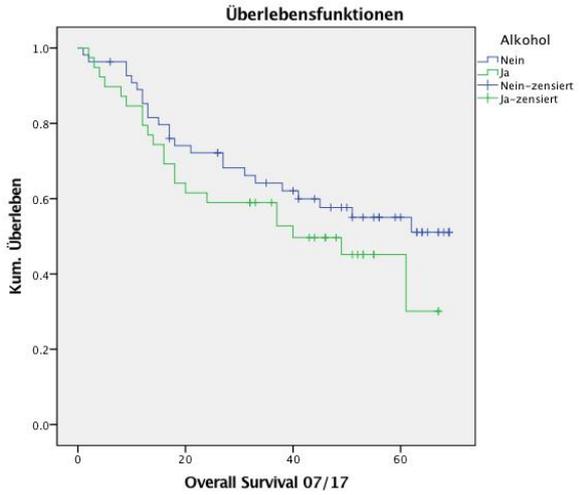
Beim Alter bei Erstdiagnose zeigte sich eine Tendenz, dass zum einen Patienten unter 45 Jahren und Patienten über 65 Jahre eine schlechtere Prognose haben. Bei den jüngeren Patienten hängt dies vermutlich mit meist aggressiveren und bei Erstdiagnose weit ausgedehnteren Tumoren zusammen, bei älteren Patienten ist vermutlich eher der oft bereits verminderte Allgemeinzustand auf Grund von Gewichtsverlust und Nikotin- oder Alkoholabusus einer der Gründe.

Beim durchschnittlichen Überleben zeigt sich hier in einer gemeinsamen Gruppe der Patienten unter 45 Jahren und älter als 65 Jahren eine durchschnittliche Überlebenszeit von 40,5 Monaten gegenüber den Patienten zwischen 45 und 65 Jahren bei Erstdiagnose von 48,2 Monaten (Grafik 4; $p= 0,185$; 95% KI: 39,6-50,2).

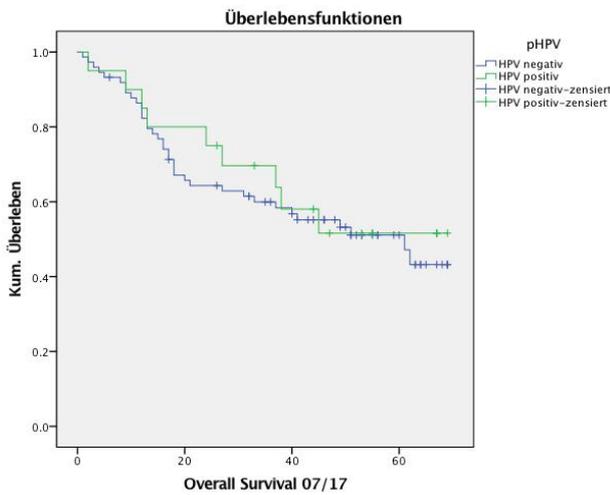
Im untersuchten Patientenkollektiv wurde ebenfalls der CRP-Wert als unspezifischer Entzündungsparameter bei Erstdiagnose ermittelt. Hier zeigt sich bereits in der Cox-Regression eine signifikante Korrelation zwischen Höhe des CRP-Wertes bei Erstdiagnose und Gesamtüberleben ($p=0,050$; HR: 1,071; 95% KI: 1,0-1,48). Setzt man nun den Cutt-off bei 4,0 ng/dl um eine gewisses Hintergrundrauschen eines „normal“ erhöhten CRP-Wertes herauszurechnen ergibt sich ein durchschnittliches Überleben von 47,6 Monaten bei Patienten mit einem CRP-Wert $< 4\text{ng/dl}$ (Grafik 5) und von 24,0 Monaten bei Patienten mit einem CRP-Wert über 4,0 bei Erstdiagnose ($p= 0,002$; KI: 38,2-49,7).



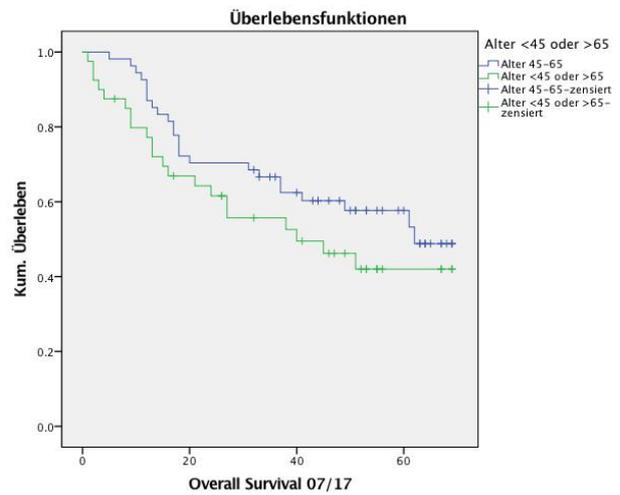
Grafik 1: OS nach Nikotinabusus aufgeteilt
Blau: Nichtraucher Grün: Raucher



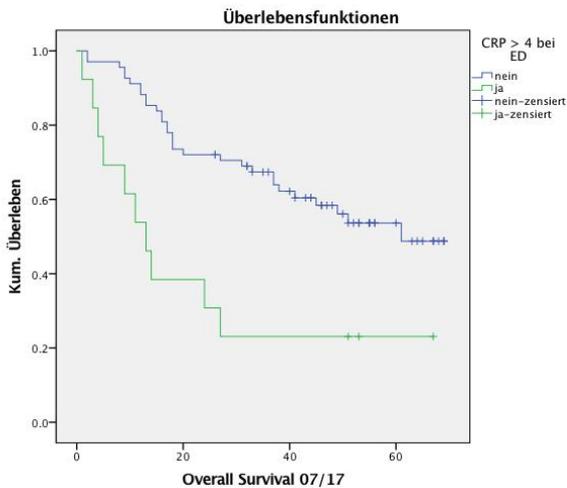
Grafik 2: OS nach Alkoholabusus aufgeteilt
Blau: kein Alkoholabusus Grün: Alkoholabusus



Grafik 3: OS nach HPV (p16) Status aufgeteilt
Blau: HPV neg. Grün: HPV pos.

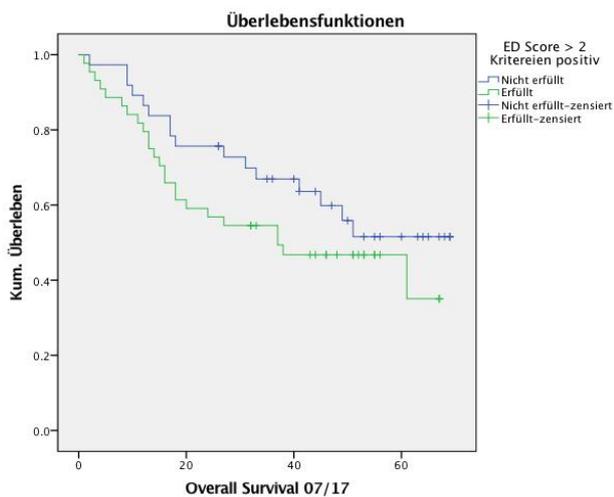


Grafik 4: OS nach Altersgruppen aufgeteilt
Blau: 45-65 Jahre Grün: <45J und >65 Jahre

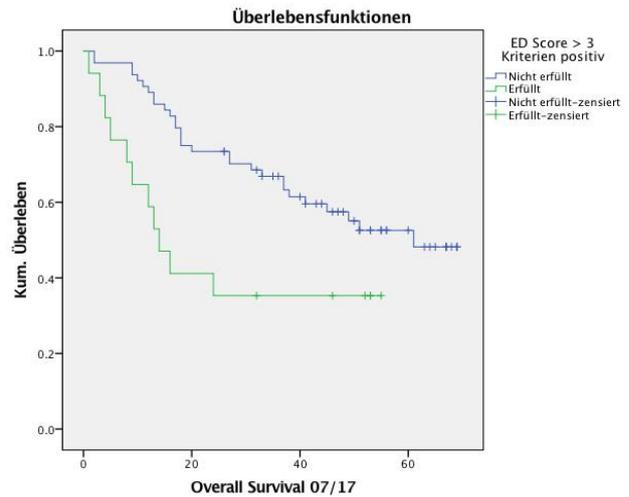


Grafik 5: OS aufgeteilt nach CRP-Wert bei Erstdiagnose
Blau: CRP < 4ng/dl Grün: CRP > 4ng/dl

Fasst man nun die oben genannten Risikofaktoren Nikotinabusus, Alkoholabusus, Alter unter 45 und über 65 Jahren und CRP-Wert über 4 ng/dl in einem Gesamtscore zusammen, so zeigt sich, dass bei Vorliegen von 2 der 4 genannten Risikofaktoren bereits eine Tendenz einer Verminderung des Gesamtüberlebens von 48,3 auf 39,2 Monate vorliegt (Grafik 6; $p=0,211$; KI 38,2-49,7). Bei Vorliegen von 3 der 4 Faktoren zeigt sich jedoch eine signifikante Verminderung des Gesamtüberlebens von 47,5 Monaten auf 25,8 Monate (Grafik 7; $p=0,016$; KI: 38,2-49,7).



Grafik 6: OS aufgeteilt nach ED Score
Blau: ED-Score < 2 Grün: ED-Score > 2



Grafik 7: OS aufgeteilt nach ED Score
Blau: ED-Score < 3 Grün: ED-Score > 3

In der multivariaten Analyse der oben aufgelisteten vier Faktoren, zeigt sich jedoch lediglich ein CRP-Wert von größer 4,0 ng/dl als statistisch signifikant ($p=0,003$; HR 0,333; 95% KI: 0,162-0,684).

3.6 Auswertung der pathologischen Lymphknoten

Ein Ziel der Dissertation war es zu zeigen, dass bestimmte Muster von pathologischen Lymphknoten möglicherweise mit einem schlechteren Overall Survival einhergehen.

Somit wurde zuerst erfasst welche der befallenen Lymphknotenlevel, getrennt in ipsilateralen und kontralateralen Befall, bei wie vielen Patienten befallen waren. Hier ergibt sich folgende Aufteilung:

Lymphknotenlevel**Seite der Lymphknoten in Relation zum Primarius**

	Ipsilateral	Kontralateral
Level 1	18%	12%
Level 2	58%	23%
Level 3	33%	10%
Level 4	15%	2%
Level 5	8%	0%

Hier zeigt sich, dass vor allem Level II ipsilateral sowie kontralateral das am häufigsten befallene Lymphknotenlevel war.

