

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

**Adjuvante Radio(-chemo)therapie lokal fortgeschrittener  
Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches**

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

vorgelegt von  
Arnela Vejzovic-Omeragic, geb. Vejzovic  
aus  
Tuzla (Bosnien und Herzegowina)  
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Belka

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Philipp Baumeister

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Cornelius Maihöfer

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

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Epidemiologie</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Risikofaktoren</b> .....	<b>1</b>
1.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum .....	1
1.2.2. Humanes Papillomavirus .....	2
<b>1.3. Anatomische Einteilung</b> .....	<b>2</b>
1.3.1. Metastasierung .....	3
<b>1.4. TNM-Klassifikation und Stadien nach AJCC</b> .....	<b>4</b>
<b>1.5. Diagnostik</b> .....	<b>4</b>
<b>1.6. Therapie</b> .....	<b>4</b>
1.6.1. Chirurgische Tumorresektion.....	4
1.6.2. Radiotherapie .....	5
1.6.2.1. Primäre Radiotherapie .....	5
1.6.2.2. Adjuvante Radio(-chemo)therapie.....	6
1.6.3. Toxizität .....	8
<b>1.7. Prognose</b> .....	<b>9</b>
<b>2. ZIELSETZUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1. Einschlusskriterien und Ethikvotum</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2. Datenerhebung</b> .....	<b>11</b>
<b>3.3. Statistische Analyse</b> .....	<b>14</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1. Patientencharakteristika</b> .....	<b>15</b>
4.1.1. Alter und Geschlecht.....	15
4.1.2. Karnofsky Performance Status .....	15
4.1.3. Risikofaktoren .....	15
4.1.3.1. Tabak- und Alkoholkonsum.....	15
4.1.3.2. Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV).....	16
<b>4.2. Tumorcharakteristika</b> .....	<b>17</b>
4.2.1. Lokalisation, Ausdehnung und Lymphknotenbefall.....	17
4.2.2. AJCC-Stadium .....	18
<b>4.3. Therapie</b> .....	<b>19</b>
4.3.1. Operative Tumorresektion .....	19

4.3.2. Strahlentherapie .....	19
4.3.2.1. Parotisschonung.....	20
4.3.3. Simultane Chemotherapie .....	21
4.3.4. Supportivtherapie.....	22
<b>4.4. Tumornachsorge .....</b>	<b>23</b>
4.4.1. Radiogene Toxizität .....	23
<b>4.5. Gesamtüberleben (OS).....</b>	<b>24</b>
<b>4.6. Lokoregionäres rezidivfreies Überleben (LRC) .....</b>	<b>25</b>
<b>4.7. Metastasenfreies Überleben (MFS).....</b>	<b>26</b>
<b>4.8. Krankheitsfreies Überleben (DFS) .....</b>	<b>27</b>
<b>4.9. Untersuchte Einflussgrößen auf Gesamtüberleben, rezidiv- und metastasenfreies Überleben.....</b>	<b>28</b>
4.9.1. Patientencharakteristika.....	28
4.9.1.1. Geschlecht .....	28
4.9.1.2. Alter.....	29
4.9.1.3. Karnofsky Performance Status.....	29
4.9.2. Risikofaktoren .....	29
4.9.2.1. Zigarettenkonsum.....	29
4.9.2.2. Alkoholkonsum.....	30
4.9.2.3. Kombiniertes Konsum von Alkohol und Zigaretten .....	31
4.9.2.4. Infektion mit dem Humanen Papillomavirus .....	32
4.9.3. Tumorcharakteristika .....	33
4.9.3.1. Lokalisation .....	33
4.9.3.2. Tumorausdehnung pT .....	33
4.9.3.3. Lymphknotenbefall pN.....	33
4.9.3.4. Anzahl der befallenen Lymphknoten .....	34
4.9.3.5. Lymphknotengröße .....	36
4.9.3.6. Perinodale Lymphknotenbeteiligung .....	36
4.9.3.7. Lymphangiosis carcinomatosa .....	38
4.9.3.7. AJCC-Stadium.....	38
4.9.3.8. Grading .....	39
4.9.4.....	39
Therapie.....	39
4.9.4.1. Residualstatus.....	39
4.9.4.2. Zeitfaktoren .....	40
4.9.4.3. Simultane Chemotherapie.....	42
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1. Patientencharakteristika .....</b>	<b>45</b>
5.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung.....	45
5.1.2. Risikofaktoren .....	45
5.1.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum.....	45
5.1.2.2. Infektion mit dem humanen Papillomavirus.....	46
<b>5.2. Tumorlokalisation .....</b>	<b>49</b>

<b>5.3. Tumornachsorge</b> .....	<b>50</b>
<b>5.4. Adjuvante Radio(-chemo)therapie</b> .....	<b>51</b>
5.4.1 Gesamtüberleben (OS) .....	53
5.4.2. Rezidivfreies Überleben (LRC) .....	55
5.4.3. Metastasenfreies Überleben (MFS) .....	56
5.4.4. Toxizität .....	57
<b>5.5. Prognostische Einflussfaktoren</b> .....	<b>58</b>
5.5.1. Patientencharakteristika .....	58
5.5.1.1. Geschlecht .....	58
5.5.1.2. Alter .....	58
5.5.2. Risikofaktoren .....	59
5.5.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum .....	59
5.5.2.2. Infektion mit dem humanen Papillomavirus .....	60
5.5.3. Tumorcharakteristika .....	61
5.5.3.1. Lokalisation .....	61
5.5.3.2. Tumorstadium .....	62
5.5.3.3. Lymphknotenbefall .....	62
5.5.3.4. Histologischer Differenzierungsgrad .....	64
5.5.4. Therapie .....	65
5.5.4.1. Resektionsstatus .....	65
5.5.4.2. Zeitintervall zwischen Operation und Radiotherapiebeginn .....	66
5.5.4.3. Gesamtdauer der Therapie .....	67
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>68</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>70</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>71</b>
<b>9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>72</b>
<b>10. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>73</b>
<b>11. DANKSAGUNG</b> .....	<b>83</b>
<b>12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>84</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Epidemiologie**

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahr 2013 nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 16.330 Bürger (davon 74,2% Männer) an einem Karzinom der Kopf-Hals-Region. Diese Tumorentität stand bei den Männern mit einem Anteil von 3,7% an neunter Stelle und bei den Frauen mit einem Anteil von 1,6% an 15. Stelle der gesamten Krebsneuerkrankungen. Es verstarben insgesamt 6.973 Patienten (davon 77,4% Männer) und nahmen mit einem Anteil von 3,4% an den Krebssterbefällen unter Männern den neunten Platz und unter Frauen mit 1,2% den 17. Platz ein. [1]

Weltweit erkrankten im Jahr 2012 insgesamt 599.000 Personen (75,5% Männer), es verstarben 325.000 Menschen, auch davon waren drei Viertel männlichen Geschlechts. Kopf-Hals-Karzinome standen an siebter Stelle der Krebsneuerkrankungen (4,2% der Gesamtfälle), auf der Liste der Krebstodesfälle fanden sie sich an neunter Stelle (4%). [2]

An klassischen Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches erkranken überwiegend Personen mit einem niedrigen Bildungsstand aus sozial benachteiligten Schichten [3, 4].

### **1.2. Risikofaktoren**

#### **1.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum**

Die Hauptrisikofaktoren der Karzinogenese eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich stellen Tabak- und Alkoholkonsum dar. Mindestens 75% der Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich können auf diese beiden Noxen zurückgeführt werden. Unabhängig voneinander erhöhen sie das Risiko, an einem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches zu erkranken, werden jedoch in den meisten Fällen kombiniert konsumiert. [5, 6]

Daraus ergibt sich nicht nur ein additiver, sondern ein multiplikativer Effekt auf das Erkrankungsrisiko [7, 8]. Eine Risikoerhöhung bis auf das 15-fache wird bei kombiniertem, starken Alkohol- und Tabakkonsum angegeben [9].

Das Erkrankungsrisiko unter den Rauchern steigt mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten sowie früherem Beginn und der Dauer des Konsumverhaltens [6, 8, 10]. Auch beim Alkoholkonsum zeigt sich eine

dosisabhängige Risikosteigerung, je mehr alkoholische Getränke täglich konsumiert werden, desto höher ist das Erkrankungsrisiko [10].

### **1.2.2. Humanes Papillomavirus**

Als weitere Ursache von etwa einem Viertel der Plattenepithelkarzinome gilt, unabhängig von Alkohol- und Tabakkonsum, die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus. Am häufigsten findet sich hierbei mit knapp 95% der Fälle der Subtyp HPV 16, am zweithäufigsten der Subtyp HPV 18 [11-13]. Innerhalb der HPV-positiven Karzinome stehen bei der Krankheitsentstehung sexuelle Verhaltensweisen im Vordergrund [14]. Ein Anstieg des oralen HPV-Infektionsrisikos ist demnach assoziiert mit der Anzahl der Sexualpartner. Impfstoffe, die zur Prävention des Zervixkarzinoms bei jungen Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren unter anderem in Deutschland von der STIKO empfohlen werden, könnten für die Prävention von HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region zukünftig von Wichtigkeit sein, da die hierbei am häufigsten vorkommenden Hochrisiko-HPV-Subtypen 16 und 18 abgedeckt werden [15-18].

### **1.3. Anatomische Einteilung**

Bei der großen Mehrheit der Malignome im Hals-Kopf-Bereich (90-95%) handelt es sich um Plattenepithelkarzinome [19]. Als Vorstufen gelten Leukoplakien und Erythroplakien, wobei letztere zu 90% bereits ein Carcinoma in situ oder ein invasives Karzinom darstellen [20]. Selten kommen auch Adenokarzinome, adenoidzystische und lymphoepitheliale Karzinome und ferner maligne Lymphome und Sarkome vor [21].

Die Mundhöhle erstreckt sich von den Lippen und endet am Übergang vom weichen in den harten Gaumen, die seitliche Begrenzung bilden die Gaumenbögen. [20, 21] Vom Tumorbefall sind am häufigsten die Lippen, die Zunge und der Mundboden betroffen. Die Lippen haben einen Anteil von bis zu 12% an den gesamten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. [22]

Der Oropharynx reicht vom Übergang des harten in den weichen Gaumen bis zur Epiglottis [20, 21]. Die häufigsten Tumorlokalisationen sind die Tonsillarfurche, der Zungengrund und der weiche Gaumen [22].

Der Hypopharynx beginnt an der Epiglottis und reicht bis zum Ösophagus-  
 eingang, darin ist der Sinus piriformis die bevorzugte Tumorlokalisation [20-22].  
 Der Larynx wird in den supraglottischen, den glottischen und den subglottischen  
 Bereich eingeteilt. Den glottischen Anteil des Larynx bildet die Stimmlippe mit der  
 vorderen und der hinteren Kommissur. Hier finden sich mit etwa 60% die meisten  
 Larynxkarzinome, gefolgt von supraglottischen Karzinomen. [23].  
 Der subglottische Bereich ist äußerst selten von Malignomen befallen [20, 21].

### 1.3.1. Metastasierung

Zumeist besteht bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung in lokoregionäre  
 Lymphknoten. Die Einteilung erfolgt dabei in sechs verschiedene Level, die der  
 folgenden Tabelle zu entnehmen sind. [23, 24]

Im Falle einer Fernmetastasierung treten pulmonale Metastasen und  
 mediastinaler Lymphknotenbefall am häufigsten auf, gefolgt von  
 Knochenmetastasen, insbesondere in der Wirbelsäule, dem Schädel und den  
 Rippen, und schließlich Lebermetastasen. [25-27]

Die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung ist beim  
 Hypopharynxkarzinom am höchsten [25, 26]. Sie wird von Vokes et al. mit 20%  
 bei Erstdiagnose angegeben [28]. Am zweithöchsten ist die Inzidenz bei  
 Primärtumoren des Oropharynx (Zungengrund-Karzinom) und am dritthöchsten  
 bei Tumoren der Mundhöhle (vordere Zunge) [25].

Level	Lymphknotenregionen
<b>I</b>	Submentale ( <b>Ia</b> ) und submandibuläre ( <b>Ib</b> ) Lymphknoten
<b>II</b> <b>Ila</b> <b>Ilb</b>	Kraniojuguläre Lymphknoten (oberes Drittel der V. jugularis interna) - ventral des N. accessorius - dorsal des N. accessorius
<b>III</b>	Mediojuguläre Lymphknoten (mittleres Drittel der V. jugularis interna)
<b>IV</b>	Kaudojuguläre Lymphknoten (unteres Drittel der V. jugularis interna)
<b>V</b> <b>Va</b> <b>Vb</b>	Lymphknoten des posterioren Halsdreiecks Kraniales posteriores Halsdreieck Kaudales posteriores Halsdreieck
<b>VI</b>	Lymphknoten des anterioren Halsdreiecks

Tab. 1. Einteilung der Lymphknotenregionen

#### **1.4. TNM-Klassifikation und Stadien nach AJCC**

Die Klassifikation der Kopf-Hals-Karzinome erfolgt nach der für viele Tumorentitäten üblichen TNM (tumor, node, metastasis)-System des AJCC (American Committee on Cancer) und der UICC (International Union for Cancer Control). Die einheitliche Einteilung der Tumoren bei der Diagnose ist für die Therapieentscheidung und Prognose äußerst wichtig. Zum Zeitpunkt der Erstellung der Doktorarbeit wurden die Patienten nach Version 7 eingeteilt.

#### **1.5. Diagnostik**

Zu den bildgebenden Verfahren gehört die Sonographie, mit der Lymphknotenmetastasen des Halses diagnostiziert werden können, genauere Ergebnisse liefern jedoch generell die CT- oder MRT-Untersuchung.

Die Rolle der Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT-Untersuchung wird immer wichtiger, insbesondere zum Ausschluss einer Metastasierung sowie zur Kontrolle des Therapieansprechens nach einer definitiven Radio(-chemo)therapie. Ebenso ist die Überwachung mittels PET-CT kostengünstiger und verursacht weniger Folgeoperationen als eine Ausräumung der Halslymphknoten (Neck-Dissection) bei den Lymphknotenstadien N2 und N3 [29]. Die histologische Klassifikation des Tumors erfolgt nach einer Panendoskopie mit Probenexzision [21, 22, 28]. Eine technisch einfach durchführbare Untersuchung auf das humane Papillomavirus stellt der immunhistochemische Nachweis des Markers p16 dar, dessen Expression stark mit einer HPV-Infektion korreliert [30, 31].

#### **1.6. Therapie**

Die Art der Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Tumorgröße, -ausbreitung und -lokalisation [32, 33]. Das Therapiekonzept wird interdisziplinär in einem Tumorboard festgelegt.

##### **1.6.1. Chirurgische Tumorresektion**

Das Ziel der operativen Versorgung ist die Entfernung der gesamten Tumormasse im Gesunden, intraoperativ lässt sich dies mittels histopathologischer Schnellschnittuntersuchung verfolgen. Die Möglichkeiten zur R0-Resektion können jedoch durch die Tumorgröße und -ausdehnung, die

Lymphknotengröße und dem Ziel des Organ- und Funktionserhalts limitiert werden. [34, 35] Nach der Tumorresektion kann eine plastische Rekonstruktion für den Erhalt der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion und der Gesichtsästhetik notwendig sein. Je nach Anzahl der befallenen Lymphknoten, Größe und Lokalisation des Primärtumors, wird eine Neck-Dissection in unterschiedlicher Ausdehnung und Radikalität durchgeführt.

Bei kleinen Tumoren stellt die operative Resektion meist die alleinige Therapie dar [32, 35].

In der palliativen Tumorsituation kann ein operativer Eingriff und die damit verbundene Reduktion der Tumormasse zu einer Wiederherstellung von wichtigen Funktionen wie der Atmung, der Stimme oder des Schluckaktes führen. [21, 32, 35]

## **1.6.2. Radiotherapie**

### **1.6.2.1. Primäre Radiotherapie**

Die primäre Radiotherapie kann bei frühen Tumorstadien ohne Lymphknotenbefall zum Einsatz kommen und ist einer chirurgischen Tumorresektion prinzipiell gleichwertig [36, 37]. Zudem wird die primäre Strahlentherapie bei inoperablen Tumoren und bei Tumoren, deren Organ- und Funktionserhalt operativ nicht erreicht werden kann, eingesetzt [38]. Eine Steigerung des Therapieeffekts kann durch die konkomitante Gabe von Chemotherapeutika erreicht werden. Durch die Chemotherapie wird einer Tumorrepopulation und einer möglichen Mikrometastasierung vorgebeugt. Des Weiteren dienen Chemotherapeutika durch Radiosensitivierung zur Wirkungsverstärkung der Strahlentherapie [39, 40]. Wenn ca. zwölf Wochen nach Abschluss einer primären Radio(-chemo)therapie bildgebend noch pathologische Lymphknoten nachweisbar sind, sollte eine Salvage- bzw. Rettungsoperation evaluiert werden, in der die Lymphknoten ausgeräumt werden (sog. „node picking“).

Die konventionelle primäre Radiotherapie besteht in der Regel aus 35 Fraktionen mit 2,0 Gy täglich, fünf Mal wöchentlich, über sieben Wochen, was eine Gesamtdosis von 70,0 Gy ergibt [34, 41]. Neben der konventionellen Fraktionierung können bei der primären Radiotherapie sowohl die Hyperfraktionierung als auch die akzelerierte Fraktionierung angewendet werden

[37]. Bei der hyperfraktionierten Radiotherapie wird pro Fraktion eine geringere Dosis, diese jedoch zwei- bis dreimal täglich verabreicht. Somit wird bei einer gleichbleibenden Bestrahlungsdauer eine höhere Gesamtdosis erreicht. Das Ziel dieser Methode ist die Verbesserung der therapeutischen Ratio (Verhältnis von Anti-Tumorwirkung zu Nebenwirkung).

Im Gegensatz dazu wird bei der akzelerierten Strahlentherapie die Gesamttherapiedauer verkürzt, indem die wöchentliche Dosis erhöht wird. Das Ziel ist die Minimierung der Tumorzellproliferation in der Zeit zwischen den einzelnen Bestrahlungen. [34, 41]

In verschiedenen Studien, u.a. in denen von Horiot et al. und Fu et al. wurde bislang aufgezeigt, dass die Hyperfraktionierung und die Akzeleration bezüglich der lokoregionären Kontrollrate und des krankheitsfreien Überlebens eine Verbesserung der Prognose herbeiführen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zur konventionellen Fraktionierung im Hinblick auf die Ausprägung der Spättoxizitäten, mit Ausnahme bei der Kombination aus Akzelerierung und konkomitantem Boost, bei der ein Anstieg der Spättoxizität zu verzeichnen war. [42, 43] Allerdings ist bei einer Hyperfraktionierung mit einer stärkeren Ausprägung der Akuttoxizitäten, insbesondere der Mukositis, zu rechnen. [42, 44].

Seit Einführung der Radiochemotherapie ist jedoch meist die Normofraktionierung mit simultaner Chemotherapie Standard. [45]

#### **1.6.2.2. Adjuvante Radio(-chemo)therapie**

Eine postoperative adjuvante Radiotherapie ist indiziert in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien ( $\geq pT3$ ), bei Lymphknotenbefall  $> pN1$ , einer Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa sowie bei Perineuralscheideninfiltration. [32]

Hierbei wird die normofraktionierte Radiotherapie eingesetzt. Die Strahlentherapie soll ohne zeitliche Verzögerung, idealerweise zeitnah nach der Wundheilung begonnen werden, um eine Proliferation der Tumorzellen zu vermeiden. Insgesamt sollte eine Zeit von elf Wochen für die gesamte Behandlungszeit nach der Operation nicht überschritten werden. [37, 46, 47]

Im Jahr 1993 publizierten Peters et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven randomisierten Studie zur Bewertung der Strahlendosis adjuvant behandelter Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region. Demnach zeigt die Strahlentherapie ihre maximale Effizienz, wenn nicht-operierte, potenziell gefährdete Regionen, eine Strahlendosis von 54,0 bzw. 50,0 Gy in Fraktionen von 1,8 bzw. 2,0 Gy erhalten. In operativ versorgten Regionen ist eine Gesamtdosis von mindestens 57,6 Gy in Fraktionen von 1,8 Gy vonnöten. In Hochrisikobereichen, wie beispielsweise Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorbefall oder im Bereich der ehemaligen Tumoregion, sollte die Aufsättigung mittels Boost auf eine Gesamtdosis von mindestens 63,0 Gy erfolgen. [47]

Die von Fietkau im Jahr 2006 auf der ASCO präsentierte risikoadaptierte konventionelle Fraktionierung hat sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung unter anderem an unserem Institut, der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, als Standard für die postoperative Bestrahlung etabliert.