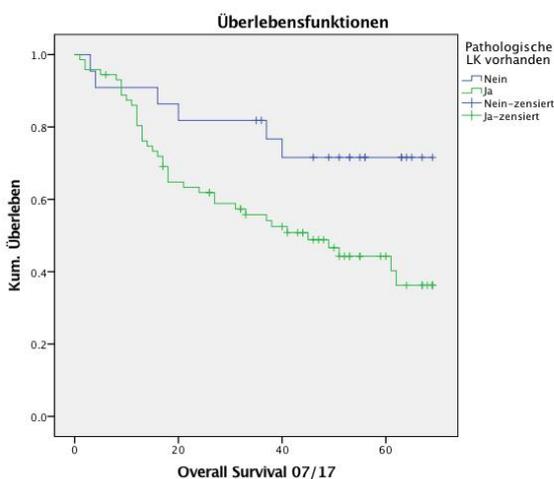
3.7 Allgemeine Auswertung**3.8 Übersicht der Ergebnisse**

Lymphknoten	Univariat		Multivariat		
	p-Wert	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Pathologische Lk generell	0,026	39,6-50,4	0,033	0,392	0,166-0,928
Pathologische Lk ipsilateral	0,026	39,6-50,3	-		
Pathologische Lk kontralateral	0,018	39,6-50,3	-		
1 pathologische Lk ipsilateral	0,035	39,7-53,8	-		
2 pathologische Lk ipsilateral	0,224	44,4-58,9	-		
3 pathologische Lk ipsilateral	0,037	40,1-56,5	-		
3 oder mehr pathologische Lk ipsilat.	0,042	38-54,6	-		
1 pathologische Lk kontralateral	0,061	40,3-51,7	-		
2 pathologische Lk kontralateral	0,039	41,2-53,5	-		
2 oder mehr pathologische Lk kontralat.	0,06	41,2-53,2	-		
Befall Lk-Level III ipsilateral	0,038	39,6-50,2	-		
Befall Lk-Level III, IV oder V ipsilat.	0,077	39,6-50,2	-		
Befall Lk-Level III, IV oder V kontralat.	0,013	39,6-50,2	0,017	2,545	1,181-5,483
Größe d. größten Lk > 20mm	0,058	39,6-50,2	-		
Größe d. größten Lk > 25mm	0,002	39,6-50,2	-		
1 permeativer od. spikulärer Lk	0,012	39,6-50,2	-		
1 randbetonter od. nekrotischer Lk	0,018	39,6-50,2	-		
1 Lk mit ECE (im CT)	0,001	39,6-50,2	0,001	0,338	0,181-0,630
Primarius					

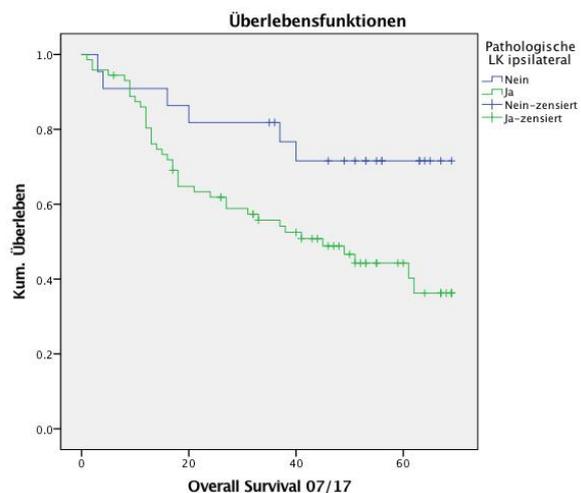
Größe ant-post. >25mm	0,010	40,0-50,7	0,005	2,428	1,311-4,486
Größe kraniokaudal >30mm	0,079	39,8-50,6	-		
Größe re-li >25mm	0,011	40,0-50,7	-		
Rasenartiges Wachstum	0,070	39,7-50,4	0,045	0,539	0,295-0,986
Mittellinieüberschr. Tumore					
Mittellinieüberschr. Tumore >5mm	0,045	39,6-50,2	-		
	0,006	39,6-50,2	-		
Risikofaktoren					
pR1 Status	0,013	44,4-56,2	0,010	0,359	0,164-0,784
pL1	0,430	43,4-55,4	-		
pV1	0,075	43,4-55,4	-		
pPn1	0,087	43,4-55,4	-		

3.9 Detaillierte Ergebnisse

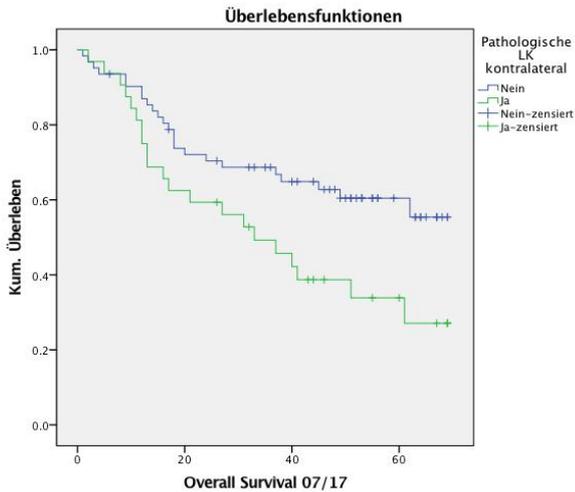
In der univariaten Analyse zeigt sich hier bereits eine erste signifikante Auftrennung von Patienten mit und ohne pathologische Lymphknoten im CT bei Erstdiagnose (Grafik 8). Während Patienten ohne pathologische Lymphknoten ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 55,3 Monaten hatten, zeigte sich bei Patienten mit pathologischen Lymphknoten unabhängig von Anzahl und Lage ein durchschnittliches Überleben von nur 41,5 Monaten ($p=0,026$; 95% KI: 39,6-50,4). Bei der Auftrennung nach ipsilateralem (Grafik 9) und kontralateralem Befall (Grafik 10) ergibt sich ein ähnliches Bild. Bei Patienten mit ipsilateralem Befall zeigt sich eine Reduktion der medianen Überlebenszeit von 55,3 auf 41,5 Monate ($p=0,026$; 95% KI: 39,6-50,3). Bei Patienten mit kontralateralem Lymphknotenbefall zeigt sich eine noch signifikantere Reduktion von 49,1 auf 38,2 Monate ($p=0,018$; 95% KI: 39,6-50,3).



Grafik 8: OS nach Vorhandensein pathologischer Lk aufgeteilt
Blau: cN0 bei ED Grün: cN+ bei ED



Grafik 9: OS nach ipsilateralen pathologischen Lk aufgeteilt
Blau: keine ipsilat. path. Lk. Grün: ipsilat. path. Lk vorhanden



Grafik 10: OS nach Vorhandensein kontralateraler pathologischer Lk aufgeteilt
 Blau: keine path. Lk kontralat. Grün: path. LK kontralat.

In der multivariaten Analyse der oben genannten Faktoren erweist sich das Vorhandensein von pathologischen Lymphknoten generell ebenfalls als unabhängiger Prädiktor ($p=0,033$; HR 0,392 95% KI: 0,166-0,928) für ein schlechteres medianes Überleben.

3.10 Auswertung des ipsilateralen Lymphknotenbefalls

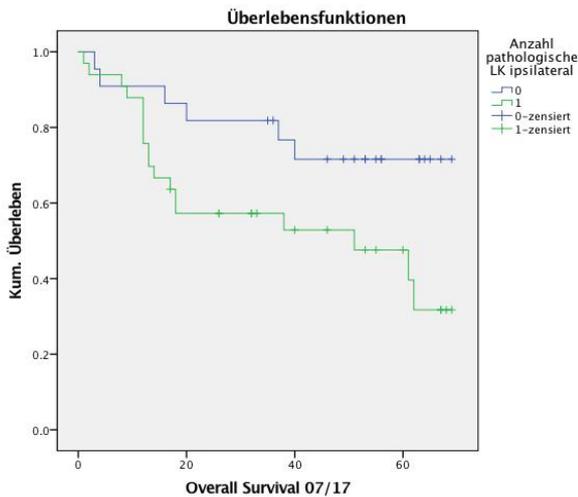
Trennt man nun die Patienten im Kollektiv nach Anzahl der pathologischen Lymphknoten im CT bei Erstdiagnose, zeigt sich das sich bereits bei einem pathologischen Lymphknoten ipsilateral (Grafik 11) die durchschnittliche Überlebenszeit von 55,3 auf 40,1 Monate verschlechtert ($p=0,035$; 95% KI: 39,659-53,8).

Bei zwei pathologischen Lymphknoten (Grafik 12) ergibt sich eine Verkürzung der Überlebenszeit auf 47,3 Monate ($p=0,224$; 95% KI: 44,4-58,9) welche nicht mehr signifikant ist. Dies liegt möglicherweise an einer aggressiveren Therapie der Patienten bei mehreren pathologischen Lymphknoten.

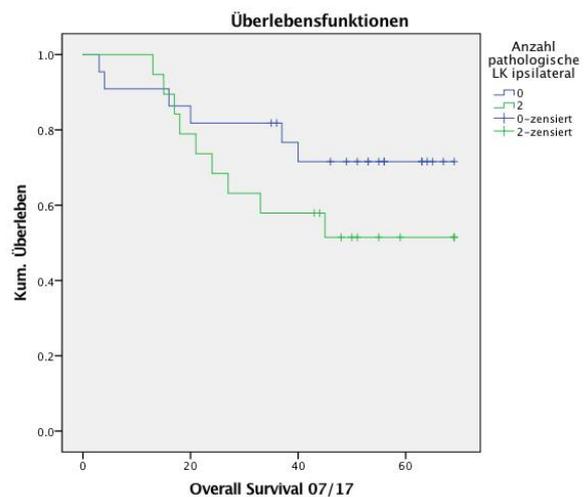
Bei drei pathologischen Lymphknoten ipsilateral (Grafik 13) zeigt sich eine erwartete weitere Verkürzung des durchschnittlichen Überlebens von 55,3 auf 37,7 Monate ($p=0,037$; 95% KI: 40,1-56,5). Darüber hinaus waren im untersuchten Kollektiv die Fallzahlen zu gering für einzelne statistische Auswertungen, nimmt man jedoch alle Patienten mit 3 oder mehr Lymphknoten ipsilateral zusammen zeigt sich auch hier eine weitere deutliche Trennung der Überlebenszeit von 46,8 auf 37,3 Monate ($p=0,042$; 95% KI: 38,9-54,6).

Vergleicht man jedoch die Patienten mit 3 oder mehr pathologischen Lymphknoten (Grafik 14) gegenüber den Patienten ohne ipsilateralen Lymphknotenbefall zeigt sich eine

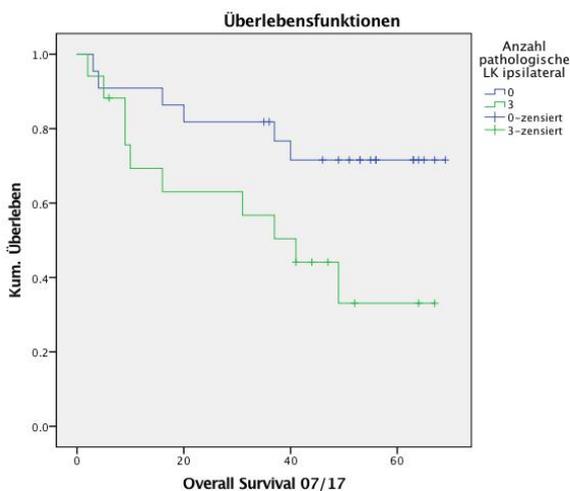
Reduktion der durchschnittlichen Überlebenszeit von 53,8 auf 37,3 Monate ($p=0,042$; 95%: 38,9-54,6).



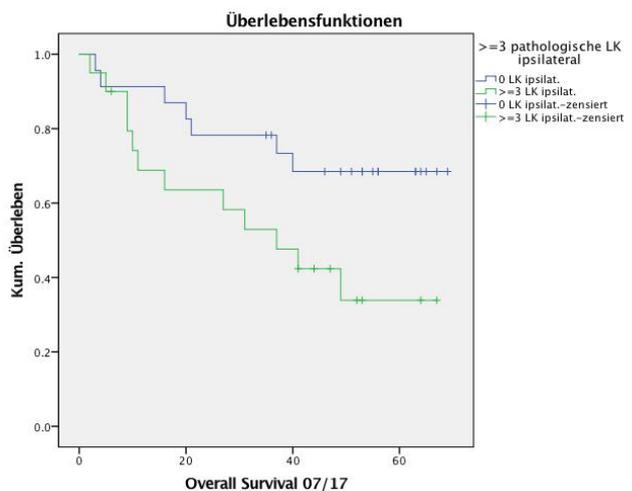
Grafik 11: OS nach Anzahl pathologischer Lk ipsilateral
Blau: Keine path. Lk ipsilat. Grün: 1 path. Lk ipsilat.



Grafik 12: OS nach Anzahl pathologische Lk ipsilateral aufgeteilt
Blau: Keine path. Lk ipsilat. Grün: 2 path. Lk ipsilat.



Grafik 13: OS nach Anzahl pathologischer Lk ipsilateral
Blau: keine path. Lk ipsilat. Grün: 3 path. Lk ipsilat.



Grafik 14: OS nach Anzahl pathologischer Lk ipsilateral aufgeteilt
Blau: keine path. Lk ipsilat. Grün: >=3 path. Lk ipsilat.

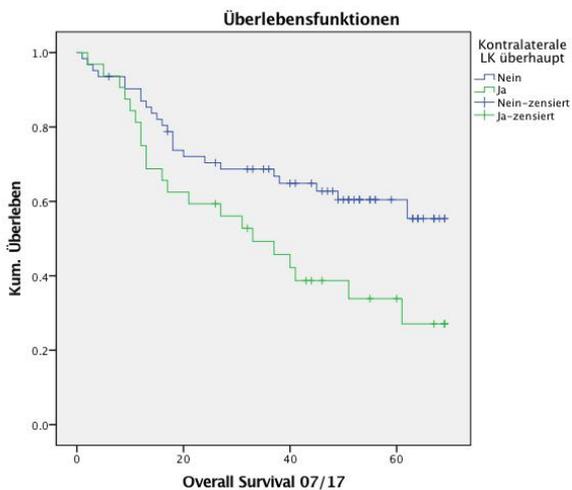
3.11 Auswertung des kontralateralen Lymphknotenbefalles

Möglicherweise entscheidender für die Prognose des Overall-Survival sind hier ebenfalls die kontralateralen Lymphknoten. Bereits bei Vorfinden von pathologischen kontralateralen Lymphknoten (Grafik 15) überhaupt besteht eine signifikante Verschlechterung von 49,1 Monaten auf 37,1 Monate ($p=0.018$; 95% KI 39,6-50,3).

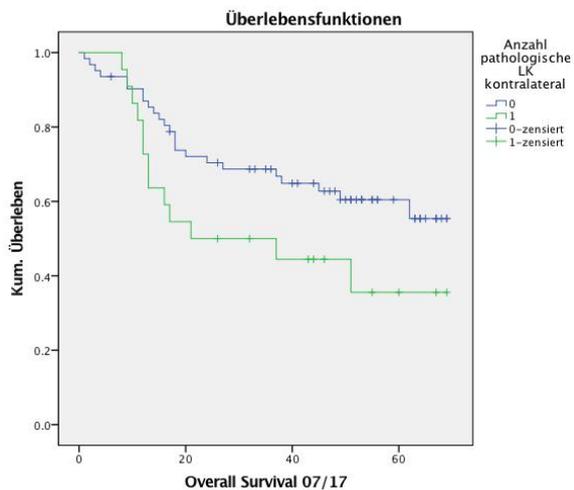
Teilt man bei den kontralateralen Lymphknoten weiter nach Anzahl der befallenen Lymphknoten auf zeigt sich, dass bei einem einzelnen pathologischen kontralateralen Lymphknoten (Grafik 16) die mediane Überlebenszeit bereits von 49,1 auf 37,6 Monate

senkt ($p=0,061$; 95% KI: 40,3-51,7). Sobald jedoch zwei pathologische Lymphknoten kontralateral (Grafik 17) im CT zu sehen sind ergibt sich eine signifikante Senkung der medianen Überlebenszeit auf 34,6 Monate gegenüber den Patienten ohne kontralateralen Lymphknotenbefall ($p=0,039$; 95% KI: 41,2-53,5). Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich, wenn man die Patienten mit zwei oder mehr pathologischen Lymphknoten kontralateral (Grafik 18) mit dem gesamten Kollektiv vergleicht. Hier ergibt sich eine Reduktion der medianen Überlebenszeit von 49,1 auf 37,8 Monate, auch wenn dieses Ergebnis knapp nicht statistisch signifikant ist ($p=0,060$; 95% KI: 41,2-53,2).

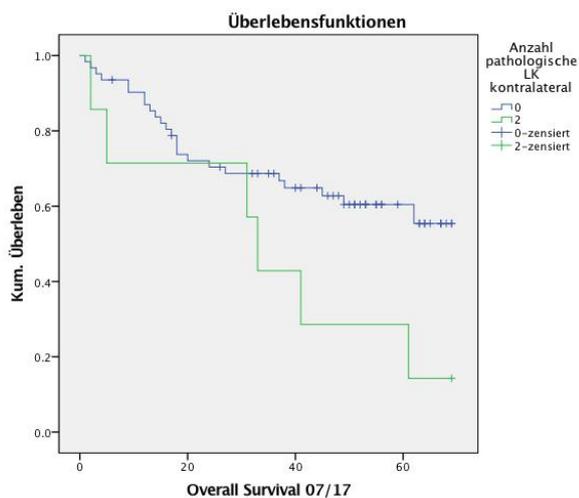
Auch wenn im untersuchten Kollektiv nur 7 Patienten zwei pathologische kontralaterale Lymphknoten aufwiesen und eine statistische Aussagekraft somit eingeschränkt ist zeigt sich hier eine Tendenz, dass das Vorhandensein von kontralaterale Lymphknoten, was in der TNM Klassifikation (Version 7) mit N2c beschrieben wird, eine Rolle spielt.



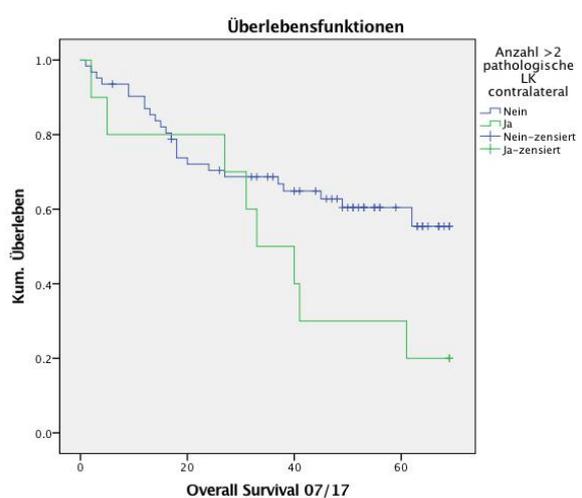
Grafik 15: OS nach Anzahl path. Lk kontralat.
Blau: Keine path. Lk kontralat. Grün: cN+ kontralat.



Grafik 16: OS nach Anzahl path. Lk kontralat. aufgeteilt
Blau: Keine path. Lk kontralat. Grün: >1 path. Lk kontralat.



Grafik 17: OS nach Anzahl path. Lk kontralat.
Blau: Keine path. Lk kontralat. Grün: 2 path. Lk kontralat.



Grafik 18: OS nach Anzahl path. Lk kontralat.
Blau: Keine path. Lk ipsilat. Grün: >2 path. Lk ipsilat.