Hierbei erfolgt die Applikation von 50,0 Gy in 25 Fraktionen auf die nicht befallenen, jedoch gefährdeten Lymphknoten der typischen Metastasierungsebene des Primärtumors. Es werden zusätzlich sequentiell 6 Gy in 3 Fraktionen (Gesamtdosis: 56,0 Gy) auf die vom Tumor befallenen Lymphknotenregionen ohne Kapseldurchbruch appliziert. Das ehemalige Primärtumorbett und die Lymphknotenregionen mit extrakapsulärem Tumorbefall werden mit einem Boost von 8 Gy in vier Fraktionen auf eine kumulative Gesamtdosis von 64 Gy aufgesättigt. [48]

Eine Zahnsanierung ist aufgrund der möglichen Strahlentherapiefolgen Karies, Zahnverlust und Osteoradionekrose vonnöten [49, 50]. Diese sollte möglichst vor der Operation erfolgen, um eine Verzögerung des Radiotherapiebeginns zu verhindern, da dies mit einer schlechteren Prognose einhergeht. [46]

Bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko, bei ungünstigen klinischen und pathologischen Faktoren, wie einem Resektionsrand von <5mm oder bei extrakapsulärem Lymphknotenbefall, ist eine simultane Radiochemotherapie indiziert [51].

Nach der von Fietkau im Jahr 2006 präsentierten randomisierten Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen hat sich auch das Chemotherapieschema in unserem Institut für Patienten mit

adjuvanter Radiochemotherapie etabliert. Dabei werden an den Tagen 1 bis 5 jeweils 600 mg 5-Fluoruracil/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) intravenös über 24 Stunden und 20 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> KOF über 30 Minuten verabreicht. Dieser Zyklus wird an den Tagen 29 bis 33 wiederholt. [48]

Es wurde gezeigt, dass die simultane Gabe der Chemotherapie im Vergleich zur Induktions- und Erhaltungstherapie einen deutlichen Überlebensvorteil herbeiführt [40, 52, 53]. Bevorzugt verwendete Substanzen sind hierbei Cisplatin/Carboplatin, 5-Fluoruracil, Mitomycin, Paclitaxel und der EGFR-Antagonist Cetuximab [32, 54]. Cisplatin bleibt derzeit jedoch die wichtigste Substanz [40]. Die simultane Radiochemotherapie führt zu einem verbesserten Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und zu einer höheren lokoregionären Kontrollrate bei Patienten, die postoperativ einen mikroskopischen Tumornachweis (R1) oder eine extrakapsuläre Tumorausbreitung aufweisen [55-57].

Die Kombination führt allerdings auch zu höhergradigeren Toxizitäten als die alleinige Radiotherapie, weshalb es von großer Wichtigkeit ist, dass diese am durchführenden Institut auch adäquat behandelt werden können [33, 53].

### **1.6.3. Toxizität**

Zu den radiogen bedingten Akuttoxizitäten zählen Mukositis, Dermatitis und Dysphagie. Als Spättoxizitäten sind insbesondere Xerostomie und der damit einhergehende Kariesbefall zu nennen. Darüber hinaus treten als mögliche Spättoxizitäten u.a. auf: Dysphagie, Geschmacksstörungen, Fibrosierungen der Haut und der Muskulatur, Trismus und Ödeme. Die Dysphagie ist mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität assoziiert, insbesondere in den ersten 18 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie, in vielen Fällen auch lebenslang [58].

Die moderne Technologie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) ermöglicht eine verbesserte Dosisverteilung mit schärferem Dosisgradienten: Der Tumor bzw. die Zielvolumenregion erhält eine höhere Dosis, während das umliegende Gewebe, beispielsweise die Parotis, geschont werden kann. So lassen sich Nebenwirkungen verringern. [37, 58]

## 1.7. Prognose

Patienten mit der Diagnose eines Karzinoms des Kopf-Hals-Bereiches haben in frühen Stadien eine 5-JÜR von 75%, in späteren Stadien allerdings nur noch von 35% [22]. Im Stadium I haben Karzinome der Glottis (70,6%) gefolgt von denen der Lippe (68,7%) die höhere absolute 5-JÜR, diejenigen des Hypopharynx (45,2%) und die der Supraglottis (50,4%) die niedrigste.

Die Glottis- (36,3%) und Lippenkarzinome (38,7%) sind auch im Stadium IV diejenigen mit den höchsten Überlebensraten, die Karzinome des Hypopharynx (20,3%) und der Mundhöhle (26,5%) haben die schlechteste Prognose. Karzinome, die wie das Glottiskarzinom oder das Lippenkarzinom früh auffällig werden, weisen ein deutlich besseres Gesamtüberleben auf, als solche, die keine Frühsymptome verursachen und eine frühe Metastasierung aufzeigen, wie beispielsweise das Hypopharynxkarzinom.

Als prognostische Faktoren, die das Gesamtüberleben verschlechtern, gelten die Risikofaktoren Tabak und Alkohol, die Lymphknotengröße, die Tumorgröße und die extrakapsuläre Ausbreitung.

Die aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus entstandenen Malignome zeigen ein besseres Gesamtüberleben [23, 59-61]

## **2. Zielsetzung**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Untersuchung der Daten von 169 Patienten, die im Zeitraum von Juni 2008 bis Mai 2012 mit der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms oder eines Tumorrezidivs des Kopf-Hals- Bereichs in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität am Campus Großhadern eine adjuvante alleinige Radiotherapie oder eine simultane Radiochemotherapie erhielten.

Es erfolgt die statistische Auswertung der Patienten- und Tumorcharakteristika, der jeweiligen Therapieformen, der Toxizitäten, des Gesamtüberlebens und schließlich des metastasen- und rezidivfreien Überlebens. Zusätzlich werden prognostische Faktoren sowohl auf das Overall Survival (OS) als auch auf das Metastasenfreie Überleben (MFS) und die Lokoregionäre Kontrolle (LRC) untersucht.

Die Ergebnisse der statistischen Analysen werden anschließend mit den bisher publizierten Studienergebnissen aus der Fachliteratur verglichen und diskutiert und dienen somit auch der internen Qualitätskontrolle und -sicherung.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Einschlusskriterien und Ethikvotum**

Das Patientenkollektiv bestand aus 169 Patienten, die von Juni 2008 bis Mai 2012 in kurativer Absicht adjuvant behandelt wurden. Einschlusskriterien waren ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, ausgeschlossen wurde dabei die Gruppe der Nasopharynxkarzinome. Alle Patienten waren zu Beginn der Behandlung frei von Fernmetastasen.

Die retrospektive Datenauswertung wurde der lokalen Ethikkommission zur Prüfung vorgelegt und für ethisch unbedenklich befunden (Votum No. 448-13).

#### **3.2. Datenerhebung**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte retrospektiv mithilfe der Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und der klinikinternen Informationssysteme LAMP und SAP, denen Informationen zu Diagnose, Therapiemodalitäten und Nachsorgeuntersuchungen entnommen wurden. Letztere wurden - falls nicht in der Strahlenakte vorhanden - aus den Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben.

Weiterhin wurden die Daten von Patienten, deren Nachuntersuchungen bei niedergelassenen Onkologen oder Hausärzten stattfanden, per Fax eingeholt. Zudem wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und es wurde ein Termin zu einer interdisziplinären Untersuchung in der Poliklinik vereinbart. Falls die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren, wurden die Angaben zum Todesdatum von den Angehörigen eingeholt. Stichtag für die Follow-up-Daten war der 31.01.2013.

Es wurden folgende Patientencharakteristika erhoben:

- Geschlecht und Geburtsdatum

Das Alter der Patienten wurde aus der Differenz zwischen dem Operations- und dem Geburtsdatum berechnet.

- Karnofsky Performance Status als Beschreibung des Allgemeinzustandes

Während der statistischen Auswertung erfolgte eine Aufteilung der Patienten in die Gruppe bis einschließlich 70% und in diejenige mit einem KPS-Wert von über 80%.

- Alkohol- und Zigarettenkonsum

Die Angaben zu diesen Noxen wurden anamnestisch eruiert, darunter auch die Dauer und Intensität des Nikotinkonsums in Pack Years (PY)

- Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV)

Zugrunde gelegt wurden hierbei die pathologischen Befundberichte über die immunhistochemische Bestimmung des Biomarkers p16.

Des Weiteren wurden folgende Tumorcharakteristika erfasst:

- Tumorerstdiagnose oder Tumorrezidiv
- Tumorlokalisierung

Es wurde beschrieben, ob sich der Tumor in der Mundhöhle, im Oropharynx, im Hypopharynx oder im Larynx befand oder aber eine Mischform dieser Lokalisationen darstellte.

- Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall

Die Klassifikation dieser und der folgenden Angaben erfolgte durch die TNM-Stadieneinteilung und das AJCC-Stadium (2010) [23].

- Histologischer Differenzierungsgrad
- Maximaler Tumor- und Lymphknotendurchmesser
- Lymphangiosis carcinomatosa, Hämangiosis carcinomatosa und Neuralscheideninfiltration
- Residualstatus des Tumors
- Anzahl der vom Tumor befallenen Lymphknoten
- Extrakapsuläre Lymphknoteninfiltration

Darüber hinaus wurden folgende perioperative Daten erfasst:

- Operationsdatum
- Defektdeckung
- Neck-Dissection

- Anzahl der entnommenen Lymphknoten

Zu weiteren Therapiemodalitäten wurden folgende Daten zusammengetragen:

- Datum des PET-CTs
- Datum des ersten und des letzten Bestrahlungstages

Mit Hilfe dieser Daten wurde sowohl die Zeit, die zwischen Operation und Bestrahlung vergangen ist, als auch die Dauer der Radiotherapie berechnet.

- Bestrahlungsplanungsmodalität (IMRT oder konventionelle 3D-RT)
- Strahlendosis auf das ehemalige Tumorbett und die lokalen Lymphknoten
- Das mit 64 Gy bestrahlte klinische Zielvolumen
- Parotisdosis
- Volumenprozent der Parotiden, die eine Dosis von unter 27 Gy erhielten
- Simultane Radiochemotherapie

Es wurde erhoben, ob die Patienten eine simultane Radiochemotherapie erhielten. War dies der Fall, wurde vermerkt, welches Chemotherapieschema eingesetzt wurde.

- Datum der PEG-Anlage und -explantation
- Datum der Tracheostomaanlage und -explantation

Hinsichtlich der Tumornachsorge wurden folgende Daten erfasst:

- Daten zu vier Nachsorgeterminen mit dem Augenmerk auf:
  - Rezidivierung
  - Zweittumor
  - Metastasierung
  - Xerostomie, Dysphagie, Mukositis, Dermatitis, Trismus, Fibrose  
Geschmacksstörungen, Ödem

Die Toxizitäten wurden mithilfe eines standardisierten Nachsorgebogens mit der Einteilung der Toxizitäten nach CTCAE der Version 4.0 erhoben.

### **3.3. Statistische Analyse**

Zunächst wurden alle Daten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst. Nach Verschlüsselung der Patientenidentitäten wurden diese anonymisiert in das Statistikprogramm SPSS Version 21.0 für Mac OS X übernommen, mit dem die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte.

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit dem univariaten Verfahren nach Kaplan-Meier durchgeführt. Als Ausgangspunkt für die Analysen wurde das Operationsdatum gewählt. Der Endpunkt für das Gesamtüberleben (OS) war entweder das Sterbedatum oder der zuletzt erfasste Zeitpunkt, an dem die Patienten am Leben waren. Die Endpunkte für das metastasenfreie Überleben (MFS) und die lokoregionäre Kontrolle (LRC) waren entweder das Diagnosedatum der Metastase bzw. des Rezidivs oder das zuletzt erfasste Datum, zu dem keines der beiden Ereignisse eingetreten war. Die Diagnosesicherung des Rezidivs erfolgte hierbei pathologisch nach bioptischer Probenentnahme.

Die Dauer der Nachbeobachtungszeit (Follow Up) wurde mithilfe des inversen Kaplan-Meier-Schätzers angegeben. Die berechneten Zeitwerte wurden jeweils als Median gemessen.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Überlebenskurven zweier Subgruppen erfolgte mit dem Log Rank Test, bei dem das Signifikanzniveau auf 5% ( $p < 0,05$ ) gesetzt wurde.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde zur Bestimmung der Abhängigkeiten der Parameter angewendet. Bei einem  $p < 0,05$  (Log Rank) in der Kaplan-Meier-Analyse wurde ggf. eine multivariate Analyse mittels Cox-Regression durchgeführt, um die Signifikanz zu validieren.

## **4. Ergebnisse**

Im Folgenden wird zunächst auf die deskriptive Statistik eingegangen, hiernach erfolgt die Untersuchung der Überlebenskurven.

### **4.1. Patientencharakteristika**

#### **4.1.1. Alter und Geschlecht**

Das mediane Alter zu Beginn der Strahlentherapie lag bei 60 Jahren (Frauen: 62, Männer: 60). Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, der älteste 84 Jahre. Das Patientenkollektiv bestand zu 69,8% (n=118) aus Männern und zu 30,2% (n=51) aus Frauen.

#### **4.1.2. Karnofsky Performance Status**

Die Daten bezüglich des Karnofsky Performance Status (KPS) zu Radiotherapiebeginn lagen von 130/169 Patienten vor. Der mediane Wert lag bei 80%. Die Spanne reichte von 60% bis 100%. Alle Patienten mit einem KPS von 60% waren über 60 Jahre alt, weiterhin hatten 17 der über 60-jährigen Patienten einen KPS von 70%, 20 einen KPS von 80%, 16 einen KPS von 90% und lediglich drei einen KPS von 100%. Die verbleibenden Fälle waren bis einschließlich 60 Jahre alt.

#### **4.1.3. Risikofaktoren**

##### **4.1.3.1. Tabak- und Alkoholkonsum**

Die Informationen bezüglich des Zigaretten- und Alkoholkonsums der Patienten waren in 130/169 bzw. 128/169 Fällen eruierbar. Unter den 169 Patienten befanden sich insgesamt 105 (62,1%) Raucher und 58 (34,3%) regelmäßige Alkoholkonsumenten, wobei die Anzahl unter den männlichen Patienten jeweils deutlich höher war. Dies traf auch für die Menge an gerauchten Zigaretten zu. Männer hatten im Durchschnitt eine Rauchervergangenheit von 35,7 PY, Frauen von 29,6 PY. Die Geschlechterverteilung der Alkohol- und Tabakkonsumenten wird in Tabelle 2 veranschaulicht. Die höchste Anzahl an Pack Years wiesen Patienten mit Karzinomen des Larynx mit 35,3 PY auf, gefolgt von Karzinomen des Hypopharynx mit 34,6 PY. 55 der insgesamt 105 Raucher (54,5%) nahmen auch regelmäßig Alkohol zu sich. 96,5% der regelmäßigen Alkoholkonsumenten gaben auch einen Tabakkonsum an. 83,3% (50%) der Patienten mit

Larynxkarzinom rauchten (tranken Alkohol). Bei den Hypopharynxkarzinomen waren dies 76,2% (28,6%). Unter den Patienten mit Oropharynxkarzinomen betrug der Anteil der Raucher (Alkoholtrinker) 52,7% (29,7%), bei Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle waren dies 64,5% (38,7%).

	Männer n (%)	Frauen n (%)	Gesamt n (%)
<b>Raucher</b>	76 (64,4)	29 (56,9)	105 (62,1)
<b>Nichtraucher</b>	13 (11,0)	12 (23,5)	25 (14,8)
<b>k. A.</b>	29 (24,6)	10 (19,6)	39 (23,1)
<b>Alkoholkonsument</b>	47 (39,8)	11 (21,6)	58 (34,3)
<b>Nicht-Alkoholkonsument</b>	41 (34,7)	29 (56,9)	70 (41,4)
<b>k. A.</b>	30 (25,4)	11 (21,6)	41 (24,3)

Tab. 2. Geschlechterverteilung hinsichtlich Alkohol- und Zigarettenkonsum (k.A.=keine Angabe)

#### 4.1.3.2. Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV)

Die Untersuchung auf eine Infektion mit HPV wurde in 44 Fällen durchgeführt, 24 Patienten waren positiv. Davon waren 22 an einem Oropharynx-Karzinom erkrankt, einer an einem Karzinom der Mundhöhle und ein weiterer Patient an einem Karzinom des Oro- und Hypopharynx.

Die Hauptlokalisation der HPV-positiven Oropharynxkarzinome waren mit 72,7% (n=16) die Tonsillenzarzinome. An zweiter Stelle standen mit 27,3% (n=6) die Karzinome des Zungengrundes. 24,9% aller Oropharynxkarzinome wiesen eine immunhistochemisch gesicherte HPV-Assoziation auf.

Die Verteilung der Tumorstadien der HPV-positiven Karzinome war wie folgt: T1: 41,7% (n=10), T2: 45,8% (n=11), T3: 8,3% (n=2) und T4: 4,2% (n=1). Die Verteilung der Lymphknotenstadien war folgende: N0: 29,2% (n=7), N1: 8,3% (n=2), N2a: 20,8% (n=5), N2b: 33,3% (n=8) und N2c: 8,3% (n=2). 66,7% (n=16) der Patienten befanden sich im AJCC-Stadium IV und 16,7% (n=4) im Stadium III. Fünf Karzinome (20,8%) waren mäßig, 18 (75,0%) niedrig und eines (4,2%) war nicht differenziert. Eine tumoröse Kapselüberschreitung der Lymphknoten fand sich in 20,8% (n=5) der HPV-positiven Karzinome. Eine Lymphangiostomatose wurde in 12,5% (n=3) festgestellt, eine Infiltration in venöse

Blutgefäße und eine Neuralscheideninfiltration fanden sich bei jeweils einem Patienten (4,2%).

Das mediane Alter der neun weiblichen und 15 männlichen HPV-positiven Patienten betrug 62 Jahre mit einer Spannweite von 20 bis 77 Jahren. Unter den HPV-positiv getesteten Patienten rauchten acht (33,3%) median 15 PY. Zwei (8,3%) gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an, einer davon (4,2%) einen kombinierten Alkohol- und Tabakkonsum.