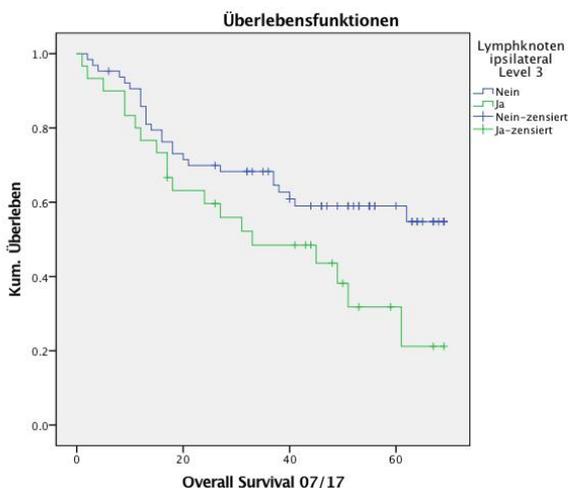
Fasst man die oben genannten einzeln signifikanten Werte:

- Pathologische Lymphknoten überhaupt
- pathologische Lymphknoten ipsilateral
- pathologische Lymphknoten kontralateral
- > 3 ipsilaterale pathologische Lymphknoten
- > 2 kontralaterale pathologische Lymphknoten

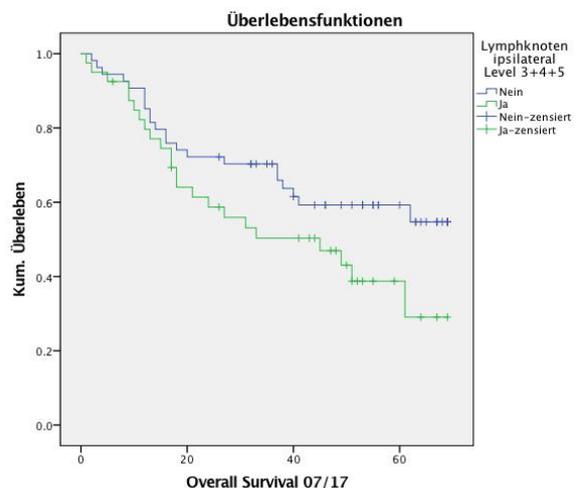
in einer multivariaten Analyse zusammen zeigt sich lediglich der Faktor ob pathologische Lymphknoten überhaupt zu finden sind als unabhängiger Prädiktor ($p=0,033$; HR 2,55; 95% KI: 1,077-6,036).

3.12 Auswertung Lymphknotenbefall nach Lymphknotenlevel des Halses

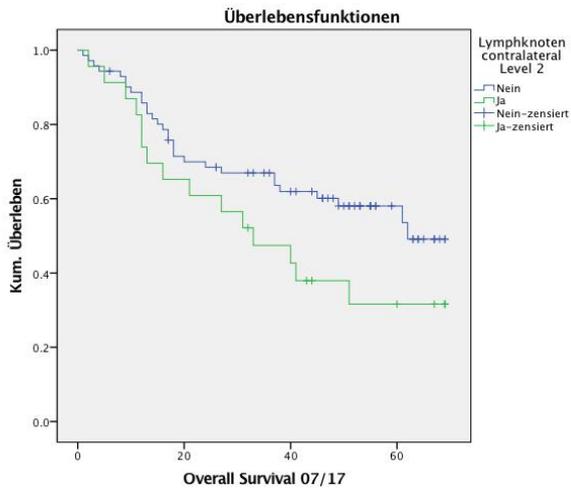
Bei der Verteilung der Lymphknoten auf die einzelnen Level zeigt sich vor allem eine Verschlechterung des OS sobald ipsilateral die Level 3, 4 oder 5 befallen sind (Grafik 20). Hier ergibt sich eine Reduktion der medianen Überlebenszeit von 48,5 auf 39,4 Monate ($p=0,077$; KI: 39,6-50,2). Diese Reduktion der medianen Überlebenszeit zeigt sich bereits bei einem Befall der ipsilateralen Lymphknoten im Level 3 (Grafik 19) von 48,1 auf 37,3 Monate ($p=0,038$; KI 39,6-50,2). Kontralateral ergibt sich ein ähnliches Bild bei dem Befall der Lymphknotenlevel 3 bis 5 (Grafik 22). Hier zeigt sich eine Reduktion der medianen Überlebenszeit von 46,8 auf 29,2 Monate ($p=0,013$; KI 39,6-50,2). Eine Besonderheit ist jedoch, dass sich kontralateral das mediane Überleben bereits von 47,5 auf 37,3 Monate deutlich verschlechtert sobald das Lymphknotenlevel 2 (Grafik 21) befallen ist ($p=0,08$; KI: 39,6-50,2).



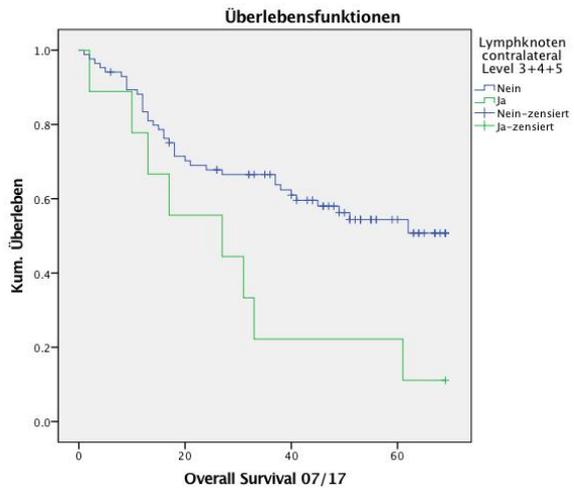
Grafik 19: OS aufgeteilt nach Vorhandensein path Lk Level (Lv) 3
Blau: keine path. LK Lv 3. Grün: path. Lk Lv 3



Grafik 20: OS aufgeteilt nach path Lk in Level 3-5
Blau: keine path. LK Lv 3-5 Grün: path. Lk Lv 3-5



Grafik 21: OS aufgeteilt nach path Lk Level 2 kontralat.
Blau: keine path. Lk. Lv 2 Grün: path. Lk Lv 2



Grafik 22: OS aufgeteilt nach path Lk in Level 3-5 kontralat.
Blau: keine path. LK Lv 3-5 Grün: path. Lk Lv 3-5

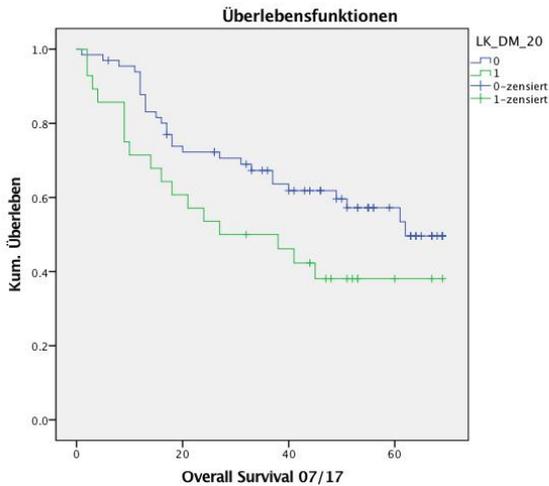
Untersucht man die unterschiedlichen oben genannten Faktoren der Lymphknotenlevel zeigt sich in der multivariaten Analyse, dass der Befall der Lymphknotenlevel 3-5 kontralateral als unabhängiger Prädiktor besteht ($p=0,017$ HR 2,545; 95% KI: 1,181-5,483).

3.13 Auswertung Lymphknotenbefall nach CT-morphologischen Kriterien

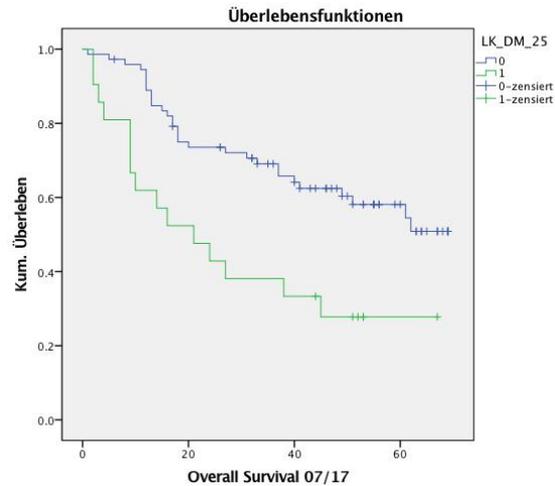
Weiterhin zeigt sich auch bei der Größe des größten pathologischen Lymphknotens eine Korrelation mit dem Überleben im untersuchten Patientenkollektiv.

Bei einer Größe von 20mm in der längsten Achse des pathologischen Lymphknotens im CT bei Erstdiagnose (Grafik 23) zeigt sich eine Reduzierung der durchschnittlichen Überlebenszeit von 48,4 auf 37,2 Monate ($p=0,058$: 95% KI: 39,6-50,2).

Bei einer gemessenen Größe von 25mm (Grafik 24) resultiert mit 49,1 gegenüber 30 Monaten durchschnittlichem Überleben eine noch größere und hochsignifikante Verminderung des Gesamtüberlebens ($p=0,002$; 95% KI 39,6-50, 2).



Grafik 23: OS aufgeteilt nach Lk-Durchmesser (längste Achse)
Blau: LK-DM < 20mm Grün: LK-DM > 20mm

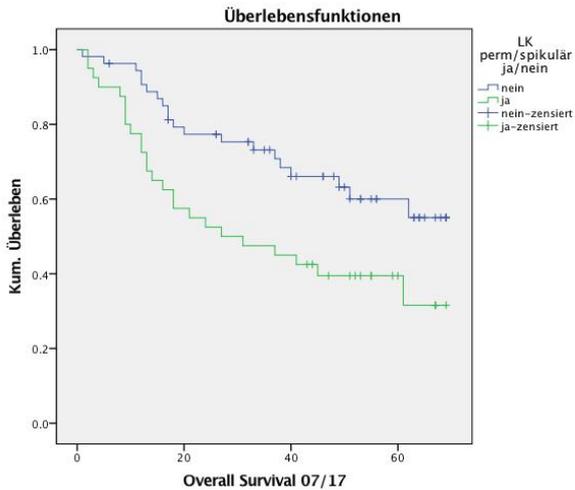


Grafik 24: OS aufgeteilt nach Lk-Durchmesser (längste Achse)
Blau: LK-DM < 25mm Grün: LK-DM > 25mm

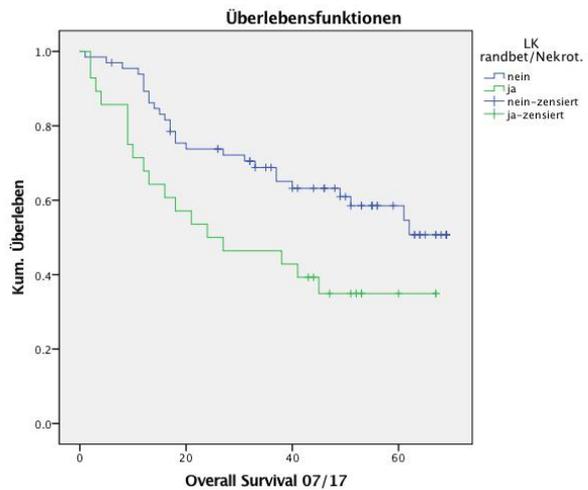
Ein nächster Schritt zur möglichen Identifikation von Risikofaktoren, die CT-morphologisch sichtbar sind, ist die Charakterisierung der Eigenschaften der einzelnen Lymphknoten. Hier spielt zum Beispiel möglicherweise das Wachstum des Lymphknoten im umliegenden Gewebe eine Rolle. Im untersuchten Kollektiv zeigt sich hier tatsächlich bei Patienten welche zervikal mindestens einen permeativ oder spikulär wachsenden Lymphknoten (Grafik 25) haben eine Verminderung des medianen Gesamtüberlebens von 51,0 auf 36,8 Monate ($p=0,012$; 95% KI: 39,6-50,2).