Lokalisation		Raucher			PY <sup>1</sup>	Alkohol			HPV		
		ja	nein	k.A.		ja	nein	k.A.	pos	neg	k.U.
<b>Oropharynx</b>	n	48	18	25	<b>32,4</b>	27	39	25	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>60</b>
	%	52,7	19,8	27,5		29,7	42,9	27,5	<b>24,2</b>	<b>9,9</b>	<b>65,9</b>
<b>Hypopharynx</b>	n	16	0	5	<b>34,6</b>	6	9	6	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>15</b>
	%	76,2	0	23,8		28,6	42,9	28,6	<b>0</b>	<b>28,6</b>	<b>71,4</b>
<b>Mundhöhle/Lippe</b>	n	20	4	7	<b>32,1</b>	12	11	8	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>29</b>
	%	64,5	12,9	22,6		38,7	35,5	25,8	<b>3,2</b>	<b>3,2</b>	<b>93,5</b>
<b>Larynx</b>	n	15	1	2	<b>35,3</b>	9	7	2	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>17</b>
	%	83,3	5,6	11,1		50,0	38,9	11,1	<b>0</b>	<b>5,6</b>	<b>94,4</b>

Tab. 3. Risikofaktoren in Bezug auf Lokalisation (k.A.= keine Angabe, k.U.= keine Untersuchung erfolgt, <sup>1</sup>=Mittelwert)

## 4.2. Tumorcharakteristika

### 4.2.1. Lokalisation, Ausdehnung und Lymphknotenbefall

Insgesamt handelte es sich bei über 90% der Karzinome um mäßig und niedrig differenzierte Primärtumoren mit bevorzugter Lokalisation im Oropharynx im Tumor- und Lymphknotenstadium pT2 sowie pN2. Die wichtigsten Tumorcharakteristika sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Die Daten zur medianen Tumorgröße lagen von 151 Patienten vor. Diese betrug 3 cm und reichte von 0,4 cm bis 15 cm. Eine Mittellinienüberschreitung des Tumors fand bei 36 (21,6%) Patienten statt. Davon befanden sich 13 im Oropharynx, neun im Larynx, sechs in der Mundhöhle und vier im Hypopharynx. Eine extrakapsuläre Tumorausbreitung zeigte sich in 36,2% (n=46) der Patienten mit einer Lymphknotenbeteiligung. Am häufigsten zeigte sich diese mit 51,1% (n=24) im Stadium pN2b, am zweithäufigsten mit 25,5% (n=12) im Stadium pN2c und am dritthäufigsten mit 14,9% (n=7) im Stadium pN1. Die bevorzugten Lokalisationen der Primärtumoren mit perinodulärer Lymphknotenmetastasierung waren mit 57,4% (n=27) der Oropharynx und mit 21,3% (n=10) der Hypopharynx. Im Durchschnitt waren 2,4 Lymphknoten von Metastasen befallen, die maximale Anzahl waren 24 Lymphknoten. Die mediane

Lymphknotengröße lag bei 2,0 cm mit einer Spanne von 0,2 bis 8,5 cm. Ein bilateraler Lymphknotenbefall trat bei 22 Patienten auf, 13 davon im Oropharynx und jeweils drei in Hypopharynx und Larynx.

		Anzahl Patienten	in %
<b>Tumorart</b>	Primärtumor	155	91,7
	Rezidiv	14	8,3
<b>Tumorlokalisation</b>	Oropharynx	91	53,8
	-Tonsillen	48	(52,7)
	-Zungengrund	23	(25,3)
	Mundhöhle	31	18,3
	-Mundboden	20	(64,5)
	-Zungenrand	8	(25,6)
	Hypopharynx	21	12,4
	-Sinus piriformis	9	(42,9)
	-Postkrikoidregion	4	(19,0)
	Larynx	18	10,7
Mischformen	8	5,0	
<b>T-Stadium</b>	pT1	40	23,7
	pT2	64	37,9
	pT3	41	24,3
	pT4	23	13,6
	Carcinoma in situ	1	0,6
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>	L0	142	84,0
	L1	27	16,0
<b>Neuralscheideninfiltration</b>	Pn0	150	88,8
	Pn1	19	11,2
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>	V0	164	97,0
	V1	5	3,0
<b>N-Stadium</b>	pN0	42	24,9
	pN1	42	24,9
	pN2	82	64,4
	-pN2a	11	(13,4)
	-pN2b	45	(54,9)
	-pN2c	26	(31,7)
	pN3	3	2,4
<b>Histopathologischer Differenzierungsgrad</b>	G1	5	3,0
	G2	76	45,0
	G3	87	51,5
	G4	1	0,6

Tab. 4. Tumorcharakteristika

#### 4.2.2. AJCC-Stadium

Lediglich 9,5% der Karzinome wurden in den Stadien I (3%) und II (6,5%) diagnostiziert, 90,6% in den lokal fortgeschrittenen Stadien III (30,2%) oder IV (60,4%) nach AJCC. Die Stadien IV A und IV B wurden hierbei zum Stadium IV zusammengefasst. Das Stadium IV C entfällt aufgrund der Metastasenfreiheit aller Patienten zu Therapiebeginn. Näheres hierzu sowie zu den Kombinationen aus Tumorstadium und der entsprechenden nodalen Metastasierung ist Tabelle 5 zu entnehmen.

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Gesamt
pT1	5	9	7	12	6	1	40
pT2	11	21	4	18	8	2	64
pT3	13	8	0	12	8	0	41
pT4	13	4	0	2	4	0	23
pTis	0	0	0	1	0	0	1
Gesamt	42	42	11	45	26	3	169

Tab. 5. Kombination der T- und N-Stadien, AJCC Stadien farblich hervorgehoben  
(gelb=AJCC I, grün=AJCC II, orange=AJCC III, rot=AJCC IV)

### 4.3. Therapie

#### 4.3.1. Operative Tumorresektion

Vor Beginn der adjuvanten Radio- bzw. Radiochemotherapie unterzogen sich alle Patienten einer operativen Entfernung des Tumors. Nach der Tumorresektion war bei 39,6% der Patienten (n=67) eine Defektdeckung mittels einer Lappenplastik notwendig. Dies betraf überwiegend Patienten mit Karzinomen des Oropharynx (n=38/67) und der Mundhöhle (n=23/67). Eine R0-Resektion konnte in 62,7% (n=106) der Fälle erzielt werden. Dagegen lag bei 4,1% der Patienten (n=24) ein „close margin“ mit einem tumorfreien Resektionsrand von unter 5mm vor, bei 17,8% der Fälle (n=30) zeigte sich ein mikroskopischer (R1) und bei 4,1% (n=7) ein makroskopischer Residualtumor (R2). Bei zwei Patienten (1,2%) konnte das Vorhandensein eines Residualtumors nicht eindeutig beurteilt werden (Rx).

Eine Neck-Dissection wurde bei insgesamt 166/169 Patienten durchgeführt. Hierbei wurden lediglich in 16,6% (n=28) die ipsilateralen Lymphknoten operativ entfernt, deutlich häufiger kam es mit 81,7% (n=138) zur beidseitigen Entfernung der Halslymphknoten. Im Durchschnitt wurden während des Eingriffs 26 Lymphknoten entnommen, die maximale Anzahl waren 90 entfernte Lymphknoten.

#### 4.3.2. Strahlentherapie

Zwischen der Operation und dem Beginn der Strahlentherapie verging eine mediane Zeit von 41 Tagen mit einer Spannweite von 19 bis 133 Tagen. Bei 94 Patienten (55,6%) vergingen nach der Operation bis zu 42 Tage bis zum Beginn der Strahlentherapie, bei 75 Patienten (44,4%) vergingen mehr als 42 Tage. Die

mediane Dauer der Strahlentherapie betrug 44 Tage und reichte von 27 bis zu 57 Tagen. Zur Planung der Strahlentherapie erhielten 26,6% der Patienten (n=45) zum Ausschluss eines Tumorresiduums ein PET-CT.

Die konventionelle Technik der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung (3D-RT) wurde bei 157 (92,9%) Patienten angewendet. Diese wurden mit einer medianen Gesamtdosis von 64,0 Gy (Range: 60,0Gy - 72,0Gy) für den Bereich der ehemaligen Tumorregion bzw. im Bereich der ehemaligen Lymphknotenregion mit perinodulärer Infiltration bestrahlt. 143 Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 64,0 Gy, 17 Patienten eine Dosis von bis zu maximal 72,0 Gy. Neun Patienten blieben unter der vorgesehenen Dosis von 64 Gy, wobei ein Patient davon während der Therapie verstarb.

Eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) erhielten zwölf Patienten (7,1%), neun davon mit einer simultan integrierten Boostbestrahlung (SIB). Die mediane kumulative Gesamtdosis betrug hierbei 62,8 Gy (Range: 61,2Gy – 70,0 Gy) im Bereich der ehemaligen Tumorregion bzw. im Bereich der ehemaligen Lymphknotenregion mit perinodaler Infiltration. Das mit der jeweiligen maximalen Dosis bestrahlte Volumen lag median bei 91 cm<sup>3</sup> und reichte von 6,4 cm<sup>3</sup> bis zu 774,0 cm<sup>3</sup>. Die Daten hierzu lagen von 129 Patienten vor.

#### **4.3.2.1. Parotisschonung**

Die Daten zur Strahlenbelastung der Parotiden konnten in neun (IMRT) bzw. in 88 (3D-RT) Fällen retrospektiv eingeholt werden. Die genauen Werte hierfür lassen sich nachfolgend Tabelle 6 entnehmen.

Zwischen der Patientengruppe mit einer Strahlendosis bis einschließlich 27 Gy als Durchschnitt für mindestens eine Parotis und derjenigen mit einer Dosis von über 27 Gy bestand in der Kaplan-Meier-Analyse hinsichtlich der Xerostomie nach Therapieende weder bei der ersten Nachsorgeuntersuchung (Log Rank  $p=0,702$ ) noch bei der zweiten ( $p=0,738$ ) oder dritten ( $p=0,728$ ) ein signifikanter Unterschied.

	<b>3D-RT</b>	<b>IMRT</b>
<b>Dosis linke Parotis (Gy) median</b>	39,7	46,2
	(0,6-65,9)	(22,1-53,5)
<b>% d. Parotisivolumens mit Dosis &lt;27 Gy</b>	23,5	54,5
	(0-100)	(2-75)
<b>Parotis &lt;27 Gy (Anzahl der Patienten)</b>	12/88 = 13,6%	2/9 = 22,2%
<b>Dosis rechte Parotis (Gy) median</b>	40,0	46,0
	(3,3-95,5)	(17,0-66,7)
<b>% d. Parotisivolumens mit Dosis &lt;27 Gy</b>	21,5	46,5
	(0-100)	(14-85)
<b>Parotis &lt; 27 Gy (Anzahl der Patienten)</b>	16/87 = 18,4%	2/9 = 22,2%

Tab. 6. Strahlendosis, mit <27Gy bestrahltes Volumen, Anzahl der Patienten mit <27 Gy (Parotiden beidseits)

#### 4.3.3. Simultane Chemotherapie

Eine zur Radiotherapie simultane Chemotherapie wurde in knapp zwei Dritteln der Fälle (62,7%; n=106) durchgeführt. Mehr als ein Drittel der Patienten (37,3%; n=63) erhielt eine alleinige Strahlentherapie.

Das mediane Patientenalter (60 Jahre), die Geschlechterverteilung (Frauen: 29,2%, Männer: 70,8%) und der Karnofsky-Performance-Status (80%) unterschied sich in dieser Gruppe nicht wesentlich von den oben beschriebenen Angaben für das gesamte Patientenkollektiv.

Die Tumorcharakteristika der beiden Therapiegruppen sind in Tabelle 7 dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass die Patienten mit einem höheren Tumor- und Lymphknotenstadium, mit einer Invasion in Lymph- und Blutgefäße und Neuronscheiden eher einer simultanen Radiochemotherapie als einer alleinigen Radiotherapie zugeführt wurden.

Die Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil wurde 70,8% (n=75) der Patienten und somit bevorzugt verabreicht. 10,4% (n=11) erhielten eine Monotherapie mit Mitomycin C, jeweils 6,6% (n=7) die Kombination aus Mitomycin und 5-Fluoruracil oder die Dreifachkombination aus Cisplatin, Cetuximab und 5-Fluoruracil, letztere gemäß der ACCRA-Studie, und schließlich erhielten jeweils 2,8 % (n=3) Patienten die Monotherapie bestehend aus Cisplatin (40mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wöchentlich) oder aus Cetuximab.

Tumorcharakteristika	Radiochemotherapie n=106 n (%)	Radiotherapie n=63 n (%)
<b>T-Stadium</b>		
1	21 (52,5)	19 (47,5)
2	39 (60,9)	25 (39,1)
3	30 (73,2)	11 (26,8)
4	16 (69,6)	7 (30,4)
<b>N-Stadium</b>		
0	18 (42,9)	24 (57,1)
1	26 (61,9)	16 (38,1)
2a	6 (54,5)	5 (45,5)
2b	31 (68,9)	14 (31,1)
2c	22 (84,6)	4 (13,4)
3	3 (100)	-
<b>Neuralscheideninfiltration</b>	11 (57,9)	8 (42,1)
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>	22 (81,5)	5 (18,5)
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>	2 (40,0)	3 (60,0)
<b>AJCC</b>		
I+II	5 (31,3)	11 (68,7)
III+IV	101 (67,3)	52 (32,7)
<b>Perinodale Ausbreitung</b>	42 (91,3)	5 (8,7)
<b>Resektionsstatus</b>		
0	52 (49,1)	54 (50,9)
1	26 (86,7)	4 (13,3)
2	7 (100,0)	-
„close margin“	19 (79,2)	5 (20,8)
<b>Tumorrezidivbehandlung</b>	10 (71,4)	4 (28,6)
<b>Ehemalige max. Tumorgröße (median, cm)</b>	3,25	2,7
<b>Ehemalige max. Lymphknotengröße (median, cm)</b>	2,2	1,1

Tab. 7. Tumorcharakteristika RT vs. RCT

#### 4.3.4. Supportivtherapie

Zur Sicherung der Ernährung während der Strahlen- und Chemotherapie wurde bei 115 Patienten (68%) eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG) eingesetzt. Davon erhielten 73,0% (n=84) eine Radiochemotherapie und 27,0% (n=31) eine alleinige Radiotherapie. Die PEG konnte bei 49 Patienten (29,0%) nach durchschnittlich 6,3 Monaten wieder entfernt werden. Insgesamt benötigten 116 Patienten (68,8%) ein Tracheostoma, welches in 39 Fällen (23,1%) nach durchschnittlich 7,2 Monaten wieder entfernt wurde. Die Anzahl der entfernten PEG-Sonden (Tracheostomas) war im Larynx mit 18,2% (5,6%) am niedrigsten, Tabelle 8 weist auf diesen Sachverhalt hin und

veranschaulicht die PEG- und Tracheostoma-Anlagen im Hinblick auf die häufigsten Tumorlokalisationen.

	Oropharynx n (%)	Hypopharynx n (%)	Mundhöhle n (%)	Larynx n (%)
<b>PEG</b>	64 (55,7)	16 (13,9)	19 (16,5)	11 (9,6)
<b>- davon entfernt</b>	27 (42,2)	10 (62,5)	8 (42,1)	2 (18,2)
<b>Tracheostoma</b>	54 (46,6)	14 (12,1)	22 (19,0)	18 (15,5)
<b>- davon entfernt</b>	21 (38,9)	7 (50,0)	10 (45,5)	1 (5,6)

Tab. 8. PEG- und Tracheostomaanlage in Bezug auf Tumorlokalisation

#### 4.4. Tumornachsorge

Die erste Tumornachsorge, zu der 152 Patienten erschienen, konnte nach einer medianen Zeit von 2,7 Monaten nach Beendigung der Radio- bzw. Radiochemotherapie erfolgen. Die Zeitspanne zwischen der ersten und zweiten Nachsorge, die 114 Patienten aufsuchten, betrug daraufhin 8,4 Monate, diejenige zwischen der zweiten und dritten Tumornachsorge 7,7 Monate und schließlich 5,9 Monate zwischen dem dritten und vierten Nachsorgetermin. Zu beiden letzteren erschienen lediglich 58 bzw. 28 Patienten. Das mediane Follow-Up betrug 29,3 Monate.

##### 4.4.1. Radiogene Toxizität

Während den Nachsorgeuntersuchungen wurden die Toxizitäten anhand der CTCAE-Einteilung der Version 4 eingestuft [62].

Nach der Bestrahlung war die Xerostomie eines der Hauptprobleme der Patienten. Etwa die Hälfte der Patienten beklagte anfangs sowohl eine Dysphagie als auch eine Geschmacksstörung, im Laufe der Zeit stellte sich eine deutliche Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik ein. Diese und weitere Details zu allen erfassten Toxizitäten sind in Tabelle 9 dargestellt. Beim Prozentsatz ist zu beachten, dass der Grundwert aus jenen Fällen besteht, zu welchen eine Angabe zu der jeweiligen Toxizität bei der Nachsorgeuntersuchung gemacht wurde.

	<b>Toxizität (Grad nach CTCAE v4.0)</b>	<b>Nachsorge 1</b>	<b>Nachsorge 2</b>	<b>Nachsorge 3</b>	<b>Nachsorge 4</b>
		(~3 Monate post RT)	(~12 Monate post RT)	(~18 Monate post RT)	(~24 Monate post RT)
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<i>Xerostomie</i>	0	31 (24,4)	13 (17,8)	6 (16,2)	6 (28,6)
	1	55 (43,3)	38 (52,1)	20 (54,1)	12 (57,1)
	2	37 (29,1)	21 (28,8)	10 (27,0)	3 (14,3)
	3	4 (3,1)	1 (1,4)	1 (2,7)	-
<i>Dysphagie</i>	0	65 (51,2)	38 (52,8)	20 (55,6)	16 (72,2)
	1	27 (21,3)	16 (22,2)	10 (27,8)	3 (14,3)
	2	21 (16,5)	12 (16,7)	3 (8,3)	2 (9,5)
	3	13 (10,2)	5 (6,9)	3 (8,3)	-
	4	1 (0,8)	1 (1,4)	-	-
<i>Geschmacks- störung</i>	0	67 (52,8)	40 (55,6)	17 (45,9)	11 (52,4)
	1	35 (27,6)	24 (33,3)	18 (48,6)	8 (38,1)
	2	22 (17,3)	7 (9,7)	2 (5,4)	2 (9,5)
	3	3 (2,4)	1 (1,4)	-	-
<i>Trismus</i>	0	144 (89,9)	66 (91,7)	34 (91,9)	20 (95,2)
	1	5 (3,9)	3 (4,2)	1 (2,7)	-
	2	7 (5,5)	3 (4,2)	2 (5,4)	1 (4,8)
	3	1 (0,8)	-	-	-
<i>Mukositis</i>	0	106 (82,8)	60 (83,3)	33 (89,2)	20 (95,2)
	1	12 (9,4)	7 (9,7)	3 (8,1)	-
	2	7 (5,5)	5 (6,9)	1 (2,7)	1 (4,8)
	3	3 (2,3)	-	-	-
<i>Fibrose</i>	0	100 (59,2)	55 (77,5)	22 (59,5)	14 (66,7)
	1	22 (13,0)	13 (18,3)	13 (35,1)	5 (23,8)
	2	2 (1,6)	3 (4,2)	2 (5,4)	1 (4,8)
	3	3 (2,4)	-	-	1 (4,8)
<i>Dermatitis</i>	0	95 (74,2)	56 (77,8)	26 (70,3)	20 (95,2)
	1	26 (20,3)	11 (15,3)	11 (29,7)	1 (4,8)
	2	4 (3,1)	4 (5,6)	-	-
	3	3 (2,3)	1 (1,4)	-	-
<i>Ödem</i>	0	43 (33,9)	23 (31,9)	14 (37,8)	12 (57,1)
	1	48 (37,8)	30 (41,7)	19 (51,4)	7 (33,3)
	2	33 (26,0)	19 (26,4)	4 (10,8)	2 (9,5)
	3	3 (2,4)	-	-	-

**Tab. 9. Nachsorge 1-4: Toxizität**

#### **4.5. Gesamtüberleben (OS)**

Als Stichtag der Datenerhebung zur Tumornachsorge wurde der 31. Januar 2013 gewählt. Bis zu diesem Datum ergab sich für das gesamte Patientenkollektiv eine mediane Nachbeobachtungszeit von 29,3 Monaten (2,2 - 53,6). Insgesamt verstarben nach einer medianen Zeit von 15,7 Monaten (2,2 - 49,0) 24,3% der Patienten (n=41) und weitere zwölf Patienten (7,1%) waren Lost to follow-up. Bei vier Todesfällen war das Sterbedatum nicht bekannt, weshalb für die weiteren

Berechnungen mit der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier bzw. mit der Cox-Regressionsanalyse eine Rechtszensur Typ III durchgeführt wurde, d.h. sie wurden als „lebend“ bezeichnet, um potenzielle Fehler zu vermeiden. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab für das gesamte Patientenkollektiv ein 1-, 2-, 3- und 4-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 90,8%, 79,0%, 71,3% und 66,2%. Werden die HPV-positiven Patienten aus dieser Berechnung ausgeschlossen, so lauten die Prozentwerte 89,2 %, 75,7%, 68,4 und 62,5%.

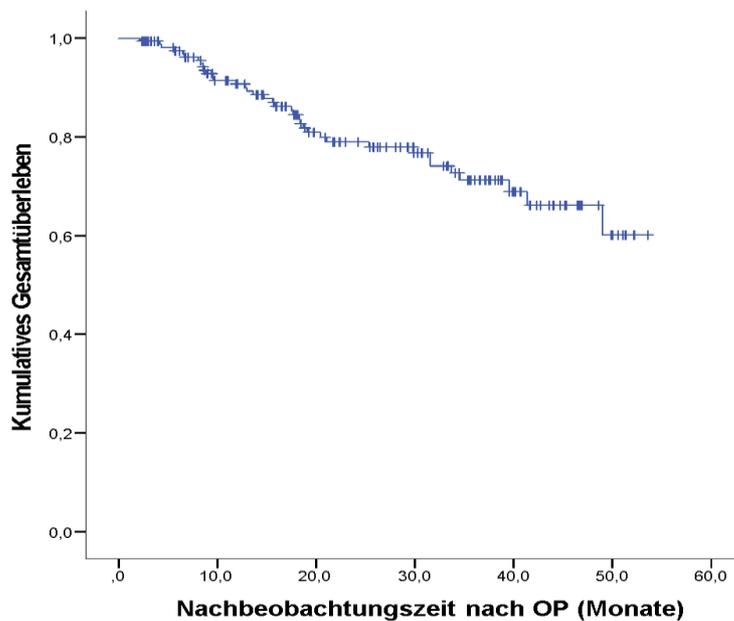


Abb. 1. Kumulatives Gesamtüberleben

Zwischen den Patienten mit einer Tumorerstdiagnose und denjenigen mit einem Rezidivtumor gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Log Rank  $p=0,220$ ).

#### 4.6. Lokoregionäres rezidivfreies Überleben (LRC)

Postoperativ waren nach einem Jahr 97,9% der Patienten lokal und regional rezidivfrei, nach zwei Jahren 94,1% und nach drei Jahren 92,6%. Wenn die Gruppe der HPV-positiven Patienten nicht in die Berechnungen mit einbezogen wurde, lauteten die Angaben für das 1-, 2- und 3-Jahres LRC 97,5%, 93,1% und 91,3%. Ein lokoregionäres Rezidiv trat bei den Patienten ( $n=8$ ) nach einer medianen Zeit von 7,2 Monaten (6,1 - 24,4) auf. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Erstdiagnose des Tumors und der Gruppe mit einem

Tumorrezidiv bestand auch hierbei nicht (Log Rank  $p=0,428$ ). Sechs Patienten, die ein Rezidiv erlitten, verstarben 10,3 Monate (2,9 - 12,1) nach der Erstdiagnose des Rezidivs. Ihr Anteil an den Sterbefällen betrug 14,6%. Ein Lokalrezidiv trat in acht Fällen auf, jeweils zwei befanden sich initial im Stadium pT2 und pT4a, drei im Stadium pT3 und einer in pT4. Sechs dieser Patienten hatten vor der Therapie einen Lymphknotenbefall. Es entwickelte sich ein Lokalrezidiv bei 9,5% ( $n=2$ ) der Hypopharynxkarzinome, bei 5,6% ( $n=1$ ) der Larynxkarzinome und bei 4,4% ( $n=4$ ) der Oropharynxkarzinome.

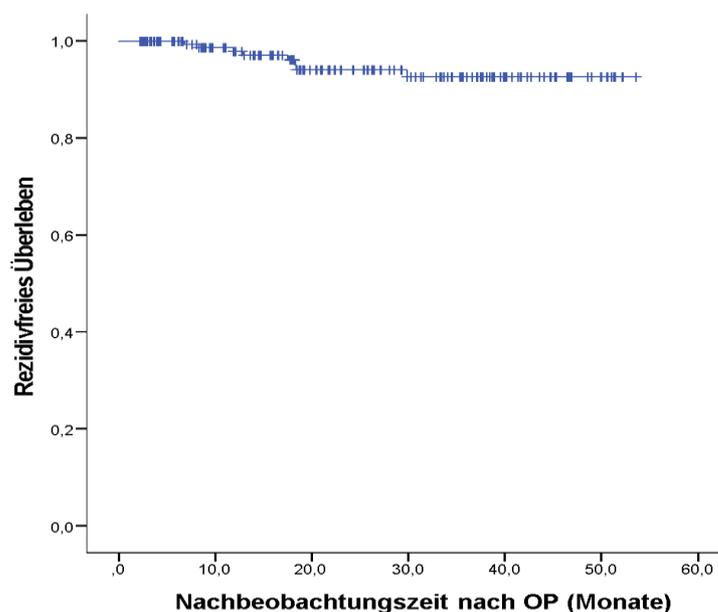


Abb. 2. Lokoregionäres rezidivfreies Überleben

#### 4.7. Metastasenfreies Überleben (MFS)

Eine Fernmetastasierung trat in 8,3% der Fälle ( $n=14$ ) nach einer medianen Zeit von 12,4 Monaten (1,7 - 40,7) auf. Die fernmetastasenfreie Überlebensrate betrug nach 1, 2, 3 und 4 Jahren 98,5%, 92,7%, 89,8% und 81,3% für das gesamte Patientenkollektiv und 98,2%, 91,4%, 88,0% und 78,1% wenn die Gruppe der HPV-positiven Patienten aus den Berechnungen ausgeschlossen wurde. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Erstdiagnose eines Tumors und Tumorrezidiv nach Analyse mit Kaplan-Meier (Log Rank  $p=0,365$ ). Elf Patienten, bei denen eine Fernmetastasierung

diagnostiziert wurde, verstarben im Laufe der Nachbeobachtungszeit und hatten einen Anteil von 26,8% an den Todesfällen.

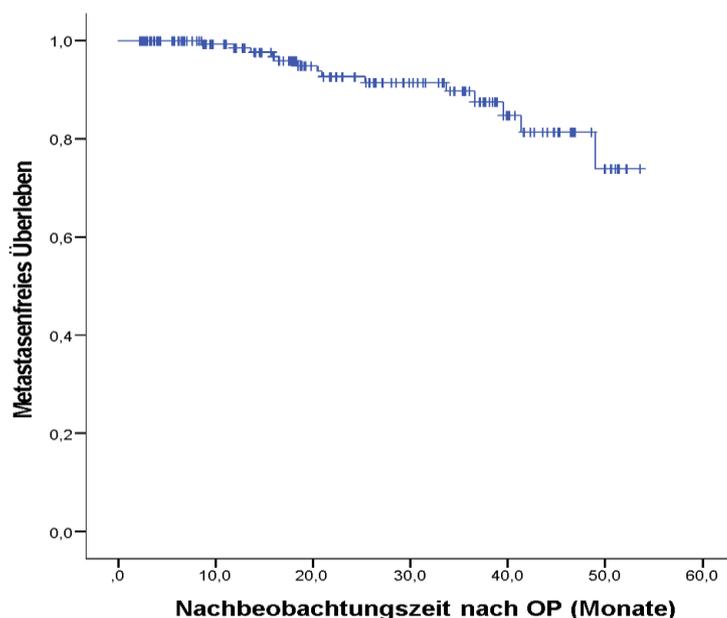


Abb. 3. Metastasenfreies Überleben

Von den insgesamt 14 Fernmetastasierungen traten zwei (14,3%) bei Tumoren im Stadium pT1, fünf (35,7%) im Stadium pT2, sechs (42,9%) in pT3 und eine im Stadium pT4a auf. Es befanden sich drei Patienten (21,4%) im Lymphknotenstadium pN1, sechs (42,9%) in pN2b und fünf (35,7%) im Stadium pN2c. 42,9% (n=6) der Lymphknoten zeigten einen extrakapsulären Befall. Es metastasierten 19,0% der Hypopharynxkarzinome (n=4), 16,7% der Larynxkarzinome (n=3), 6,6% der Oropharynxkarzinome (n=6) und 3,2% der Mundhöhlenkarzinome (n=1).

21,4% (n=3) der metastasierten Primärtumoren waren mäßig und 78,6% (n=11) niedrig differenziert. Zusammenfassend metastasierten die Tumoren zu 35,7% pulmonal, zu 28,6% hepatisch, zu 14,3% pulmonal und mediastinal und zu jeweils 7,1% ossär, pulmonal/cerebral und pulmonal/hepatisch/ossär.

#### 4.8. Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Zusammenfassend wurde das Disease-Free Survival berechnet. Hierin wurden Tod, Fernmetastasierung und Lokalrezidiv berücksichtigt. Es ergaben sich 1-, 2-, 3- und 4- Jahresraten von 89,5%, 76,3%, 67,7% und 61,4%. Wenn die Gruppe der HPV-positiven Patienten aus den Berechnungen ausgeschlossen wurde, so

ergaben sich Raten von 87,8%, 72,7%, 62,5% und 57,1%.

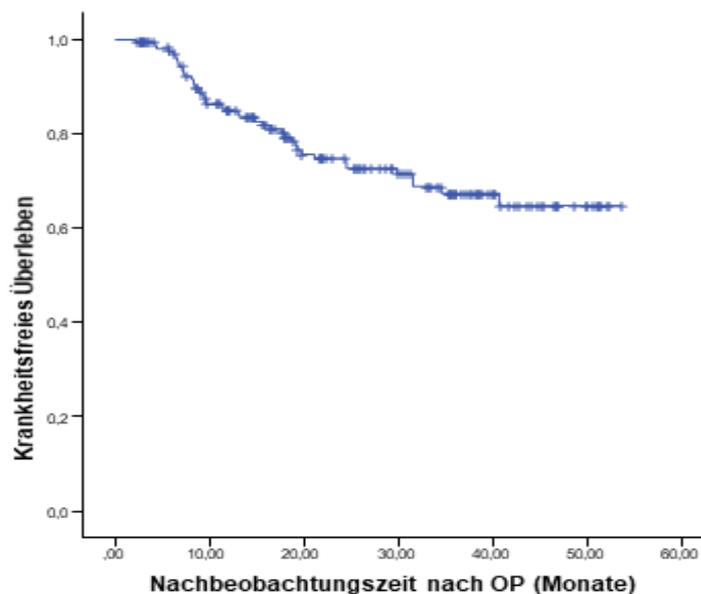


Abb. 4. Krankheitsfreies Überleben

Eine Übersicht der oben genannten statistischen Ergebnisse ist in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt.

	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
<b>OS</b>	90,8	79,0	71,3	66,2
<b>LRC</b>	97,9	94,1	92,6	
<b>MFS</b>	98,5	92,7	89,8	81,3
<b>DFS</b>	89,5	76,3	67,7	61,4

Tab. 10. Zusammenfassung OS, MFS, LRC und DFS (Kaplan-Meier-Schätzer in %)

## 4.9. Untersuchte Einflussgrößen auf Gesamtüberleben, rezidiv- und metastasenfreies Überleben

### 4.9.1. Patientencharakteristika

#### 4.9.1.1. Geschlecht

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab 1-, 2-, 3- und 4-Jahres-Überlebensraten für Frauen (Männer) von 90,2% (90,7%), 87,2% (76,0%), 81,8% (67,6%) und 81,8% (60,9%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied

zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das OS (Log Rank  $p=0,200$ ), auf das MFS (Log Rank  $p=0,388$ ) oder auf die LRC (Log Rank  $p=0,396$ ).

#### **4.9.1.2. Alter**

Um eine statistische Analyse durchführen zu können, wurden die Patienten entlang des Altersmedians (60 Jahre) in zwei Gruppen separiert. Die 1-, 2-, 3- und 4- Jahres-Überlebensraten lagen für die Gruppe bis einschließlich 60 Jahren bei 89,7%, 76,2%, 65,8% und 61,1% und für die Gruppe der Über-60-Jährigen bei 91,8%, 82,0%, 76,9% und 71,4%.

Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich OS (Log Rank  $p=0,751$ ), MFS (Log Rank  $p=0,159$ ) und LRC (Log Rank  $p=0,353$ ).

#### **4.9.1.3. Karnofsky Performance Status**

Die Patienten wurden zum Vergleich in zwei Gruppen separiert, in die Gruppe mit einem KPS von 60-70% ( $n=34/20,1\%$ ) sowie in die Gruppe mit einem KPS von 80-100% ( $n=96/56,8\%$ ). Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren lagen für die erste (zweite) Gruppe bei 90,2% (92,9%), 69,6% (79,8%) und 61,9% (71,0%). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im OS (Log Rank  $p=0,115$ ), im MFS (Log Rank  $p=0,364$ ) und in der LRC (Log Rank  $p=0,126$ ).

### **4.9.2. Risikofaktoren**

#### **4.9.2.1. Zigarettenkonsum**

Von den 105 Rauchern verstarben insgesamt 27 (25,7%) nach einer medianen Zeit von 14,8 Monaten. Es wurden neun Fernmetastasen und sechs lokoregionäre Rezidive nach einer medianen Zeit von 16,5 bzw. 7,7 Monaten festgestellt. Von 25 Nichtrauchern lebten am Ende der Datenerhebung noch 23. Zwei Todesfälle ereigneten sich nach einer medianen Zeit von 26,6 Monaten. In dieser Gruppe kam es weder zu einer Fernmetastasierung noch zur Ausbildung von lokoregionären Rezidiven.

Das Gesamtüberleben der beiden Gruppen unterschied sich sowohl in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Log Rank  $p=0,015$ ) als auch in der Cox-Regressionsanalyse ( $p=0,028$ ) signifikant. Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen in Hinsicht auf das metastasenfreie Überleben (Log Rank  $p=0,027$ ), der in der Cox-Regressionsanalyse bestätigt wurde ( $p=0,006$ ).

Bezüglich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Log Rank  $p=0,149$ ).

Nach 1, 2, 3 Jahren lebten noch 100% (89,0%), 95,2% (76,5%) und 89,6% (69,5%) der Nichtraucher (Raucher). In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem Wert an Pack Years von über oder unter dem medianen Wert von 30 (Log Rank  $p=0,424$ ).

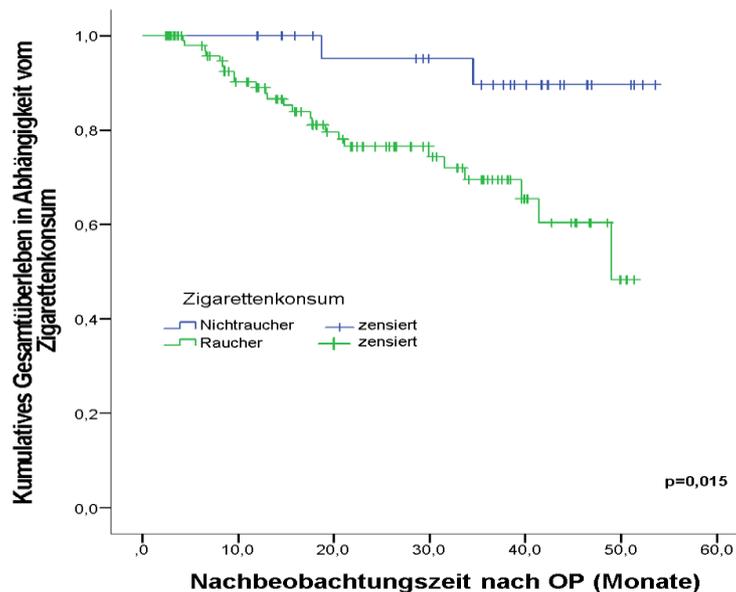


Abb. 5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum

#### 4.9.2.2. Alkoholkonsum

Von den 70 regelmäßigen Alkoholkonsumenten verstarben insgesamt 19 Patienten nach median 13,0 Monaten. Es kam zu vier Lokalrezidiven und zwei Fernmetastasierungen. Innerhalb der Gruppe der 58 Nicht-Alkoholkonsumenten verstarben zehn Patienten nach einer medianen Zeit von 27,1 Monaten, sieben zeigten Fernmetastasen, bei zwei Patienten wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten betragen für die (Nicht-) Alkoholkonsumenten 86,8% (95,2%), 67,5% (90,8%) und 59,3% (85,0%). Das OS in der Gruppe der Alkoholkonsumenten war signifikant niedriger als in der Gruppe der Nicht-Alkoholkonsumenten (Kaplan-Meier: Log Rank  $p=0,006$ , Cox-Regression:  $p=0,007$ ). Dagegen war der Unterschied zwischen den Gruppen weder in Hinsicht auf das MFS (Log Rank  $p=0,667$ ) noch auf die LRC (Log Rank  $p=0,327$ ) signifikant.

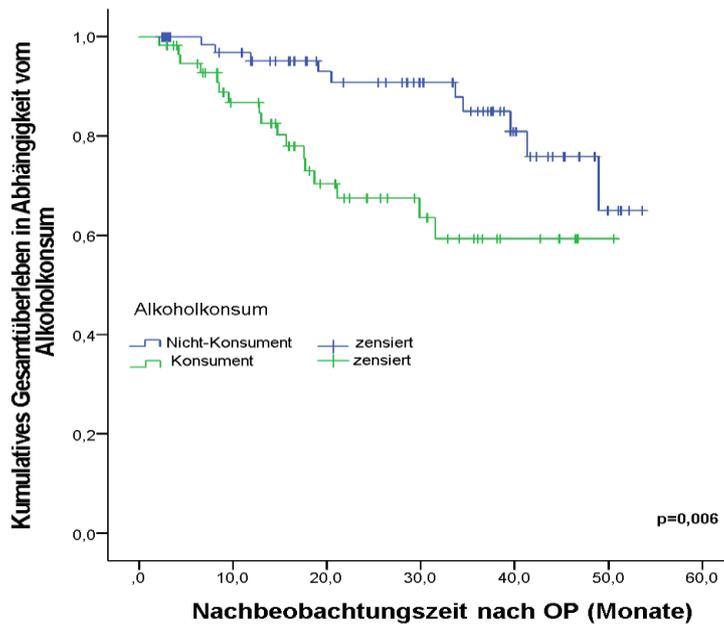


Abb. 6. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum

#### 4.9.2.3. Kombiniertes Konsum von Alkohol und Zigaretten

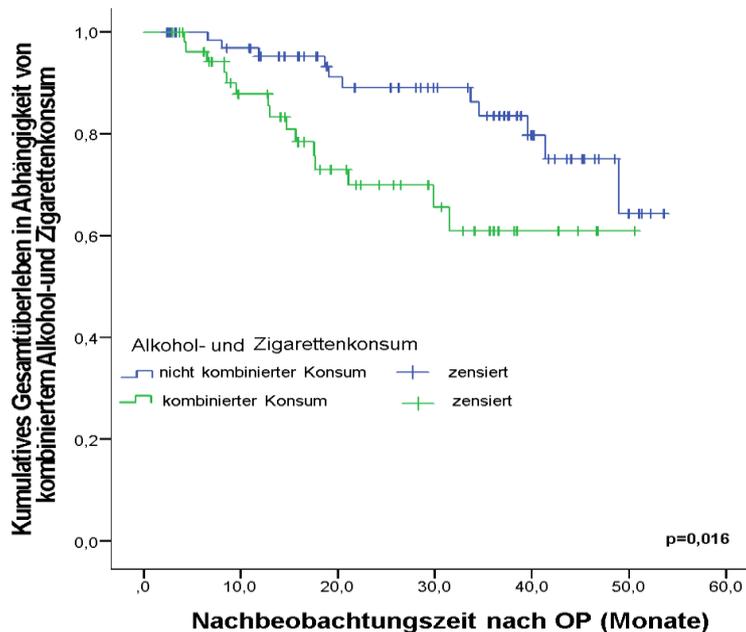


Abb. 7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von kombiniertem Zigaretten- und Alkoholkonsum

In der Patientengruppe mit kombiniertem Zigaretten- und Alkoholkonsum zeigte sich im Vergleich mit der übrigen Patientengruppe ein signifikante Verschlechterung im Gesamtüberleben (Log Rank  $p=0,016$ ). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten bei Nicht-Kombination betrug 95,3%, 89,1% und 83,6% gegenüber 87,9%, 70,0% und 60,9% in der Gruppe der Patienten, die

einen kombinierten Konsumangaben. Weder im MFS noch in der LRC ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

#### 4.9.2.4. Infektion mit dem Humanen Papillomavirus

Die Daten für die nachfolgenden Berechnungen lagen zum Abschluss der Datenerhebung von 44 Patienten vor.