Ebenfalls wurde das Enhancement der einzelnen Lymphknoten untersucht und hier zeigt sich, dass bei Patienten mit einem randbetonten oder nekrotischen Lymphknotenenhancement (Grafik 26) ebenfalls eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens von 49,2 auf 34,6 Monate resultiert ($p=0,018$; 95% KI: 39,6-50,2).

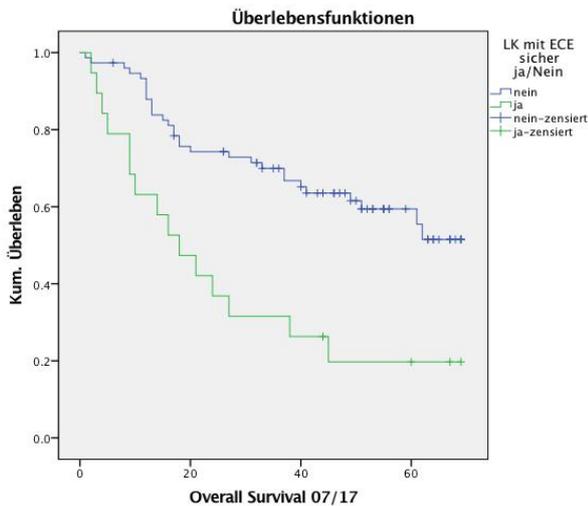
Am deutlichsten ist die Reduktion des medianen Gesamtüberlebens bei Patienten welche im CT bereits einen Lymphknoten mit einem deutlichen extrakapsulärem Enhancement (ECE) aufweisen (Grafik 27). Hier ergibt sich eine Reduktion des durchschnittlichen Gesamtüberlebens von 49,5 auf 27,1 Monate ($p=0,001$; 95% KI: 39,6-50,2).



Grafik 25: OS aufgeteilt nach Lk mit permeativ/spikulärem Wachstum
Blau: ja Grün: nein



Grafik 26: OS aufgeteilt nach Lk mit randbetontem/ zentral nekrotischem Wachstum
Blau: ja Grün: nein

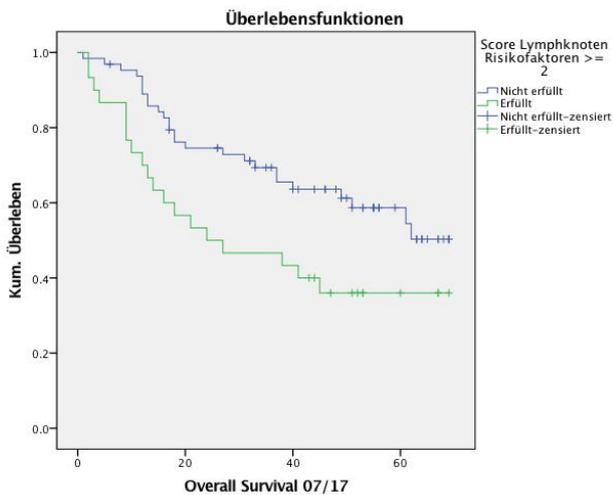


Grafik 27: OS aufgeteilt nach Lk mit hochgr. Verdacht auf ECE im CT
Blau: kein V.a. ECE Grün: Hochgr. V.a. ECE

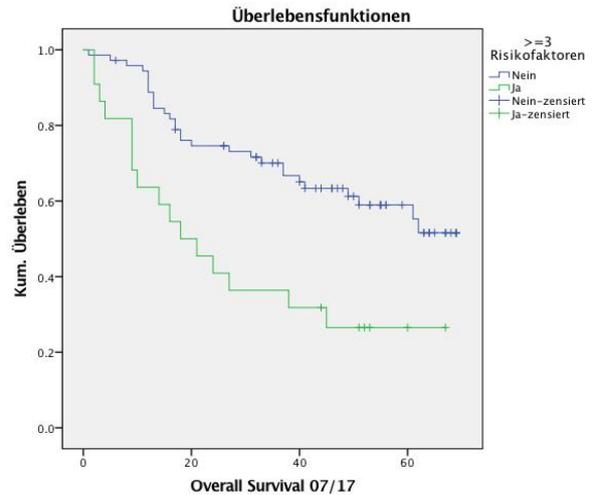
In der multivariaten Analyse der oben genannten Faktoren erweist sich hier nur die CT-morphologische Einschätzung eines sicher vorliegenden extrakapsulären Enhancements als unabhängiger Prädiktor ($p=0,001$; HR: 0,338; 95% KI: 0,181-0,630).

Bildet man aus den oben beobachteten Faktoren wie Lymphknotengröße über 25mm, randbetontes oder nekrotisches Enhancement, extrakapsuläres Enhancement und spikulär oder permeatives Wachstum einen „Score“ so zeigt sich hier bei Vorliegen von 2 der 4 Faktoren (Grafik 28) bereits eine signifikante Reduktion des medianen Gesamtüberlebens von 49,4 auf 35,7 Monate ($p=0,022$; 95% KI: 39,6-50,2).

Bei Vorliegen von 3 Faktoren (Grafik 29) zeigt sich eine noch signifikantere Reduktion von 49,6 auf 29,5 Monate medianes Gesamtüberleben ($p=0,001$; 95% KI: 39,6-50,2).



Grafik 28: OS aufgeteilt nach Lk-Score Risikofaktoren
Blau: <2 Risikofaktoren Grün: >= 2 Risikofaktoren

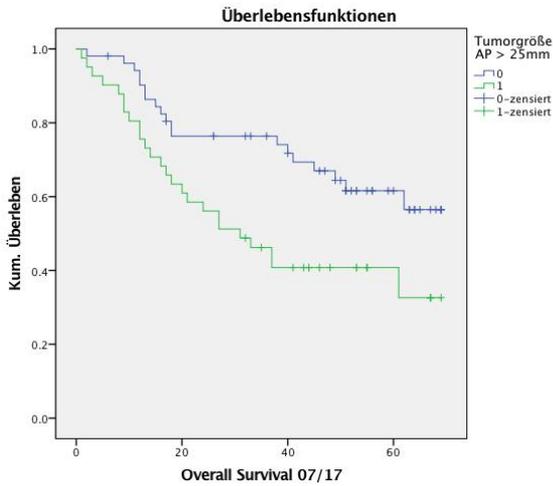


Grafik 29: OS aufgeteilt nach Lk-Score Risikofaktoren
Blau: <3 Risikofaktoren Grün: >=3 Risikofaktoren

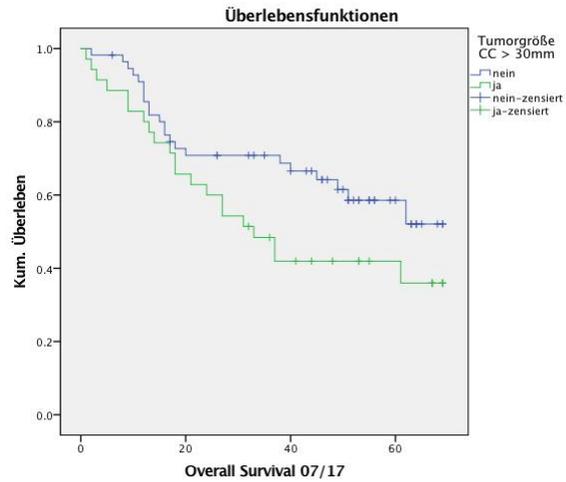
3.14 Auswertung Primarius

Bei der CT-morphologischen Auswertung des Primarius zeigen hier vor allem die Ausdehnungen des Primarius einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. So zeigt sich bei Tumoren mit einer Ausdehnung von mehr als 25 mm anterior-posterior (Grafik 30) eine Reduktion des medianen Überlebens von 51,8 auf 37,6 Monate ($p=0,010$; 95% KI: 40,0-50,7). Bei der kraniokaudalen Ausdehnung zeigt sich erst bei 30mm (Grafik 31) eine annähernd signifikante Veränderung des medianen Überlebens von 49,2 auf 39,0 Monate ($p=0,079$; 95% KI: 39,8-50,6). Hochsignifikant ist jedoch auch die Ausdehnung von rechts nach links. Hier ergibt sich ab 25mm (Grafik 32) eine Veränderung der medianen Überlebenszeit von 51,3 auf 37,9 Monate ($p=0,011$; 95% KI: 40,0-50,7).

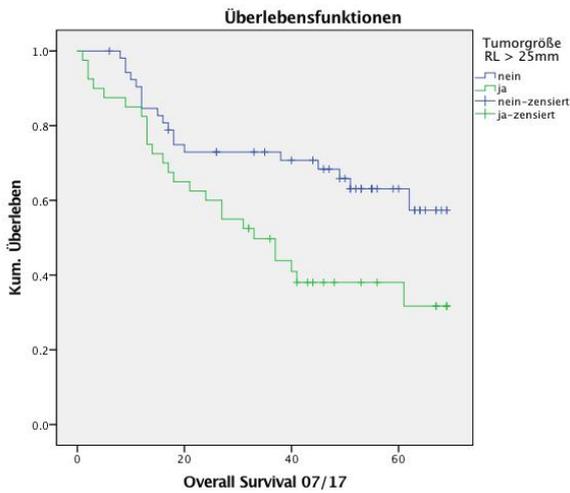
Wenn man sich das unterschiedliche Wachstumsmuster der Tumore anschaut zeigt sich vor allem, dass Tumore die nodulär wachsen mit 49,8 Monaten ein besseres Überleben zeigen als rasenartige, entlang der anatomischen Strukturen wachsende Tumoren mit 38 Monaten (Grafik 33; $p=0,070$; 95% KI: 39,7-50,4).



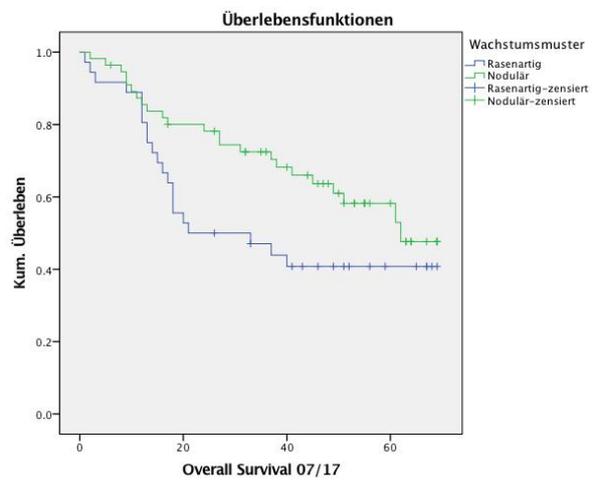
Grafik 30: OS aufgeteilt nach Tumorausdehnung A->P
Blau: <25mm Grün: >25mm



Grafik 31: OS aufgeteilt nach Tumorausdehnung C->C
Blau: <30mm Grün: >30mm



Grafik 32: OS aufgeteilt nach Tumorausdehnung R->L
Blau: <25mm Grün: >25mm

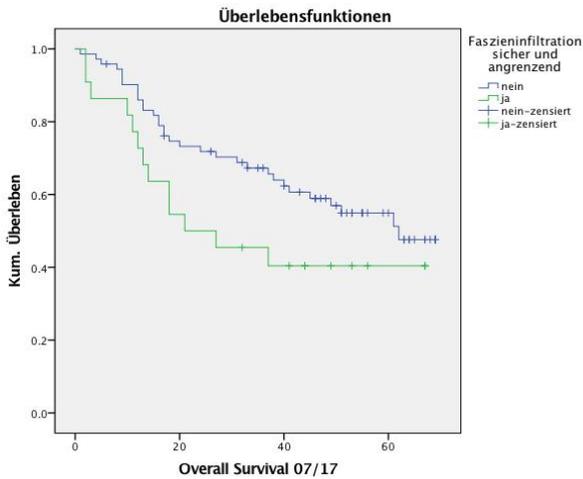


Grafik 33: OS aufgeteilt nach Wachstumsmuster
Blau: rasenartig Grün: nodulär

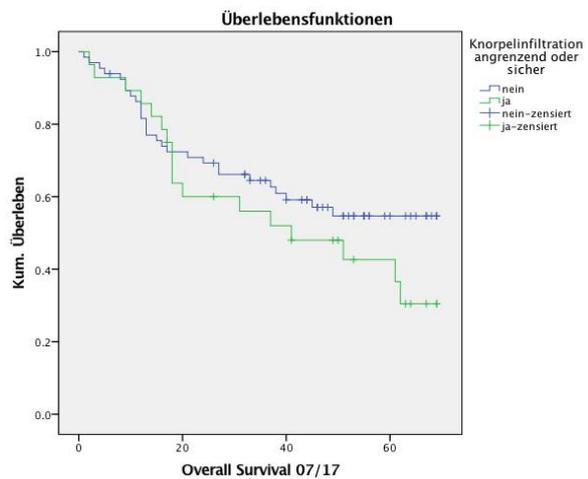
In der multivariaten Analyse der oben genannten 4 Faktoren zeigen sich eine Tumorgöße AP von größer 25mm ($p=0,005$; HR 2,428 95% KI: 1,314-4,486) und das Wachstumsmuster des Tumors ($p=0,045$; HR 0,539 95% KI: 0,295-0,986) als unabhängige negativer Prädiktoren für ein durchschnittliches Gesamtüberleben.

Bei einem Tumor gilt generell das Einwachsen in andere Strukturen als negativer Prädiktor. In der untersuchten Kohorte konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein Patient mit einem Tumor, welcher an eine Faszia angrenzt oder schon infiltriert (Grafik 34), ein schlechteres medianes Überleben von 47,6 auf 35,8 Monate hat ($p=0,105$; KI: 39,6-50,2), auch wenn dieses nicht statistisch signifikant war. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei einem Tumor, welcher an einen Knorpel heranreicht oder infiltriert (Grafik 35; $p=0,240$; KI: 39,6-50,2), sowie bei Tumoren, welche an Knochengewebe im Hals heranreichen oder infiltrieren (Grafik 36; $p=0,121$; KI: 39,6-50,2).

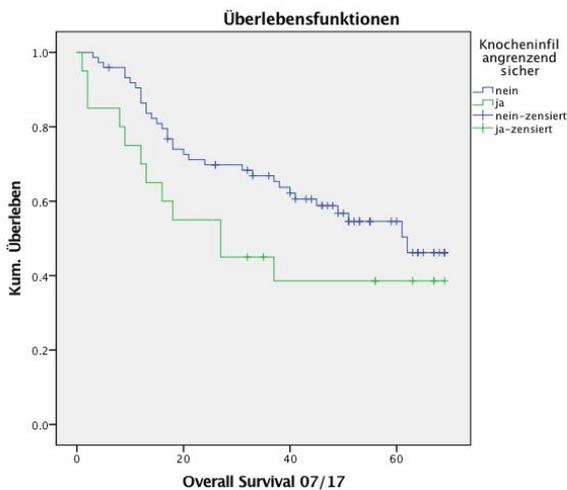
Eine weitere Auftrennung zwischen Tumoren welche nur heranreichen und den Tumoren die sicher infiltrieren war auf Grund der geringen Fallzahl nicht möglich.



Grafik 34: OS aufgeteilt nach Primarius mit Fasziainfiltration oder angrenzendem Wachstum
Blau: nein Grün: ja

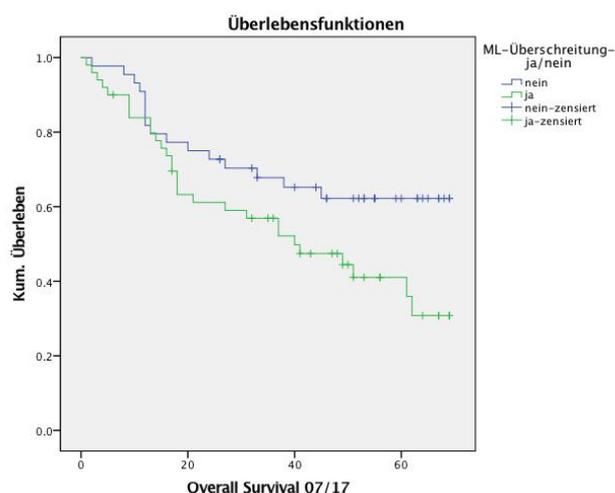


Grafik 35: OS aufgeteilt nach Primarius mit Knorpelinfiltration oder angrenzendem Wachstum
Blau: nein Grün: ja

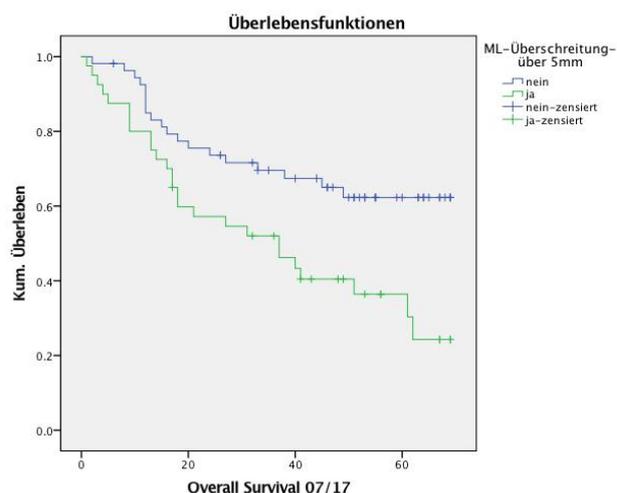


Grafik 36: OS aufgeteilt nach Primarius mit Knocheninfiltration oder angrenzendem Wachstum
Blau: nein Grün: ja

Ein weit signifikanteres Ergebnis bekommt man jedoch, wenn man die Tumore genauer analysiert welche die Mittellinie überschreiten. Hier zeigt sich bei einem mittellinienüberschreitenden Tumor (Grafik 37) eine signifikante Verschlechterung von 50,2 auf 40,2 Monate des medianen Überlebens ($p=0,045$; KI: 39,6-50,2). Trennt man hier weiter auf nach Tumoren welche mit mehr als 5 mm die Mittellinie überschreiten (Grafik 38) zeigt sich eine noch deutlichere Reduktion der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 50,9 auf 37,0 Monate ($p=0,006$; KI: 39,6-50,2).