Von den positiv getesteten Patienten (n=24) verstarben zwei nach einer medianen Zeit von 31,5 Monaten. Es traten weder lokoregionäre Rezidive noch Fernmetastasierungen auf. Innerhalb der Gruppe der negativ getesteten Patienten (n=20) verstarben vier Patienten nach median 9,1 Monaten, nach 6,1 Monaten zeigte sich bei einem Patienten ein lokales Rezidiv und nach 6,4 Monaten wurde bei einem Patienten eine Fernmetastasierung festgestellt.

Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in der HPV-positiven Gruppe 88,9%, in der HPV-negativen Gruppe 69,3%. Die univariate Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte einen signifikanten Vorteil des HPV-positiven Kollektivs (Log Rank  $p=0,035$ ), welcher sich in der Cox-Regressionsanalyse bestätigte ( $p=0,038$ ).

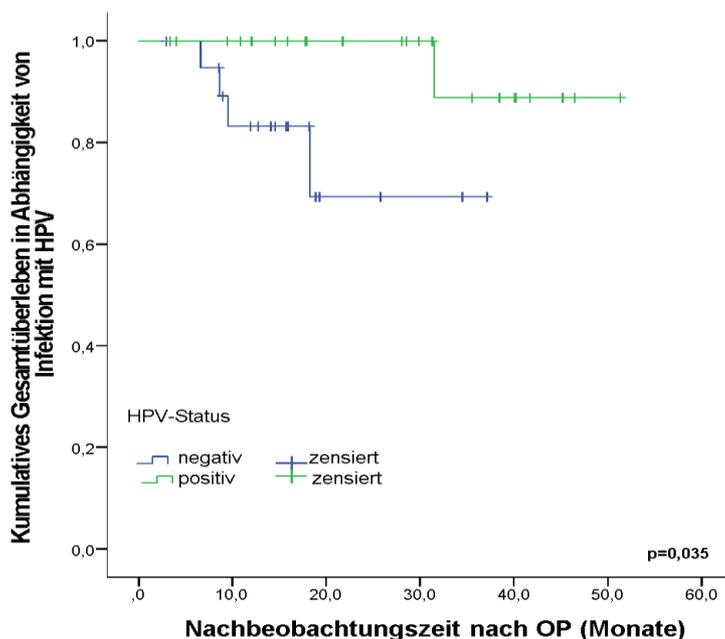


Abb. 8. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HPV-Status

### **4.9.3. Tumorcharakteristika**

#### **4.9.3.1. Lokalisation**

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Hypopharynx-Karzinomen verstarben 38,1% und somit die meisten innerhalb der Entität. Die kürzeste Zeit bis zur Ausprägung einer Fernmetastasierung oder eines lokoregionären Rezidivs verging bei Patienten, welche an einem Larynx-Karzinom erkrankt waren. Dennoch wies diese Gruppe die höchsten Werte für das OS, das MFS und die LRC auf, die niedrigsten hatten Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle. Der Vergleich hinsichtlich OS, LRC und MFS erfolgte, indem jeweils eine Lokalisation den restlichen Lokalisationen gegenübergestellt wurde. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lokalisationen.

#### **4.9.3.2. Tumorausdehnung pT**

Um einen Vergleich vornehmen zu können, erfolgte die Aufteilung der Patienten entsprechend der Tumorstadien in die Gruppen pT1/2 und in pT3/4. In der pT1/T2-Gruppe verstarben 22 Patienten (21,2%), sieben entwickelten Fernmetastasen und zwei zeigten ein lokoregionäres Rezidiv. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten betrugen 93,7%, 83,4% und 73,8%.

Innerhalb der Gruppe der pT3/4-Tumoren verstarben insgesamt 19 Patienten (29,2%), es kam ebenso zu sieben Fernmetastasen und zu sechs lokalen Rezidiven. Nach einem Jahr (2, 3 Jahren) lebten in dieser Gruppe noch 85,4% (70,5%, 66,1%) der Patienten. In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS (Log Rank  $p=0,072$ ), des MFS (Log Rank  $p=0,898$ ) und der LRC (Log Rank  $p=0,89$ ).

Zusätzlich wurden die Stadien pT1 bzw. pT4 jeweils mit den restlichen drei Stadien verglichen. Der Unterschied im Gesamtüberleben in den Gruppen pT4 und pT1/2/3 (bzw. pT1 und pT2/3/4) war in der Kaplan-Meier-Analyse mit  $p=0,512$  (bzw.  $p=0,371$ ) nicht signifikant.

#### **4.9.3.3. Lymphknotenbefall pN**

Der Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne regionäre Lymphknotenmetastasen erbrachte keinen signifikanten Unterschied (Log Rank  $p=0,093$ ) im Gesamtüberleben.

Ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte hingegen die Aufteilung der Gruppen in pN0/1 und N2/3 und die erneute Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Hierin zeigte sich, dass Patienten der Gruppe mit pN0/1 ein signifikant besseres Gesamtüberleben als jene mit pN2 oder 3 (Log Rank  $p=0,038$ ) aufwiesen. Dies wurde durch die Cox-Regressionsanalyse bestätigt ( $p=0,042$ ). Der Unterschied war für das MFS (Log Rank  $p=0,320$ ) und die LRC (Log Rank  $p=0,638$ ) nicht signifikant.

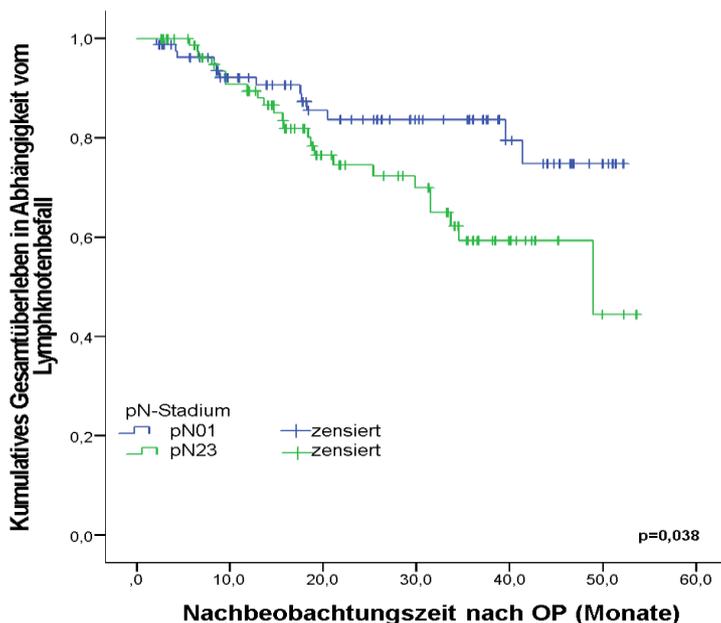


Abb. 9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

#### 4.9.3.4. Anzahl der befallenen Lymphknoten

Die durchschnittliche Anzahl der befallenen Lymphknoten lag bei  $n=2,43$ , weshalb die Patienten in die Gruppe mit bis einschließlich zwei befallenen Lymphknoten und in diejenige mit mehr als zwei befallenen Lymphknoten getrennt wurden. Nach einem Jahr lebten 92,5% (87,0%) der ersten (zweiten) Gruppe, nach zwei Jahren waren dies noch 82,8% (70,6%), nach drei Jahren 78,5% (56,5%) und nach vier Jahren waren noch 71,2% (56,5%) der Patienten am Leben.

In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im OS (Log Rank  $p=0,028$ , und im MFS (Log Rank  $p=0,017$ ), welche gleichermaßen in der multivariaten Analyse

signifikant blieben (OS:  $p=0,035$  und MFS:  $p=0,025$ ). Ein signifikanter Unterschied im LRC lag nicht vor (Log Rank  $p=0,614$ ).

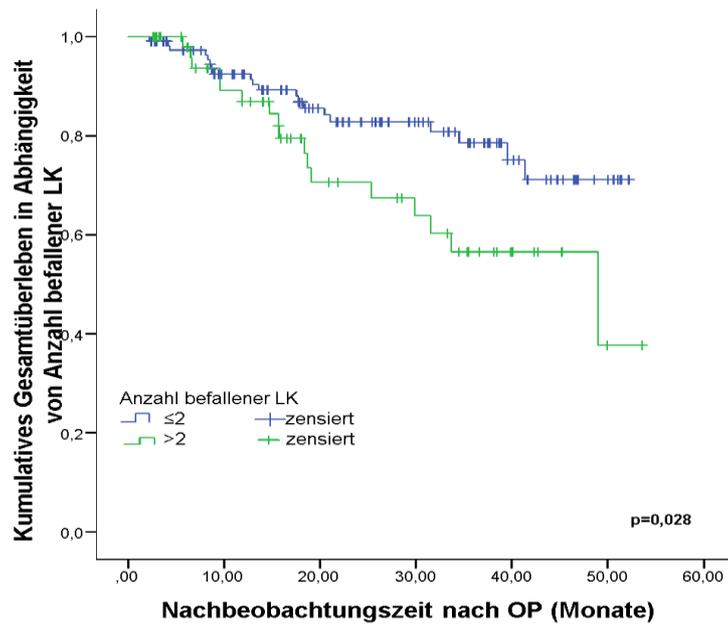


Abb. 10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten

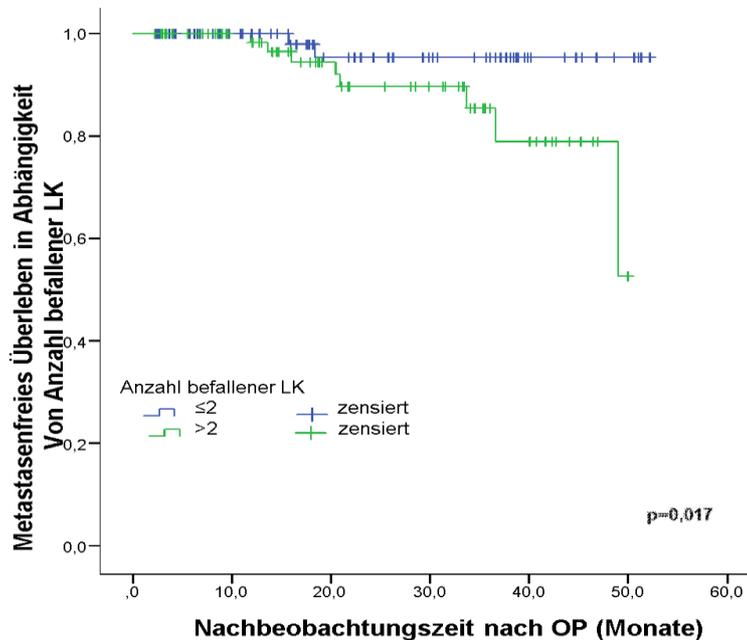


Abb. 11. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten

#### 4.9.3.5. Lymphknotengröße

Die Patienten wurden entlang der medianen Lymphknotengröße von 2,0 cm in zwei Gruppen aufgeteilt. In der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich ein signifikanter Vorteil im MFS der Patienten mit einer Lymphknotengröße von unter 2,0 cm (Log Rank  $p=0,040$ ) und wurde in der Regressionsanalyse nach Cox validiert ( $p=0,034$ ). Das Gesamtüberleben (Log Rank  $p=0,286$ ,) und das rezidivfreie Überleben (Log Rank  $p=0,422$ ) unterschieden sich nicht signifikant.

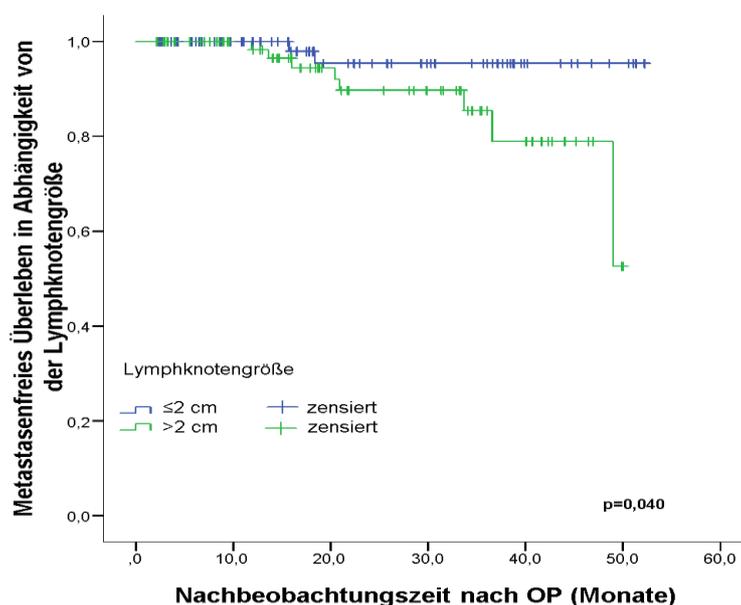


Abb. 12. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lymphknotengröße

#### 4.9.3.6. Perinodale Lymphknotenbeteiligung

Die Patienten mit einem Lymphknotenbefall wurden zudem in die Gruppen mit oder ohne perinodale Lymphknotenbeteiligung (ECE) eingeteilt. Die 1-, 2-, und 3-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit (ohne) perinodaler Tumorausbreitung lagen bei 85,4% (92,7%), 61,9% (84,1%) und 49,5% (77,6%). Sowohl in der univariaten Überlebensanalyse (Log Rank  $p=0,005$ ) als auch in der Cox-Regressionsanalyse ( $p=0,007$ ) unterschied sich das Gesamtüberleben signifikant zu Gunsten jener Patienten, deren Lymphknoten keine extrakapsuläre Ausbreitung zeigten.

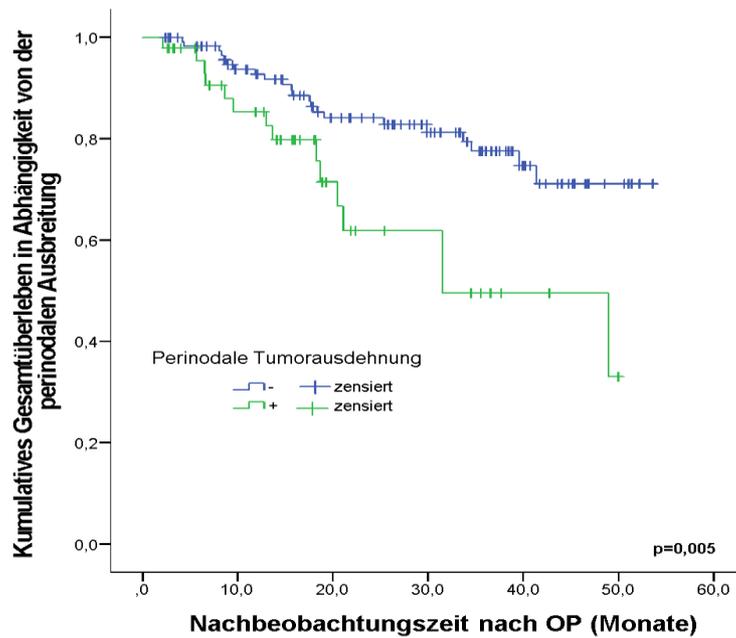


Abb. 13. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der perinodalen Tumorausbreitung

Auch in Hinblick auf das metastasenfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Log Rank  $p=0,026$ ), welcher in der Cox-Regressionsanalyse ( $p=0,035$ ) bestätigt wurde. Nach zwei Jahren waren 83,8% (95,2%) der Patienten mit (ohne) perinodaler Tumorausbreitung metastasenfrei. Die LRC (Log Rank  $p=0,703$ ) unterschied sich zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant.

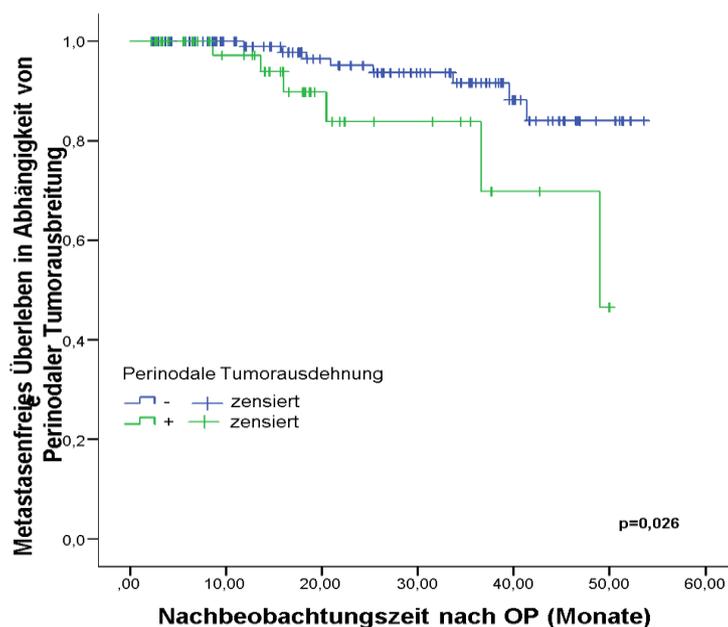


Abb. 14. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der perinodalen Tumorausbreitung

#### 4.9.3.7. Lymphangiosis carcinomatosa

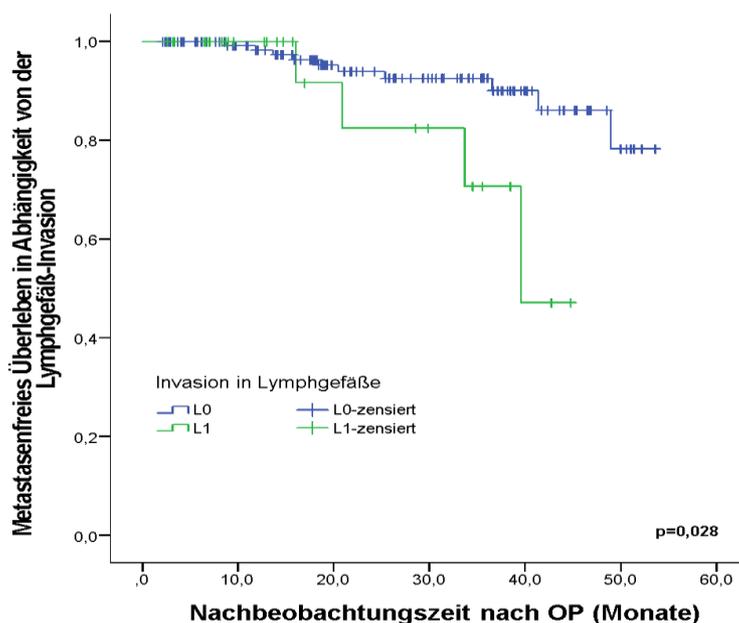


Abb. 15. Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis carcinomatosa

Die 1-, 2-, 3- und 4- Jahres-Überlebensraten lagen in der Gruppe mit Lymphgefäßbeteiligung bei 86,6%, 75,4%, 64,6% und 43,1%. In der Gruppe, die keine Invasion der Lymphgefäße aufzuweisen hatte, betragen diese Werte 91,5%, 79,8%, 72,5% und 69,4%. In der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich OS (Log Rank  $p=0,212$ ) und LRC (Log Rank  $p=0,992$ ), allerdings war der Unterschied im MFS sowohl in der univariaten (Log Rank  $p=0,028$ ) als auch in der multivariaten Analyse nach Cox ( $p=0,039$ ) statistisch signifikant.

#### 4.9.3.7. AJCC-Stadium

Die Patienten wurden im Vergleich der Stadien AJCC I-III und IV untersucht. In der Gruppe der Stadien I-III verstarben 13 Patienten nach median 15,2 Monaten. In der Gruppe der Patienten mit einem AJCC von IV waren dies 28 Patienten nach median 15,7 Monaten.

Die 1-, 2-, 3- und 4- Jahres-Überlebensraten lagen bei 92,9% (89,6%), 82,5% (76,5%), 82,5% (62,1%) und 72,7% (62,1%). Der Unterschied ist jedoch nach Kaplan-Meier statistisch nicht signifikant (Log Rank  $p=0,121$ ).

Auch im MFS ( $p=0,320$ ) und in der LRC ( $p=0,827$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz.

#### **4.9.3.8. Grading**

Um eine Analyse hinsichtlich der Endpunkte OS, MFS und LRC durchzuführen, wurden die Patienten anhand ihres histopathologischen Gradings in die Gruppen der gut bis mäßig differenzierten (G1,2) und der niedrig bis nicht differenzierten (G3) Tumore eingeteilt, wobei die Mehrzahl der Patienten mit einer Anzahl von  $n=76$  bzw.  $n=87$  den Gradingstadien 2 bzw. 3 zugehörig waren. In der Subgruppe der Patienten mit gut bis mäßig differenzierten Karzinome lebten nach einem Jahr (2, 3 Jahren) 85,9% (76,2%, 70,0%) der Patienten, in der Gruppe der niedrig bis schlecht differenzierten waren dies 95,0% (81,4%, 72,3%).

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab keine signifikanten Ergebnisse für den Vergleich der zwei Gruppen hinsichtlich OS (Log Rank  $p=0,686$ ), des MFS (Log Rank  $p=0,163$ ) und der LRC (Log Rank  $p=0,510$ ).

#### **4.9.4. Therapie**

##### **4.9.4.1. Residualstatus**

Die größte Gruppe hinsichtlich des postoperativen Resektionsstatus bildeten die Patienten ohne Residualtumor ( $n=106$ ). Diese wurden zunächst den übrigen Patienten (R1, R2 und close margin) gegenübergestellt. Es ergaben sich 1-, 2-, und 3-Jahresüberlebensraten für Patienten ohne Residualtumor (R1/2 und close margin) von 92,6% (87,9%), 80,9% (76,1%) und 72,5% (69,3%). Hinsichtlich der drei Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (OS:  $p=0,356$ ; MFS:  $p=0,489$ ; LRC:  $p=0,073$ ).

Ein direkter Vergleich zwischen den Patienten ohne Residualtumor gegenüber den Patienten mit einem mikroskopischen Residualtumor (R1,  $n=30$ ) oder einem makroskopischen Residualtumor (R2,  $n=7$ ) ergab ebenfalls keine Signifikanz hinsichtlich des OS, des MFS oder der LRC.

Zuletzt wurde die Überlebensanalyse zum Vergleich der Gruppen R0 und den Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von  $<5\text{mm}$  durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS (Log Rank  $p=0,271$ ) und im MFS (Log Rank  $p=0,433$ ). Der Vergleich der lokoregionären Kontrolle ergab in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikantes Ergebnis zum Vorteil von Patienten

mit R0-resizierten Tumoren (Log Rank  $p=0,032$ ), welches in der Cox-Regressionsanalyse knapp nicht signifikant blieb ( $p=0,052$ ).

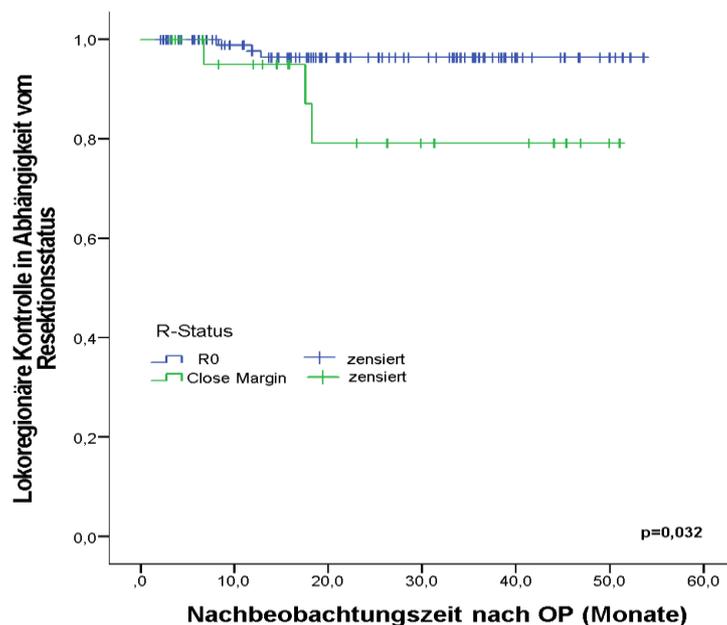


Abb. 16. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (R0 vs. „close margin“)

#### 4.9.4.2. Zeitfaktoren

##### Zeit zwischen Operation und Beginn der Radiotherapie

Patienten, deren Radio(-chemo)therapie bis einschließlich 42 Tage nach der operativen Versorgung begann ( $n=94$ ), hatten nach 1-, 2-, 3- und 4-Jahren eine Überlebensrate von 90,8%, 83,8%, 75,8% und 72,2%.

Bei den Patienten, bei welchen eine längere Zeit verging ( $n=75$ ), waren dies 90,5%, 71,9%, 64,5% und 57,3%. Die LRC der beiden Gruppen zeigte im Vergleich einen signifikanten Unterschied in der univariaten Analyse (Log Rank  $p=0,049$ ), dieser konnte jedoch in der multivariaten Analyse nach Cox ( $p=0,071$ ) nicht validiert werden. Das OS (Log Rank  $p=0,306$ ) und das MFS (Log Rank  $p=0,368$ ) zeigten keine signifikanten Unterschiede in den zwei Gruppen.

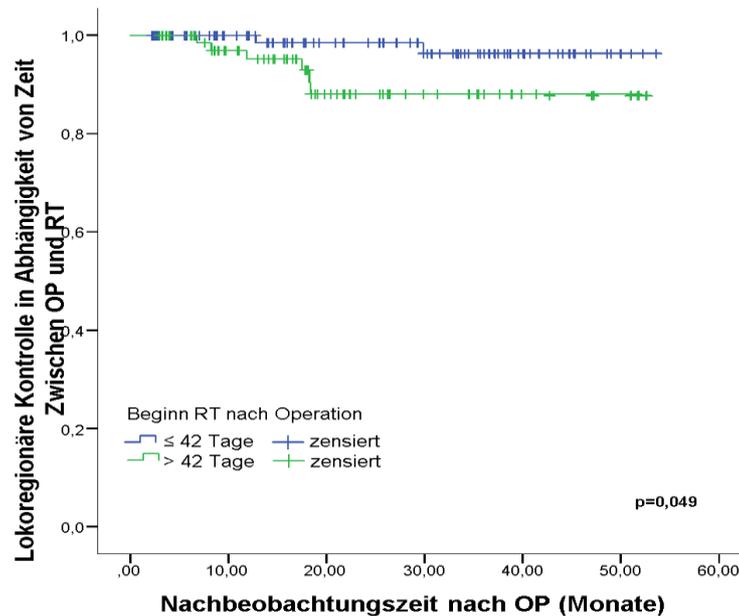


Abb. 17. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen der Operation und dem Radiotherapiebeginn

### Gesamtdauer der Therapie

Um den Einfluss der Therapiedauer näher betrachten zu können, wurden die Patienten aufgeteilt in jene, deren Behandlung innerhalb von 13 Wochen beendet war (n=119) und in jene, deren Gesamttherapiedauer über 13 Wochen betrug (n=50).

In der ersten Gruppe verstarben 19,3% (n=23) der Patienten, 7,6% (n=9) entwickelten Fernmetastasen und 1,7% (n=2) Lokalrezidive. In der zweiten Gruppe verstarben 36% (n=18) der Patienten, bei 10% (n=5) wurden Fernmetastasen und bei 12% (n=6) wurden Lokalrezidive diagnostiziert.

In der ersten (zweiten) Gruppe lebten nach einem Jahr 91,7% (88,3%), nach zwei Jahren 84,9% (63,7%), nach drei Jahren 78,0% (53,4%) und nach vier Jahren 74,9% (44,5%) der Patienten.

In der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigten sich sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Log Rank  $p=0,020$ ) als auch hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle (Log Rank  $p=0,002$ ) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese wurden in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigt ( $p=0,027$  für das OS bzw.  $p=0,005$  für die LRC). Bezüglich des metastasenfremen Überlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Log Rank  $p=0,336$ ).

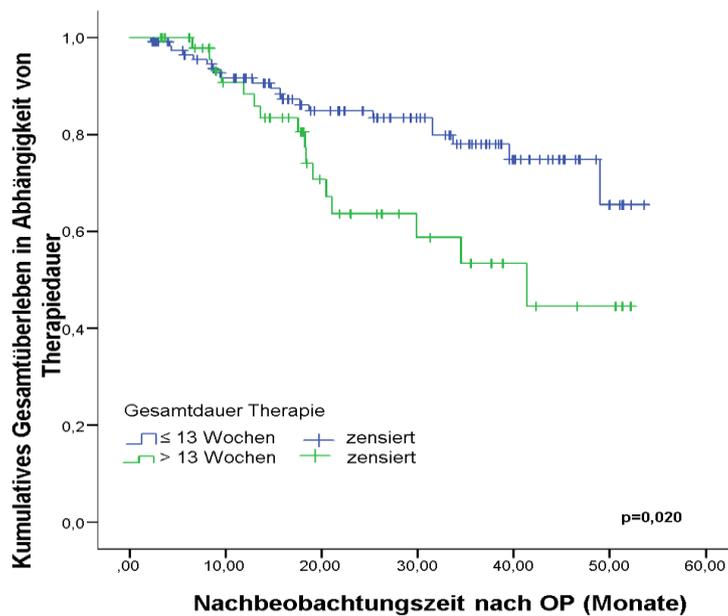


Abb. 18. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdauer der Therapie

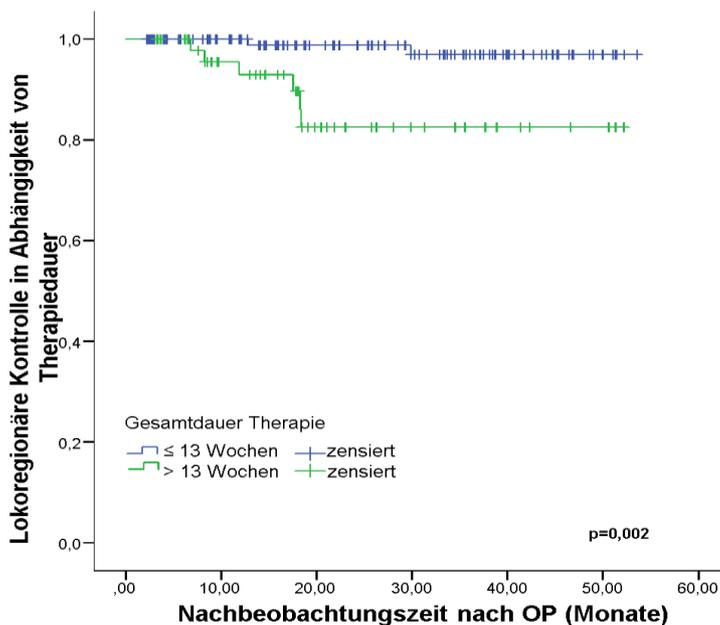


Abb. 19. Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der Gesamtdauer der Therapie

#### 4.9.4.3. Simultane Chemotherapie

Nach 1, 2, und 3 Jahren lebten in der Gruppe ohne (mit) simultane Chemotherapie 96,4% (87,6%), 87,7% (74,0%) und 81,2% (65,0%) der Patienten. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei

Behandlungsmodalitäten (Log Rank  $p=0,021$ ) und wurde mit der Cox-Regressionsanalyse validiert ( $p=0,026$ ).

Das MFS (Log Rank  $p=0,537$ ) und die LRC (Log Rank  $p=0,346$ ) zeigten hingegen keinen signifikanten Unterschied. Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen der kombinierten Gabe von Cisplatin und 5-Fluoruracil und den übrigen verabreichten Chemotherapeutika lieferte keinen signifikanten Unterschied in den drei Endpunkten.

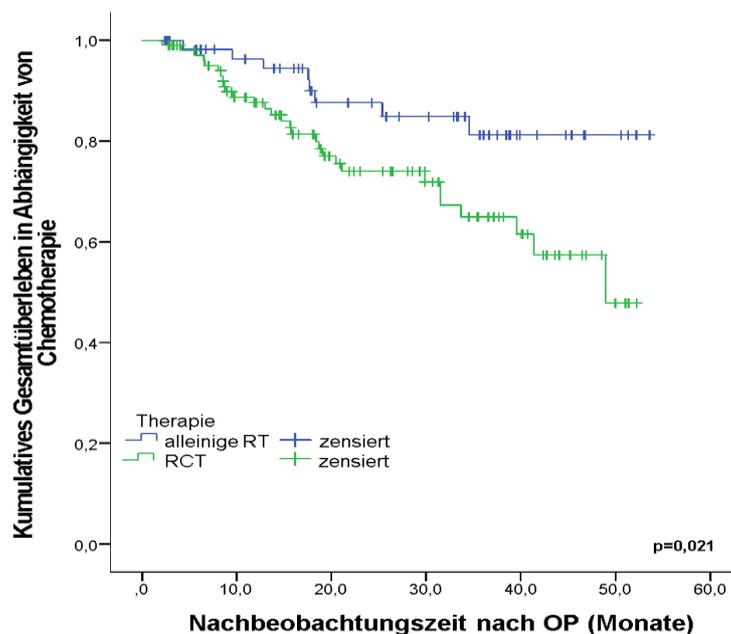


Abb. 20. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Chemotherapie (RCT vs. RT)

Hinsichtlich der Ausprägung der höhergradigen Toxizitäten bestanden zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier. Hierzu wurden die Toxizitätsgrade 0 und 1 und die Grade über 2 jeder Toxizität und jeder Nachsorgeuntersuchung verglichen.

Die Verteilung der höhergradigen Toxizitäten zwischen den beiden Therapiemodalitäten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

<i>Toxizität</i> (Grad nach CTCAE v4.0)	<i>Nachsorge 1</i>		<i>Nachsorge 2</i>		<i>Nachsorge 3</i>	
	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>	
	RT	RCT	RT	RCT	RT	RCT
<i>Xerostomie</i> Grad 2-3	15 (11,8)	26 (20,5)	12 (16,4)	10 (13,7)	6 (16,2)	5 (13,5)
<i>Dysphagie</i> Grad 2-4	13 (10,2)	22 (17,3)	8 (11,1)	10 (13,9)	1 (2,8)	5 (13,9)
<i>Geschmacksstörung</i> Grad 2-3	10 (7,9)	15 (11,8)	3 (4,2)	5 (6,9)	1 (2,7)	1 (2,7)
<i>Trismus</i> Grad 2-3	4 (2,5)	4 (2,5)	0	3 (4,2)	0	2 (5,4)
<i>Mukositis</i> Grad 2-3	6 (4,7)	4 (3,1)	2 (2,8)	3 (4,2)	0	1 (2,8)
<i>Fibrose</i> Grad 2-3	0	5 (3,9)	1 (1,4)	2 (2,8)	1 (2,7)	1 (2,7)
<i>Dermatitis</i> Grad 2-3	1 (0,8)	6 (4,7)	2 (2,8)	3 (4,2)	--	
<i>Ödem</i> Grad 2-3	16 (12,6)	20 (15,7)	11 (15,3)	8 (11,1)	1 (2,7)	3 (8,1)

Tab. 11. Nachsorge 1-3: Hochgradige Toxizität: RT vs. RCT (1. Nachsorge: 3 Monate post RCT; 2. Nachsorge 12 Monate post-RCT; 3. Nachsorge: 18 Monate post-RCT)

## PET-CT

Die Erstellung eines Bestrahlungskonzeptes mithilfe eines PET-CTs verbesserte in diesem Patientenkollektiv weder das Gesamtüberleben der Patienten (Log Rank  $p=0,528$ ), noch das MFS (Log Rank  $p=0,306$ ) oder die lokoregionäre Kontrolle (Log Rank  $p=0,075$ ).

## PEG-Sondenernährung

73,2% ( $n=30$ ) der verstorbenen Patienten wurden während ihrer Therapie mit einer perkutanen Gastrostomiesonde zur Erhaltung der enteralen Ernährung versorgt. In der univariaten Analyse nach Kaplan-Meier ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Gruppen mit/ohne PEG allerdings kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,118$ ).

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die retrospektive Untersuchung der Daten von 169 Patienten, die im Zeitraum von Juni 2008 bis Mai 2012 mit der Diagnose eines neu diagnostizierten oder rezidierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereiches in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilian-Universität eine adjuvante alleinige Radiotherapie (n=63) oder eine simultane Radiochemotherapie (n=106) erhielten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung mit Studien verglichen, die bis zum Jahr der Fertigstellung (2015) der vorliegenden Arbeit bereits publiziert waren.

### **5.1. Patientencharakteristika**

#### **5.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung**

Die vom Robert-Koch-Institut (RKI) im Jahr 2013 ermittelten Altersangaben für Patienten mit der Diagnose eines Kopf-Hals-Karzinoms lagen bei 66 Jahren für Frauen und bei 63 Jahren für Männer. Die Patientinnen unseres Kollektivs waren somit um vier Jahre, die Patienten um drei Jahre jünger als jene der RKI-Datenbank. Unser Patientenkollektiv bestand zu 69,8% aus Männern und zu 30,2% aus Frauen.

Laut RKI erkrankten im Jahr 2013 deutschlandweit 16.330 Bürger an einem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches, darunter waren 74,2% Männer und 25,8% Frauen [1]. Ähnliche Werte liefert GLOBOCAN für die weltweite Geschlechterverteilung der Betroffenen im Jahr 2012. Demnach waren 75,5% der weltweit erkrankten Individuen männlichen Geschlechts, 24,5% waren weiblich. [2] Folglich war in unserem Patientenkollektiv der Anteil an erkrankten Männern niedriger und derjenige der Frauen geringfügig höher war als in den oben genannten Datenbanken.

#### **5.1.2. Risikofaktoren**

##### **5.1.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum**

Die Angaben zu Alkohol- und Tabakkonsum wurden in n=128/169 und n=130/169 Fällen anamnestisch erhoben. Die gesellschaftlich stetig sinkende Akzeptanz dieses Suchtverhaltens könnte dazu geführt haben, dass das mit dem

Konsumverhalten und insbesondere mit der Konsummenge einhergehende Risiko in dieser retrospektiven Auswertung aufgrund von falschen Patientenangaben unterschätzt wurde. Es wurde lediglich das Rauchverhalten, die Dauer des Nikotinabusus und der Alkoholkonsum erhoben. Es wurde nicht erfasst, ob dem Konsum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch nachgegangen wurde oder ob bereits eine Karenz vorlag. In unseren Ergebnissen ist erkennbar, dass der Anteil rauchender männlicher Patienten, auch hinsichtlich Menge und Dauer der Konsums, größer ist, als jener der weiblichen.