Grafik 37: OS aufgeteilt nach Primarius mit ML-Überschreitung.
Blau: unilat. Wachstum Grün: ML-Überschreitung

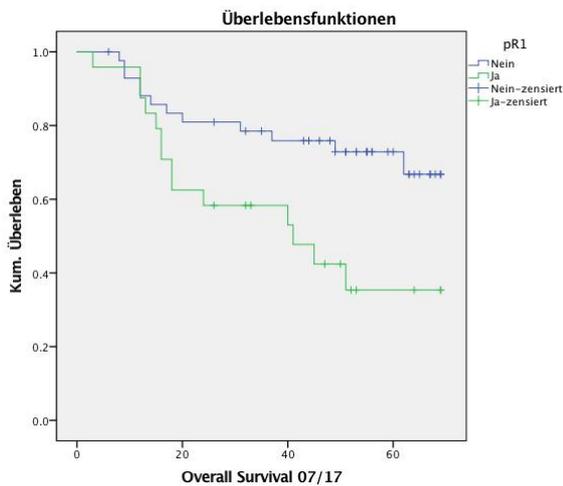


Grafik 38: OS aufgeteilt nach Primarius mit ML-Überschreitung > 5mm
Blau: Unilat. Wachstum Grün: ML-Überschreitung > 5mm

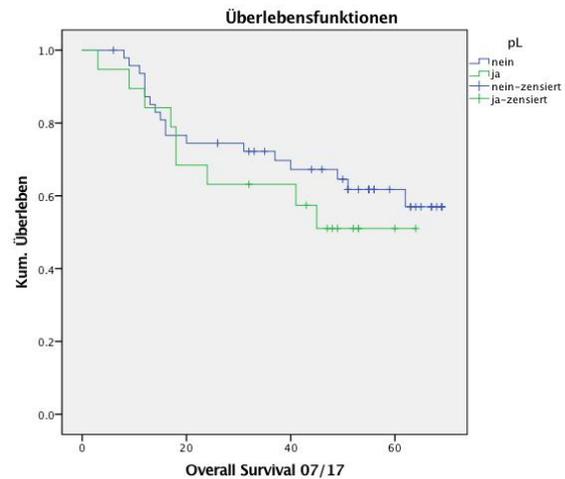
3.15 Auswertung postoperativer Risikofaktoren

In einer getrennten Auswertung wurden ebenfalls allgemeine und vor allem postoperative Risikofaktoren ausgewertet. Da nicht alle Patienten in der untersuchten Kohorte operiert wurden, ist hier die Auswertung nur auf Patienten begrenzt, welche eine Operation im Rahmen der onkologischen kurativ intendierten Therapie hatten.

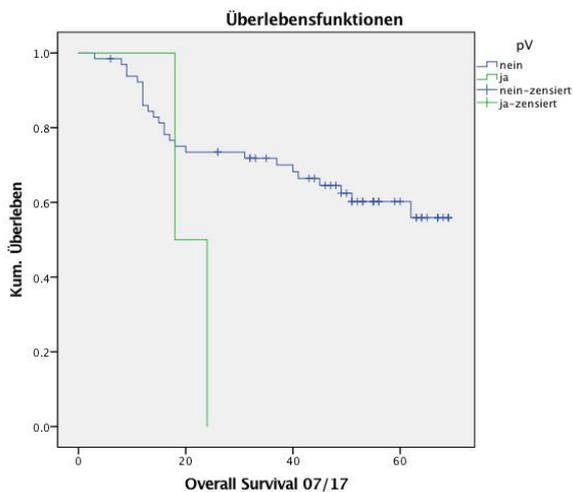
Hier zeigt sich vor allem der postoperative Resektionsrand als starker negativer Prädiktor. Bei Patienten mit positiven Resektionsrändern in der Pathologie (R1) (Grafik 39) zeigt sich eine Verschlechterung des durchschnittlichen Überlebens von 55,5 auf 40,8 Monate gegenüber den R0 operierten Patienten ($p=0,013$; KI: 44,4-56,2). Da in der untersuchten Kohorte bei keinem Patienten ein R2-Status postoperativ vorlag, konnte hier keine weitere Auftrennung durchgeführt werden. Bei der pathologisch bestätigten Invasion in Lymphgefäße (pL1 – Grafik 40) zeigt sich nur ein leichter Trend zu einer Verschlechterung des durchschnittlichen Überlebens ($p=0,430$; KI: 43,4-55,4). Der Einbruch in Venen (Grafik 41) konnte in der untersuchten Kohorte nur bei zwei Patienten festgestellt werden, daher ist der errechnete Wert nicht statistisch aussagekräftig obwohl sich hier ebenso ein Trend zu einer verminderten Überlebenszeit zeigt ($p=0,075$; KI 43,4-55,4). Bei der Invasion in die Perineuralscheiden (pPn – Grafik 42) zeigt sich ebenfalls ein klarer Trend zu einer Verschlechterung des medianen Überlebens von 52 auf 37,3 Monate bei positivem pathologischem Ergebnis ohne statistische Signifikanz ($p=0,087$; KI: 43,4-55,4).



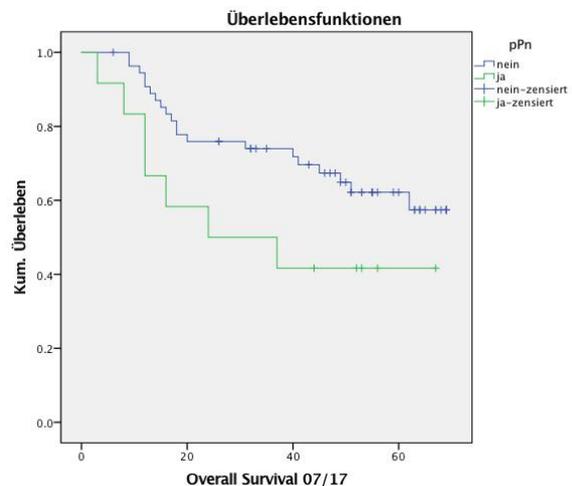
Grafik 39: OS aufgeteilt nach Resektionsstatus post-OP
Blau: pR0
Grün: pR1



Grafik 40: OS aufgeteilt nach Lymphgefäßinfiltration
Blau: pL0
Grün: pL1



Grafik 41: OS aufgeteilt nach Veneninfiltration post-OP
Blau: pV0
Grün: pV1



Grafik 42: OS aufgeteilt nach Perineuralscheideninfiltration
Blau: Pn0
Grün: Pn1

In der Überprüfung der oben genannten Werte mittels der multivariaten Analyse ergibt sich der positive Resektionsrand (R1) als unabhängiger signifikanter Prädiktor für eine Verschlechterung des Gesamtüberlebens ($p=0,010$; HR: 0,359 95%KI 0,164-0,784).

3.16 Multivariate Analyse

In den oben bereits besprochenen unterschiedlichen univariaten signifikanten Auswertungen zeigten sich bereits folgende Werte in einer multivariaten Analyse innerhalb der unterschiedlichen Auswertungen als unabhängige Prädiktoren für eine Verschlechterung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens:

- Pathologische Lymphknoten zervikal bei ED
- Pathologische Lymphknoten kontralateral

- Pathologische Lymphknoten kontralateral in Level 3, 4 oder 5
- Pathologische Lymphknoten mit extranodalem Enhancement im CT bei ED
- Tumorausdehnung > 25mm anterior-posterior

- Rasenartiges Wachstumsmuster
- positiver Resektionsrand (pR1) nach Operation

Überprüft man nun diese Werte in einer multivariaten Analyse zeigen sich folgende Werte als unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben:

	<i>Signifikanz</i>	<i>HR</i>	<i>95% KI</i>
<i>Positiver Resektionsrand</i>	0,001	0,238	0,099 - 0,573
<i>Rasenartiges Wachstumsmuster</i>	0,053	2,214	0,989 - 4,953
<i>Tumorgröße AP>25mm</i>	0,003	0,268	0,112 - 0,641
<i>Pathologische Lk kontralateral</i>	0,092	0,511	0,234 - 1,117

Da diese Faktoren fast alle den Primarius betreffen wurden die multivariat unabhängigen Variablen der Lymphknotencharakterisierungen nochmals getrennt getestet und hier ergibt sich nun in Abwesenheit der Faktoren positiver Resektionsrand, rasenartiges Wachstum und Tumorgröße > 25mm folgendes Ergebnis:

	<i>Signifikanz</i>	<i>HR</i>	<i>95% KI</i>
<i>Zwei pathologische Lk kontralateral</i>	0,009	0,311	0,129 - 0,749
<i>LK mit ECE im CT</i>	0,063	0,536	0,278 - 1,033
<i>Pathologische Lk vorhanden</i>	0,091	0,464	0,190 - 1,130

Somit zeigt sich bei den Lymphknoten, dass bereits das Vorhandensein von pathologischen Lymphknoten bereits ein negativer Prädiktor ist. Sind bei einem Patienten zusätzlich kontralateral 2 Lymphknoten befallen, zeigt sich ebenfalls eine Verschlechterung des durchschnittlichen Überlebens. Als einziges statistisch signifikantes CT-morphologisches Kriterium zeigt sich das extrakapsuläre Enhancement im CT bei Erstdiagnose als negativer unabhängiger Prädiktor.

3. Diskussion

Bei den klassischen Risikofaktoren wie dem positiven Resektionsstatus (pR+), dem Vorhandensein von pathologischen Lymphknoten überhaupt (pN+), Raucherstatus und Alkoholabusus zeigte sich jeweils die erwartete und bereits oft beschriebene Verschlechterung der durchschnittlichen Überlebenszeit, sodass insgesamt von einer repräsentativen Kohorte ausgegangen werden kann.

Eine der Grundideen der Studie war die Frage, ob es möglich ist eine Aussage über das Überleben und die beste Therapiemodalität zu treffen anhand verschiedener CT-morphologischer Eigenschaften der Tumore oder derer pathologischer Lymphknoten im Kopf-/ Halsbereich.

Nach 5 Jahren Auswertzeitraum zeigt sich nun, dass tatsächlich manche morphologischen Eigenschaften, die der pathologischen Lymphknoten und des Primarius eine wage Vorhersage treffen lassen, ob diese als ein negativer oder ein positiver Prädiktor gewertet werden können.

In der abschließenden multivariaten Analyse hat sich gezeigt, dass vor allem drei Werte welche den Primarius beschreiben als unabhängige Prädiktoren für eine Vorhersage des durchschnittlichen Gesamtüberlebens verwendet werden können.

Vor allem die Ausdehnung des Primarius von anterior nach posterior und von rechts nach links zeigte ab 25mm eine signifikante Verschlechterung des durchschnittlichen Überlebens ebenso wie die kraniokaudale Ausdehnung bei Tumoren mit mehr als 30mm. Insgesamt entsprechen diese Werte ungefähr dem T2 Stadium, welches Tumore mit 2-4cm in ihrer längsten Ausdehnung einschließt, wobei dies Größe aber nicht in den genannten 3 Achsen bestimmt wird, sondern auch schräg durch den Tumor gemessen werden kann. Hiermit zeigt sich jedoch auch, dass bereits kleine Tumoren im Kopf-Halsbereich im Vergleich zu anderen Tumorentitäten, eine schlechte Prognose haben können. Auf Grund der unterschiedlichen Gruppen und der daraus resultierenden geringen Patientenzahlen pro Therapie, konnte im untersuchten Kollektiv keine Therapie gefunden werden, welche bei Patienten mit Tumoren größer 25mm AP einen statistischen Vorteil zeigte.