Nahezu alle Alkoholkonsumenten (96,5%) gaben auch einen Tabakkonsum an. In der Fall-Kontroll-Studie von Blot et al. aus dem Jahr 1988 ergaben sich hierfür vergleichbare Werte: 95% (94%) der alkoholtrinkenden Männer (Frauen) rauchten. Allerdings tranken in der Studie von Blot et al. 95% (91%) der rauchenden Männer (Frauen), im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte lediglich knapp über die Hälfte der Raucher (54,5%) auch einen Alkoholkonsum. [6]

Die höchste Anzahl an Pack Years hatten Patienten mit Karzinomen des Larynx, gefolgt von Karzinomen des Hypopharynx. Unter den Patienten mit einem Larynxkarzinom befanden sich 50% regelmäßige Alkoholkonsumenten, unter denjenigen mit einem Karzinom der Mundhöhle waren dies 38,7%. In einer Fall-Kontroll-Studie von Applebaum et al. wurde das Rauchen als der potenteste Risikofaktor für das Larynxkarzinom und der Alkoholkonsum für das Karzinom der Mundhöhle aufgezeigt [63]. In unseren Auswertungen ist eine Tendenz zu vermehrtem Tabakkonsum in der Gruppe der Larynxkarzinome und ein häufiger Alkoholkonsum in der Gruppe der Mundhöhlenkarzinome zu erkennen, wobei auch dabei die Patienten mit Larynxkarzinomen einen höheren Alkoholkonsum aufwiesen.

#### **5.1.2.2. Infektion mit dem humanen Papillomavirus**

Die immunhistochemische Untersuchung auf das Vorhandensein des Proteinmarkers p16 wird in dieser Arbeit mit HPV-Positivität gleichgesetzt, da dies auch der aktuellen klinischen Praxis entspricht. Diese erfolgte bei lediglich 44 Patienten, 24 erwiesen sich als HPV-positiv. Hiervon waren 37,5% weiblich und 62,5% männlich. Diese Geschlechterverteilung weicht von bisher publizierten Studien ab. So wird diese in einer retrospektiven Studie von Gillison

et al. auf 79% für Männer und auf 21% für Frauen angegeben [59]. In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie von D'Souza et al. sind dies 86% bzw. 14% [64]. Der Anteil der Frauen ist in diesen Publikationen geringer als in unserer retrospektiven Auswertung.

Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die Patientinnen unseres Kollektivs seltener die Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum aufzeigten und deshalb auf der Suche nach einem Karzinogen die immunhistochemische Untersuchung auf p16 durchgeführt wurde. Darüber hinaus ist die Fallzahl der untersuchten Individuen mit n=44/169 Patienten sehr gering, was die Interpretation erschwert.

Das mediane Alter der HPV-positiven Patienten betrug 62 Jahre mit einer Spannweite von 20 bis 77 Jahren. In einer prospektiven Studie von Smith et al. mit 202 Patienten ergab sich ein erhöhtes Risiko einer HPV-Infektion für Individuen bis einschließlich 55 Jahre [65]. Auch in einer Arbeit von Hong et al. waren die HPV-positiven Patienten mit einem medianen Alter von 55 Jahren signifikant jünger als die HPV-negativen mit 60,4 Jahren [12].

Unsere Werte hinsichtlich des Alters sind somit am ehesten vergleichbar mit den Werten von Gillison et al., deren Patienten median 63 Jahre alt waren, mit einer Spannweite von 17 bis 91 Jahren [59]. Es ist beachtenswert, dass der mit 20 Jahren jüngste Patient unseres Kollektivs positiv auf das humane Papillomavirus getestet wurde. Der jüngste Patient in der oben genannten Studie war 17 Jahre alt, obwohl auch hier das mediane Alter der HPV-positiven Gruppe mit 63 Jahren verhältnismäßig hoch war.

Im Gegensatz zu den HPV-negativen Patienten spielt der Konsum von Alkohol und Tabak bei den HPV-positiven Patienten hinsichtlich der Krankheitsentstehung in der Literatur keine ausschlaggebende Rolle, die beiden Risikofaktoren haben mit dem humanen Papillomavirus keinen additiven Effekt [64, 66]. In der Studie von Hong et al. waren innerhalb der HPV-positiven Gruppe 30,3% Raucher, in der HPV-negativen rauchten 66,1% [12]. Auch bei Ang et al. präsentierten sich die HPV-positiven Patienten eher als Nichtraucher oder Raucher mit einer geringen Anzahl an Pack Years [67]. In einer prospektiven Studie von Fakhry et al. rauchten 45% der HPV-positiven Patienten mehr als 20 PY, unter den HPV-negativen Patienten waren dies mit 90% deutlich mehr [66]. Diese Ergebnisse spiegeln auch unsere Werte wider. Mehr als ein Drittel (n=8/24) der HPV-positiven Patienten dieser Arbeit waren Raucher. Allerdings wurden

durchschnittlich 21,6 PY geraucht und somit deutlich weniger als im Gesamtkollektiv. Es gaben auch lediglich zwei (8,3%) Patienten einen Alkoholkonsum an und ein Patient einen kombinierten Konsum (4,2%).

Es ist somit auch in der vorliegenden Arbeit der Trend erkennbar, dass HPV-positive Tumoren eher in Nichtrauchern und Nichttrinkern auftreten, so dass ein Additionseffekt zwischen diesen Risikofaktoren bei der Karzinogenese unwahrscheinlich erscheint.

Die Hauptlokalisation der HPV-positiven Karzinome stellten Oropharynxkarzinome, insbesondere der Tonsillen und des Zungengrundes, dar. Diese Verteilung ist vergleichbar mit derjenigen aus der Fachliteratur:

So wird der Oropharynx unter anderem in den Studien von Gillison et al., Fakhry et al., Ang et al. und Kreimer et al. als Hauptlokalisation der HPV-positiven Tumoren angegeben [13, 59, 66, 67]. Als Unterlokalisationen sind nach Angaben von Gillison et al. und Fakhry et al. insbesondere die Tonsillen und der Zungengrund betroffen [59, 66]. Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Arbeit existierte noch keine definitive Einteilung der HPV-positiven Karzinome, diese wurde erst im Verlauf 2016 von Sullivan et al. 2016 vorgeschlagen (ICON-S) [68].

Die meisten HPV-positiven Patienten befanden sich in den AJCC-Stadien III und IV (UICC 7). Dieser Wert liegt über den Werten von Herrero et al. und Gillison et al., deren Patienten sich in 66,5% bzw. 70% der Fälle in den Stadien III und IV befanden [11, 59]. Hierbei ist anzumerken, dass in unserem Gesamtkollektiv die Stadien I und II nur in 9,5% (n=16) vorlagen. Daher überrascht es auch nicht, dass die Stadien III und IV auch unter den HPV-positiven Patienten stark überwiegen. In den Publikationen von Gillison et al. und Fakhry et al. werden die HPV-positiven Karzinome als eher schlecht differenziert bewertet [59, 66].

In der vorliegenden Arbeit bestand kein Unterschied zwischen den Differenzierungen des Gesamtkollektivs und derjenigen der HPV-positiven Tumoren. Die meisten Karzinome waren niedrig differenziert (G3), gefolgt von den mäßig differenzierten (G2). Das einzige nicht differenzierte Karzinom des Kollektivs erwies sich als HPV-positiv. Die Werte lassen sich folglich mit denen aus der Literatur vergleichen. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass die Karzinome dieser Studie im Allgemeinen eher schlecht differenziert waren, weshalb die Schlussfolgerung, dass überwiegend die HPV-positiven Karzinome

schlecht differenziert seien, nicht korrekt sein kann. Um dies zu verifizieren wäre erstens eine größere Fallzahl, insbesondere der auf p16-getesteten Patienten, vonnöten und zweitens eine größere Anzahl an gut differenzierten Karzinomen.

## **5.2. Tumorlokalisation**

Weltweit ist die Inzidenz des Karzinoms der Mundhöhle laut den Zahlen von Globocan aus dem Jahr 2012 am höchsten (50,0% der Kopf-Hals-Karzinome, die Nasopharynxkarzinome ausgeschlossen), gefolgt vom Larynx- (26,2%) und dem Pharynxkarzinom (23,7%) [2]. Die Zahlen des Münchener Tumorregisters aus den Jahren 1988 bis 2011 spiegeln eine ähnliche Verteilung wider. Von den 7495 registrierten Kopf-Hals-Karzinomen erwiesen sich die meisten als Mundhöhlenkarzinome (34,1%), gefolgt von Tumoren des Oropharynx (27,1%), des Larynx (23,5%) und schließlich des Hypopharynx (15,3%). [69, 70]

Im Vergleich zu diesen Datenbanken ist ersichtlich, dass die Gruppe der Oropharynxkarzinome in über der Hälfte unseres Patientenkollektivs vertreten ist und die Mundhöhlenkarzinome deutlich an zweiter Stelle stehen. Auch die Verteilung der Karzinome des Hypopharynx und des Larynx weicht von den Angaben der beiden Datenbanken ab. Eine Erklärung für diese Abweichung ist möglicherweise eine Diskrepanz der Zuordnung zwischen den anatomischen Tumorlokalisationen und den dafür übergeordneten Regionen. Eine weitere mögliche Erklärung hierfür ist, dass der Hauptzuweiser von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches die Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde ist. Mundhöhlenkarzinome werden häufiger in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU operiert. Die Patienten erhalten hierbei aufgrund der räumlichen Nähe ihre adjuvante Radiotherapie am Campus Innenstadt und sind aus diesem Grund nicht im Patientenkollektiv dieser Arbeit enthalten.

Im Oropharynx handelte es sich in unserem Patientenkollektiv in 52,7% (n=48) um Tonsillenkarzinome und in 25,3% (n=23) um Zungengrundkarzinome. Diese Zahlen sind vergleichbar mit denen des Tumorregisters München, in dem 46,1% der Oropharynxkarzinome von den Tonsillen ausgehen und 32,8% vom Zungengrund [70]. Auch Chin et al. nennen diese beiden Lokalisationen als die häufigsten innerhalb der Oropharynxkarzinome [22].

Innerhalb der Mundhöhle war der Primärtumor in 64,5% (n=20) im Mundboden und in 25,6% (n=8) am Zungenrand lokalisiert. Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur in einer prospektiven Studie von Mashberg et al., in der 45,5% der Mundhöhlenkarzinome im Mundboden und 16,2% in der Zunge lokalisiert waren [71]. Die Zahlen des Tumorregisters München den Jahren 1988 bis 2011 weichen hiervon ab [70]. Hierbei befindet sich ein Drittel der Karzinome der Mundhöhle in der Zunge (33,2%) und etwa ein Viertel (25,7%) ist im Mundboden lokalisiert. Auch die Angaben von Chin et al. entsprechen eher denen des Tumorregisters: Die Zunge ist demnach häufiger befallen als der Mundboden [22].

Das Hypopharynxkarzinom befand sich in unserer retrospektiven Auswertung bevorzugt im Sinus piriformis (42,9%, n=9) und in der Postkrikoidregion (19,0%, n=4). Sowohl die Angaben von Chin et al. als auch die Zahlen des Münchener Tumorregisters bestätigen den Sinus piriformis als häufigste Lokalisation (47,1%) [22, 70].

Schließlich betraf jeweils ein Drittel der 18 Larynxkarzinome unserer Studie die Glottis und den supraglottischen Bereich, das restliche Drittel bestand aus Mischformen, darunter befand sich jedoch kein subglottisches Karzinom. Diese Verteilung ist nicht deckungsgleich mit der Annahme, dass ca. 60% der Larynxkarzinome von der Glottis ausgehen [20, 72]. Allerdings ist die Fallzahl mit 18 Patienten sehr gering, so dass hier eine Untersuchung einer größeren Patientenzahl nötig wäre, um diesbezüglich Vergleiche anstellen zu können.

Es fällt auf, dass auch in unserem Patientenkollektiv kein einziges subglottisches Karzinom vertreten war. Dieses Karzinom wird auch in der Literatur mit einem Anteil von unter 8% an den Larynxkarzinomen als sehr selten angegeben [20, 72].

### **5.3. Tumornachsorge**

Das mediane Follow-Up betrug 29,3 Monate. Zu einer ersten Nachsorge nach Beendigung der Radio(-chemo)therapie erschienen nach einer Zeit von median 2,7 Monaten 152/169 Patienten. Zur zweiten Nachsorge kamen nach weiteren 8,4 Monaten noch 114/169 Patienten und zur dritten bzw. vierten lediglich 58 bzw. 28 Patienten (nach median 7,7 bzw. 5,9 Monaten). Die erste Nachsorge wurde somit bei den meisten Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach Beendigung der Therapie und damit leitliniengetreu umgesetzt [33]. Dies war bei den darauffolgenden Untersuchungen nicht der Fall. Zum einen liegt der Grund

hierfür teilweise in der mangelnden Patienten-Compliance. Zum anderen darin, dass die meisten Patienten sich für die Nachsorgeuntersuchung bei heimatnahen, niedergelassenen Hals-Nasen-Ohren-Ärzten vorstellten. Dies führt erstens dazu, dass die Toxizitäten nicht von allen Patienten erfasst werden konnten, zweitens besteht die bereits erwähnte Möglichkeit, dass einige Rezidive und Fernmetastasen der Dokumentation in die Datenbank entgingen.

#### **5.4. Adjuvante Radio(-chemo)therapie**

Die prospektiven, randomisierten Studien zur adjuvanten Radio(-chemo)therapie von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches von Bernier, Cooper und Fietkau führten unter anderem an unserem Institut bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko zu einer Umstellung der adjuvanten Radiotherapie auf die adjuvante Radiochemotherapie. Im folgenden Abschnitt werden Gesamtüberleben, metastasenfreies Überleben und rezidivfreies Überleben unseres Patientenkollektivs mit den im Folgenden genannten Studien verglichen. Zusätzlich wurden ältere Studien von Laramore und Bachaud aus den Jahren 1992 und 1996 zum Vergleich herangezogen.

Im Jahr 2004 erfolgte die Publikation zweier randomisierter Studien der EORTC (22931, Bernier et al.) und der RTOG (9501, Cooper et al.), die sich den Vergleich der alleinigen postoperativen Radiotherapie mit der adjuvanten Radiochemotherapie zum Ziel gesetzt hatten [55, 56].

An der Studie von Bernier et al. nahmen 334 Patienten mit chirurgisch resezierten Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches im Zeitraum von Februar 1994 bis Oktober 2000 teil. Es erfolgte die Aufteilung in zwei Therapiegruppen mit gleichwertigen Baselinedaten.

Die Einschlusskriterien waren fortgeschrittene Tumorstadien (pT3/pT4) oder pT1/pT2-Tumoren mit einem Lymphknotenstadium von mindestens pN2.

167 Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie, deren Dosis sich aus 54,0 Gy (27 Fraktionen in 5,5 Wochen, ehemaliger Primärtumor und dessen Lymphabflussgebiete) mit einem Boost von 12,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 66,0 Gy (33 Fraktionen in 6,5 Wochen, für Hochrisikobereiche und bei positivem Resektionsstatus) zusammensetzte. Die restlichen 167 Patienten erhielten zusätzlich zur Radiotherapie eine simultane Chemotherapie, die aus 100 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1, 22 und 43 der Radiotherapie bestand. [55]

In der Studie von Cooper et al. wurden 459 Patienten im Zeitraum von September 1995 bis April 2000 entweder mit einer alleinigen Radiotherapie (n=231) oder mit einer Radiochemotherapie (n=228) postoperativ behandelt. Zu den Einschlusskriterien gehörten mindestens zwei befallene Lymphknoten, eine extrakapsuläre Ausbreitung oder ein Resektionsstatus von R1.

Die Radiotherapie bestand aus 60,0 Gy (in 30 Fraktionen, sechs Wochen lang, ehemaliger Primärtumor und Lymphabflussgebiete) und einem Boost von 6,0 Gy (3 Fraktionen, 3 Tage lang, Hochrisikobereiche). Die Chemotherapie bestand aus 100 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und wurde an den Tagen 1, 22 und 43 der Radiotherapie verabreicht. Die Patienten- und Tumorcharakteristika der beiden Gruppen waren als gleichwertig anzusehen. [56]

Cisplatin (50 mg i.v. als Bolus zu Beginn jeder Woche der Radiotherapie) wurde ebenfalls in der prospektiven klinischen Studie von Bachaud et al. aus dem Jahr 1996 in der simultanen Radiochemotherapie bei 39 von insgesamt 83 Patienten verwendet. Die Einschlusskriterien dieser Studie, die von April 1984 bis März 1988 durchgeführt wurde, waren ein fortgeschrittenes Tumorstadium (III/IV) und ein extrakapsulärer Tumorbefall. Eine alleinige Radiotherapie mit 54,0 Gy (Primärtumor, Lymphabflussgebiet) und einem Boost von 11,0 Gy bis 16,0 Gy (mikroskopischer Residualtumor, extrakapsulärer Lymphknotenbefall) erhielten hierbei 44 Patienten. Die beiden Therapiegruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristika. [73]

Die 440 Patienten der nur als Abstract veröffentlichten Studie von Fietkau et al. erhielten zwischen Mai 1997 und Dezember 2004 entweder eine alleinige Radiotherapie (n=214) oder eine simultane Radiochemotherapie (n=226). Die Einschlusskriterien der Studie waren mindestens drei befallene Lymphknoten, eine extrakapsuläre Tumorausbreitung oder ein mikroskopischer Residualtumor (R1). Die Radiotherapie setzte sich zusammen aus 50,0 Gy (in 25 Fraktionen, gefährdete Lymphknoten), 6,0 Gy (in 3 Fraktionen, befallene Lymphknotenregionen ohne Kapseldurchbruch) und einem Boost von 8,0 Gy (in 4 Fraktionen, ehemaliges Primärtumorbett, Lymphknotenregionen mit extrakapsulärem Tumorbefall). Die Chemotherapie beinhaltete 20 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und 500 mg 5-Fluoruracil/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1 bis 5 und 29 bis 33.

Dieses Behandlungskonzept hat sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung an unserem Institut für die adjuvante Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region etabliert. [48]

#### **5.4.1 Gesamtüberleben (OS)**

Nach einem medianen Follow-Up von 29,3 Monaten verstarben in der RCT-Gruppe nach einer Zeit von median 14,8 Monaten 29,2% (31/106) der Patienten, in der RT-Gruppe waren dies nach median 17,6 Monaten 15,9% (n=10/63).

Es ergaben sich 2- bzw. 4-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 79,0% bzw. 66,2% für das gesamte Patientenkollektiv. Für Patienten, die eine alleinige Radiotherapie erhielten, lagen diese Werte bei 87,7% bzw. 81,2%. Patienten, die eine simultane Radiochemotherapie erhielten, hatten 2- bzw. 4-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 74,0% bzw. 57,4%. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen erwies sich als signifikant ( $p=0,021$  uni- bzw.  $p=0,026$  multivariat). Hier sei auf Tabelle 7 verwiesen, welche die unterschiedlichen Tumorcharakteristika der beiden Gruppen darstellt. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt und die Baselinedaten der beiden Behandlungsgruppen nicht gleichwertig waren, darf dieses Ergebnis nicht zu der Annahme verleiten, dass die adjuvante Radiochemotherapie zu einem schlechteren Gesamtüberleben führte.

Die näher liegende Erklärung ist, dass Patienten, die aufgrund ihrer niedrigen Tumorstadien, der Abwesenheit einer extrakapsulärer Ausbreitung oder eines Residualtumors ein besseres Gesamtüberleben hatten und nicht, weil sie keine Chemotherapie erhielten.

Anders verhält es sich in den eingangs erwähnten, prospektiven, randomisierten Studien, in denen klare Einschlusskriterien und als gleichwertig anzusehende Baselinedaten der beiden Therapiegruppen vorgegeben waren.