Entscheidender war beim Primarius jedoch nach der Operation der R0 Status. In der multivariaten Analyse bestätigte sich hier die Signifikanz von einem R1 Status als negativer Prädiktor. Ebenso zeigte sich, dass ein Tumor, welcher die Mittellinie überschreitet eine weitaus schlechtere Prognose hat als ein einseitig wachsender Tumor. Dies mag begründet sein durch die Möglichkeit des Tumors nun beidseitig über die Lymphabflusswege Tumorzellen zu verstreuen und somit zusätzlich die kontralateralen Lymphknoten zu befallen. Zusätzlich sind auch oft die größeren Tumore diejenigen welche bereits auf Grund der engen Platzverhältnisse im Hals über die Mittellinie hinausgewachsen sind und somit bereits durch ihre Größe eine schlechtere Prognose besitzen.

Somit konnte zwar insgesamt geklärt werden, dass es verschiedene CT-morphologische Eigenschaften der Lymphknoten und des Primarius gibt welche als negativer Prädiktor für das durchschnittliche Überleben herangezogen werden können, jedoch konnte keine statistisch signifikante Aussage gewonnen werden, welche Therapie bei Vorliegen diverser CT-morphologischer Eigenschaften die beste ist.

Dies lag unter anderem an der großen Anzahl an verschiedenen Therapien, welche sich von einer palliativen Chemotherapie bis hin zur multimodalen kurativen Therapie mit OP und Radiochemotherapie erstreckte. Somit waren bei Vorliegen einzelner morphologischer Charakteristika meist nur wenige Patienten in unterschiedlichen Gruppen, sodass eine Berechnung statistisch aussagekräftiger Werte nicht möglich war. Dies gilt als eine der Schwachstellen der Kohorte und möglicherweise sollten nun einzelne der oben ermittelten CT-morphologischen Eigenschaften in neuen prospektiven Studien genauer untersucht werden, sodass eine bessere Aussage über die beste mögliche Therapie erzielt werden kann.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, dass möglicherweise nicht nur generell pathologische kontralaterale Lymphknoten ein negativer Prädiktor sind, in der TNM-Klassifikation (7.Auflage) als cN2c bezeichnet, sondern hier möglicherweise auch die Anzahl der dort befindlichen pathologischen Lymphknoten eine große Rolle spielt. So war das durchschnittliche Überleben bei Patienten mit kontralateralen Lymphknoten bereits von 49,1 auf 37,1 Monate gesunken.

Trennt man hier nun nach der Anzahl der Lymphknoten auf hat sich gezeigt, dass das durchschnittliche Überleben bei einem pathologischen Lymphknoten 37,6 Monate betrug, wobei sich bei zwei pathologischen Lymphknoten nur noch ein Wert von 34,6 Monaten ergab. Auf Grund der kleinen Fallzahlen dieser beiden Gruppen ist jedoch eine weitere statistische Aufarbeitung nicht möglich, auch wenn 2 pathologische kontralaterale Lymphknoten in der multivariaten Analyse als negativer Prädiktor hochsignifikant blieben. Die Frage ob und wenn ja in welchem Maße sich die Überlebenszeiten in Abhängigkeit der Zahl der befallenen Lymphknoten verringern müsste im Rahmen weiterer Studien geklärt werden.

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen sich in der untersuchten Kohorte bekannte negative Prädiktoren wie Alkohol, Rauchen oder HPV-negativität zwar nicht als statistisch signifikant, aber mit einem klaren Überlebensnachteil.

Bei der Frage ob es CT-morphologische Kriterien gibt welche bei Erstdiagnose mit einer schlechteren Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben korrelieren, zeigt sich beim Primarius vor allem die Ausdehnung des Tumors anterior-posterior und das Wachstumsmuster in der multivariaten Analyse als signifikant.

Bei den Lymphknoten zeigt sich lediglich das Vorhandsein von zwei kontralateralen Lymphknoten als multivariat statistisch signifikant. Lymphknoten mit extrakapsulärem Enhancement im CT und das Vorhandensein von pathologischen Lymphknoten werden nicht statistisch signifikant.

Die zweite Frage der Dissertation, ob sich in diesen Subgruppen eine Aussage treffen lässt, welche Therapie den besten Überlebensvorteil bringt, lässt sich auf Grund der vielen unterschiedlichen Therapiegruppen mit konsekutiven kleinen Patientenzahlen leider nicht sagen. Hierfür müsste eine neue und prospektive Studie begonnen werden, die die oben genannten signifikanten CT-morphologischen Faktoren in Beziehung zur Überlebenszeit unter Berücksichtigung der verwendeten therapeutischen Modalitäten setzt.

5. Bibliografie

1. Sadick, M., et al., *Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer*. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2012. **11**: p. Doc08.
2. Blaus, B., *Pharynx*, B. UpperRespiratorySystem.png, Editor. 2013, Blausen.com: Wikipedia.org.
3. Woods, R., Sr., et al., *Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review*. *World J Clin Cases*, 2014. **2**(6): p. 172-93.
4. Chaturvedi, A.K., et al., *Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(36): p. 4550-9.
5. Machiels, J.P., et al., *Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck*. *F1000Prime Rep*, 2014. **6**: p. 44.
6. Lefebvre, J.L., *Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN*. *Ann Oncol*, 2005. **16 Suppl 6**: p. vi7-vi12.
7. Gregoire, V., et al., *Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2010. **21 Suppl 5**: p. v184-6.
8. Curtin, H.D., et al., *Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases*. *Radiology*, 1998. **207**(1): p. 123-30.
9. Chaturvedi, A.K., *Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers*. *Head Neck Pathol*, 2012. **6 Suppl 1**: p. S16-24.
10. Gillison, M.L., et al., *Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010*. *JAMA*, 2012. **307**(7): p. 693-703.
11. Parkin, D.M., *The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(12): p. 3030-44.
12. de Martel, C., et al., *Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(6): p. 607-15.
13. Ferlito, A., et al., *The changing role of surgery in the current era of head and neck oncology*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. **270**(7): p. 1971-3.
14. Genden, E.M., et al., *Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. **270**(2): p. 405-16.
15. Hartl, D.M., et al., *Is open surgery for head and neck cancers truly declining?* *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. **270**(11): p. 2793-802.
16. Shah, J.P. and Z. Gil, *Current concepts in management of oral cancer--surgery*. *Oral Oncol*, 2009. **45**(4-5): p. 394-401.
17. van Loon, Y., et al., *Functional outcomes after radiotherapy or laser surgery in early glottic carcinoma: a systematic review*. *Head Neck*, 2012. **34**(8): p. 1179-89.
18. Theissing, J., G. Theissing, and F. Hoppe, *Eingriffe an den Lymphknoten*, in *HNO-Operationslehre: mit allen wichtigen Eingriffen*, J. Theissing, Editor. 2006, Georg Thieme Verlag KG. p. 269-271.
19. Cohnen, M., *Halsweichteile und Lymphknoten*, in *Kopf-Hals-Radiologie*. 2012, Georg Thieme Verlag KG. p. 245 - 248.
20. Emrah, H., F. Antwerpes, and O. Michel. *Neck Dissection*. 10-19-2015 [cited 2015 10-19-2015]; Available from: http://flexikon.doccheck.com/de/Neck_Dissection.

21. Teymoortash, A. and J.A. Werner, *Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer*. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2012. **11**: p. Doc04.
22. Gregoire, V., et al., *Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update*. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 172-81.
23. Werner, J.A., *Durchführung der Tumortherapie*, in *Praktische Therapie von HNO-Krankheiten: Operationsprinzipien, konservative Therapie, Chemo- und Radiochemotherapie, Arzneimitteltherapie, physikalische Therapie, Rehabilitation, psychosoziale Nachsorge*, H.-P. Zenner, Editor. 2008, Schattauer Verlag. p. 36-46.
24. Kauffmann, G.B., *Michele Peyrone (1813.1883), Discoverer of Cisplatin*. Johnson Matthey Technology Review, 2010. **54**(4): p. 250.
25. *Cisplatin*. Information on the chemotherapy medication Cisplatin 2015 [cited 2015 10-20-2015]; Available from: <http://www.cisplatin.org>.
26. Specenier, P. and J.B. Vermorken, *Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment*. Biologics, 2013. **7**: p. 77-90.
27. Chemocare. *5-Fluoruracil*. 2015 [cited 2015 10-21-2015]; Available from: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/5-fu.aspx>.
28. Budach, V., 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: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1125-35.
29. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **91**(5): p. 916-24.
30. Fietkau R; Iro H, G.G., Altendorf-Hofmann A, Suaer R., *Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced head and neck tumors*. Strahlenther Onkol, 1991. **167**(12): p. 693-700.
31. Tomasz, M., *Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective)*. Chem Biol, 1995. **2**(9): p. 575-9.
32. Chemocare. *Mitomycin-C*. [Webpage] 2015 [cited 2015 22-10-2015]; Available from: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/MitomycinC.aspx>.
33. Worsham, M.J., et al., *Molecular characterization of head and neck cancer: how close to personalized targeted therapy?* Mol Diagn Ther, 2012. **16**(4): p. 209-22.
34. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 567-78.
35. Ang, K.K., *Multidisciplinary management of locally advanced SCCHN: optimizing treatment outcomes*. Oncologist, 2008. **13**(8): p. 899-910.
36. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
37. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
38. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 21-8.

39. Wannemacher, M., F. Wenz, and J. Debus, *Strahlentherapie*. Vol. 2. 2013: Springer Verlag. 1087.
40. Beadle, B.M., et al., *Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: a SEER-Medicare analysis*. *Cancer*, 2014. **120**(5): p. 702-10.
41. e.V., D.-D.G.f.R. *Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT)*. 2005; Available from: http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/IMRT_Leitlinie.pdf.
42. Oorschot, B.v., et al. *State-of-the-Art: Strahlentherapie zur Schmerzlinderung. Linderung von Tumorschmerzen des Erwachsenen 2011* [cited 2015 23-10-2015]; Available from: <http://www.strahlentherapie.ukw.de/ag-palliativmedizin/state-of-the-art-strahlentherapie-zur-schmerzlinderung.html>.
43. Bourhis, J., et al., *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(2): p. 145-53.
44. Celakovsky, P., et al., *Detection of Cervical Lymph Node Micrometastases in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx*. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2015. **58**(2): p. 62-5.
45. Lanzer, M., et al., *Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Laryngoscope*, 2014. **124**(5): p. E160-6.