Die Patienten der Studie von Bernier et al. konnten nach alleiniger Radiotherapie ein 2- bzw. 5-Jahres OS von etwa 60% bzw. 40% aufweisen, nach simultaner Radiochemotherapie waren dies 75% bzw. 53%. Der Tod trat bei den Patienten der RCT-Gruppe nach median 72 Monaten ein und somit 40 Monate später als bei den Patienten der RT-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit  $p=0,02$  signifikant. [55]

In der RTOG-Studie zeigten die Patienten 2- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von etwa 57% bzw. 40% nach RT und 64% bzw. 45% nach RCT. Hier bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,19$ ) zwischen den beiden Therapiemodalitäten. [56]

In der Studie von Fietkau et al. zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0,11$ ) zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, obwohl die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der RCT-Gruppe mit 58% deutlich höher lag als diejenige der RT-Gruppe (49%). [48]

Nach zwei (5) Jahren lebten noch 46% (13%) der Radiotherapie-Gruppe und 72% (36%) der kombinierten Therapiegruppe in der Studie von Bachaud et al. Der Unterschied erwies sich als signifikant ( $p<0,01$ ). Das mediane Gesamtüberleben war in der RCT Gruppe mit 40 Monaten um 18 Monate länger als das der RT-Gruppe. [73] Aufgrund der ähnlichen Patienten- und Tumorcharakteristika, die in unserem Kollektiv eine Radiochemotherapie erforderlich machten, erfolgt nun lediglich der Vergleich mit den RCT-Gruppen der genannten Studien.

Die 2-Jahres-Überlebensrate (74,0%) der Patienten unseres Kollektivs, die eine RCT erhielten, ist am ehesten vergleichbar mit denjenigen von Bernier et al. (75%) und Bachaud et al. (72%). Die Patienten von Cooper et al. wiesen nach zwei Jahren eine schlechtere Überlebensrate (64%) auf, allerdings erforderten die Einschlusskriterien der Studie u.a. einen mikroskopischen Residualtumor oder eine extrakapsuläre Ausbreitung. Die graphisch aus der Publikation abgeschätzte 4-Jahres-Überlebensrate von Bernier et al. liegt bei etwa 55-60% und ist somit vereinbar mit unserem Ergebnis, diejenige von Cooper et al. liegt mit ca. 47% deutlich darunter, wofür wiederum die Einschlusskriterien der Studie verantwortlich sein könnten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten von Fietkau et al. (58%) liegt knapp über der 4-Jahres-Überlebensrate unserer Patienten (57,4%). Für genauere Aussagen wäre ein längeres Follow-Up unseres Patientenkollektivs vonnöten. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

	OS (%)	
	RT	RCT
Bernier et al. 5-Jahres-Daten	40	53 (p=0,02)
Cooper et al. 2-Jahres-Daten	40	45 (p=0,19)
Fietkau et al. 5-Jahres-Daten	49	58 (p=0,11)
Bachaud et al. 2-Jahres-Daten	46	72
5-Jahres-Daten	13	36 (p<0,001)
Eigene Daten 2-Jahres-Daten	87,7	74,0
4-Jahres-Daten	81,2	57,4 (p=0,021)

Tab. 12. Zusammenfassung: Vergleich des Gesamtüberlebens (Kaplan-Meier-Schätzer)

#### 5.4.2. Rezidivfreies Überleben (LRC)

Ein Lokalrezidiv trat bei 4,7% unserer Patienten (n=8) nach einer medianen Zeit von 7,2 Monaten mit gleicher Verteilung in den beiden Therapiegruppen auf. In der RT-Gruppe traten die Lokalrezidive nach median 7,0 Monaten, in der RCT-Gruppe nach median 8,7 Monaten ein. Insgesamt verstarben drei Viertel (n=6) dieser Patienten median 10,3 Monaten nach der Diagnosestellung. Es besteht hierbei die Gefahr, dass unsere Zahlen bezüglich der Rezidive falsch niedrig sind. Zunächst ist zu erwähnen, dass die Nachsorge unseres Patientenkollektivs teilweise nicht in unserer Klinik stattfand und explizite Informationen zu Rezidivierungen nicht eingeholt werden konnten. Außerdem ist erwähnenswert, dass sich 17/169 Patienten nach dem Radiotherapieende nie in unserer Nachsorge befanden. Wie in der späteren Recherche bekannt wurde, waren 13 dieser Patienten bereits verstorben. Daher wurden unsere Daten mittels Kaplan-Meier-Schätzer ausgewertet. Die Angaben zu den Lokalrezidiven der bereits erwähnten Studien sind in der folgenden Tabelle detailliert aufgelistet.

	LRC (%)	
	RT	RCT
Bernier et al. 5-Jahres-Daten	69	82 (p=0,007)
Cooper et al. 2-Jahres-Daten	72	82 (p=0,01)
Fietkau et al. 5-Jahres-Daten	62	83 (p=0,006)
Bachaud et al. 2-Jahres-Daten	59	84
5-Jahres-Daten	55	70 (p=0,05)
Eigene Daten 2-Jahres-Daten	91,5	95,9 (p=0,346)

Tab. 13. Zusammenfassung: Vergleich des rezidivfreien Überlebens (Kaplan-Meier-Schätzer)

Es ist deutlich erkennbar, dass die Radiochemotherapie den Patienten der vier Studien einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens brachte. Bei Betrachtung unserer LRC-Raten fällt auf, dass diese im Vergleich zu den Raten der anderen Autoren sehr hoch sind. Die Erklärung hierfür könnte, wie weiter oben bereits erwähnt, die mangelnde Information zu den Patienten sein, die entweder nie zur Nachsorgeuntersuchung in unserer Klinik erschienen sind oder diese bei niedergelassenen Ärzten haben durchführen lassen.

#### **5.4.3. Metastasenfreies Überleben (MFS)**

Insgesamt kam es in unserem Patientenkollektiv zu 14 Fernmetastasierungen (RT: n=2, RCT: n=12) nach einer medianen Zeit von 12,4 Monaten (RT: 15,5, RCT: 12,4). Elf Patienten mit Fernmetastasen verstarben im Laufe der Nachbeobachtungszeit. Die Karzinome metastasierten größtenteils pulmonal, hepatisch und ossär. Eine ähnliche Verteilung der Fernmetastasierungsziele wurde auch in der Arbeit von Kotwall et al., in der 832 Patienten post mortem untersucht wurden, beschrieben [25]. Auch die Patienten der Studie von Probert et al. zeigten insbesondere Fernmetastasen in Lunge, Knochen und Leber [26]. 78,6% der metastasierten Tumore befanden sich in den Stadien pT2 und pT3, ebenso viele waren in den Lymphknotenstadien pN2b und pN2c. Auch Holsinger et al. zeigten in ihrer Arbeit auf, dass Patienten mit den Lymphknotenstadien N2b, N2c und N3 ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Fernmetastasen aufweisen [74]. Knapp die Hälfte der Patienten (n=6) mit Fernmetastasen hatte eine extrakapsuläre Tumorausbreitung der Lymphknoten, die von Leemans et al. als dreifache Steigerung des Metastasierungsrisikos beschrieben wurde [75].

Es metastasierten insbesondere die Karzinome des Hypopharynx, des Larynx und des Oropharynx. Dies ist vergleichbar mit den Angaben von Kotwall et al. und Probert et al., wonach Karzinome des Hypopharynx am häufigsten Fernmetastasen aufwiesen [25, 26]. Der Unterschied hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen war weder in den vier Vergleichsstudien noch in unserer retrospektiven Auswertung signifikant. Auch hierbei besteht die oben bereits erwähnte Gefahr, dass das MFS ebenso wie die LRC falsch hoch geschätzt wurde.

Das MFS unseres Patientenkollektivs betrug nach zwei Jahren 89,4% und war somit höher als das MFS der Patienten von Cooper et al., das bei 80% lag. Nach vier Jahren waren noch 73,0% unserer Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten hatten, metastasenfrem. Die Patienten der Studie von Bernier et al. wiesen ein 5-Jahres-MFS von 79% auf, was über dem 4-Jahres-MFS unserer Patienten liegt, jene von Bachaud et al. hatten nach fünf Jahren ein MFS von 58%, was deutlich unter dem 4-Jahres-MFS unserer RCT-Gruppe liegt.

	MFS (%)	
	RT	RCT
<b>Bernier et al. 5-Jahres-Daten</b>	75	79 (p=n.s.)
<b>Cooper et al. 2-Jahres-Daten</b>	77	80 (p=0,46)
<b>Fietkau et al. 5-Jahres-Daten</b>	68	69 (p=n.s.)
<b>Bachaud et al. 2-Jahres-Daten</b>	81	73
<b>5-Jahres-Daten</b>	49	58 (p=n.s.)
<b>Eigene Daten 2-Jahres-Daten</b>	97,8	89,4
<b>4-Jahres-Daten</b>		73,0 (p=0,537)

Tab. 14. Zusammenfassung: Vergleich des metastasenfrem Überlebens

#### 5.4.4. Toxizität

Der Preis, der für den Vorteil der Radiochemotherapie hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und teilweise des Gesamtüberlebens der Patienten der oben genannten Studien erbracht wurde, war die Erhöhung der Grade der Akuttoxizitäten. Die Spättoxizitäten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Bei Bernier et al. und Fietkau et al. zeigten sich in den RCT-Gruppen signifikant häufiger Mukositis-Grade von mindestens 3, bei Cooper et al. kamen alle Toxizitäten über Grad 3 in der RCT-Gruppe signifikant häufiger vor.

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich diesbezüglich nach Vergleich der Toxizitäten jeder Nachsorgeuntersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen, vermutlich, da die Mukositis nach drei Monaten bereits abgeklungen ist und die vorliegende Arbeit diese aufgrund des retrospektiven Charakters nicht mehr erheben konnte. Dies ist Tabelle 9 zu entnehmen. In der folgenden Tabelle sind die Unterschiede zwischen den Gruppen nochmals zusammengefasst dargestellt.

	Toxizität (%)	
	RT	RCT
<b>Bernier</b> Mukositis $\geq$ Grad 3	21	41 (p=0,001)
<b>Cooper</b> Alle Toxizitäten $\geq$ Grad 3	34	77 (p<0,001)
<b>Fietkau</b> Mukositis $\geq$ Grad 3	12,6	20,8 (p=0,038)
<b>Bachaud</b> Mukositis $\geq$ Grad 3	18	41 (p-Wert nicht angegeben)

Tab. 15. Toxizitäten in publizierten Studien: RT vs. RCT

## 5.5. Prognostische Einflussfaktoren

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden sämtliche zur Verfügung stehende Daten wie Patientencharakteristika, Tumorcharakteristika und Therapiemodalitäten auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben, das metastasenfremde Überleben und das rezidivfreie Überleben untersucht. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse mit publizierten Studien verglichen.

### 5.5.1. Patientencharakteristika

#### 5.5.1.1. Geschlecht

Die Untersuchung auf einen statistischen Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Patienten unseres Patientenkollektivs erwies sich weder im OS, noch im MFS oder in der LRC als statistisch signifikant. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kao et al. in einer retrospektiven Studie mit 5297 Patienten (OS, p=0,2) und Langendijk et al. in einer prospektiven Arbeit mit 801 Patienten (LRC, p=0,491) [76, 77].

#### 5.5.1.2. Alter

Weiterhin bestand in unserem Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen nach Separation entlang des Altersmedians (=60 Jahre). Weder das OS noch das MFS oder die LRC zeigten in der univariaten Analyse einen Unterschied auf. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus der prospektiven Analyse von Langendijk et al., wobei die Patienten ebenfalls entlang des Alters von 60 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt wurden [77].

Allerdings liegen auch Ergebnisse vor, unter anderem in der retrospektiven Analyse unter 5297 Patienten von Kao et al., die aufzeigen, dass ein Alter von unter 50 Jahren als prognostisch günstiger Faktor erachtet werden kann und zu signifikant besseren Überlebensraten führt (OS,  $p < 0,001$ ) [76]. Auch in der retrospektiven Studie von Arduino et al. mit 334 Patienten wird aufgezeigt, dass Patienten unter 70 Jahren ein deutlich verbessertes Überleben aufweisen (OS,  $p < 0,01$ ) [78]. Um hierzu vergleichende Aussagen treffen zu können, wären zusätzliche Angaben zu den jeweiligen Altersgruppen bezüglich Tumorcharakteristika oder Therapiemodalitäten nötig. Auf diese wird in den einzelnen Publikationen jedoch nicht näher eingegangen.

## **5.5.2. Risikofaktoren**

### **5.5.2.1. Tabak- und Alkoholkonsum**

Innerhalb der Patientengruppe, die einem Tabakkonsum nachging, zeigte sich sowohl univariat als auch multivariat eine signifikante Verschlechterung im Gesamtüberleben ( $p = 0,015$  bzw.  $p = 0,028$ ) und im metastasenfrem Überleben ( $p = 0,027$  bzw.  $p = 0,006$ ). Die Anzahl an gerauchten Zigaretten und die Dauer des Konsums erwiesen sich bei Vergleich der beiden Gruppen, die entlang des Medians an Pack Years von 30 getrennt wurden, als nicht signifikant.

Der Tabakkonsum zeigte sich auch in einer Kohortenstudie von Browman et al. als signifikant ungünstiger Prognoseparameter ( $p = 0,016$ ) [79]. In der Studie stellte sich das Rauchverhalten während der Radiotherapie als statistisch nicht signifikant heraus, wohingegen sich das Rauchverhalten vor Therapiebeginn als signifikant erwies. In einer prospektiven Studie von Brockstein et al. zeigte sich der Tabakkonsum in der univariaten Analyse als prognostisch ungünstiger Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens ( $p = 0,003$ ), dies konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden. [80]

Die Alkoholkonsumenten innerhalb unseres Patientenkollektivs zeigten ebenfalls ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Nicht-Konsumenten. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen der retrospektiven Studie von Mick et al. aus dem Jahre 1991 [81]. Auch hierbei wurde der Alkoholkonsum als prognostisch ungünstiger Faktor ( $p = 0,017$ ) eingestuft. In

einer retrospektiven Studie von Arduino et al. konnte weder hinsichtlich des Tabakkonsums noch des Alkoholkonsums eine signifikant negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben der Patienten nachgewiesen werden ( $p=0,16$  bzw.  $p=0,98$ ). Die Verteilung der Raucher (49,4%) und Nichtraucher (50,6%) bzw. der Alkoholkonsumenten (49,4%) und Nichtkonsumenten (50,6%) war in der Studie von Arduino et al. annähernd gleichwertig, was in unserem Kollektiv nicht der Fall war. [78]

Wie weiter oben bereits erwähnt wurde, besteht hinsichtlich der Aussagen zum Tabak- und Alkoholkonsum zunächst das Problem der anamnestisch erhobenen Daten. Hierbei kann es zur Darstellung falscher Tatsachen kommen, die gesellschaftlich eher akzeptiert werden.

Es ist in dieser Arbeit ein deutlicher Trend zu Gunsten der Nichtraucher und Nicht-Alkoholkonsumenten erkennbar und auch mit den obigen Ergebnissen teilweise vergleichbar.

#### **5.5.2.2. Infektion mit dem humanen Papillomavirus**

In einer retrospektiven Untersuchung von Gillison et al. wurde das Gesamtüberleben von 62 HPV-positiven und 191 HPV-negativen Patienten untersucht. Das mediane Gesamtüberleben der ersten Gruppe betrug über 91 Monate, das der zweiten Gruppe 76 Monate. Das längere Gesamtüberleben der HPV-positiven Patienten wird auch in unserem Patientenkollektiv bestätigt. [59]

In einer prospektiven Studie von Fakhry et al. mit 96 Patienten mit Karzinomen des Oropharynx und Larynx in den AJCC-Stadien III und IV, darunter 38 HPV-positive Patienten, ergeben sich für die HPV-positiven (HPV-negativen) 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von 97% (90%) bzw. 95% (62%). Die Patienten erhielten in dieser Studie eine Induktionschemotherapie bestehend aus zwei Zyklen Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von einer standardfraktionierten Radiotherapie mit konkomitanter Gabe von Paclitaxel. [66]

Die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten unseres HPV-positiven Patientenkollektivs sind mit jeweils 100% geringfügig höher, diejenigen des Gesamtkollektivs sind mit 89,2% nach einem Jahr etwas niedriger und mit 75,2% nach zwei Jahren deutlich höher als jene dieser Studie. Auch das progressionsfreie Überleben der HPV-Patienten war gegenüber den HPV-

negativen Patienten verbessert, nach einem Jahr waren dies 91% vs. 69% und nach zwei Jahren 86 vs. 53%.

Eine retrospektive Auswertung von 433 HPV-positiven und 288 HPV-negativen Karzinomen des Oropharynx der Stadien III und IV von Ang et al., die entweder eine akzeleriert fraktionierte oder eine standardfraktionierte Radiotherapie und konkomitantes Cisplatin erhielten, führte zu 3-Jahres-Überlebensraten von 82,4% (57,1%) für HPV-positive (negative) Patienten [67]. Somit liegt deren Überlebensrate um 6,5% unter der unseres HPV-positiven Kollektivs und um 11,3% unter der unseres restlichen Gesamtkollektivs. Hierbei ist anzumerken, dass die Größe der Patientenzahl sicherlich einflussnehmend auf diesen Unterschied ist. Ang et al. untersuchten in ihrer Studie beinahe die 20-fache Anzahl an HPV-positiven Patienten, weshalb deren Ergebnis eher als repräsentativ angesehen werden kann als das unserer Studie. Gleiches gilt für die LRC, die bei Ang et al. für HPV-positive (negative) Patienten mit 86,4% (64,9%) wesentlich niedriger ist als in unserem Patientenkollektiv, die bei 100% (91,3%) lag.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HPV-positive Patienten ein längeres medianes Gesamtüberleben aufweisen und eine geringere Anzahl der Patienten von Rezidiven und Fernmetastasierungen betroffen ist. Dies wird in unseren Auswertungen trotz der geringen Fallzahl bestätigt.

### **5.5.3. Tumorcharakteristika**

#### **5.5.3.1. Lokalisation**

In unserem Patientenkollektiv hatte die Gruppe der Patienten mit Karzinomen des Larynx die höchste Dauer des medianen OS, des MFS und der LRC. Die kürzesten Zeiten hierfür ergaben sich im OS und in der LRC für das Mundhöhlenkarzinom, für das Karzinom des Hypopharynx bestand das kürzeste MFS. Die Berechnung erfolgte als Schätzung mittels Kaplan-Meier. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Lokalisationen waren allerdings nicht signifikant. Dennoch sind diese Trends vergleichbar mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien.

In der 1991 publizierten Studie von Cerezo et al. mit 492 Patienten zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der Tumorlokalisierung, wobei die Tumoren des Larynx sowohl im OS als auch im MFS und der LRC die

längsten 5-Jahres-Raten hatten [82]. Hierbei ist anzumerken, dass lediglich 16 Patienten (3%) an einem Karzinom des Larynx erkrankt waren. In unserem Kollektiv waren dies ebenso lediglich 18 (10,7%).

Auch in der retrospektiven Analyse mit 134 Patienten von Amdur et al. aus dem Jahr 1988 zeigten sich für das Mundhöhlenkarzinom die signifikant kürzeste LRC im Vergleich zu den restlichen Lokalisationen, was auch vier Jahre später in einer prospektiven randomisierten Studie von Peters et al. festgestellt wurde [47, 83]. Das OS von Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle zeigte sich auch in der retrospektiven Studie von Kao et al. als am kürzesten [76].

### **5.5.3.2. Tumorstadium**

Auch der Vergleich der verschiedenen Tumorstadien im Hinblick auf das OS, das MFS und die LRC führte in unserem Patientenkollektiv zu keinem signifikanten Ergebnis. Lediglich der Vergleich von pT1-T2 mit pT3-T4 ergab einen Trend im OS zu Gunsten der niedrigen Tumorstadien ( $p=0,072$ ). Diese Tendenz wurde mehrfach in publizierten Studien mit signifikanten Ergebnissen demonstriert. So zeigte sich bei Brockstein et al. eine vom T-Stadium abhängige LRC ( $p=0,002$ , multivariat), wobei Patienten pT0-T3 eine längere LRC aufwiesen als jene mit pT4 [80]. Auch bei Cerezo et al. hatten Patienten mit einem Karzinom im niedrigeren T-Stadium (pT1-T2) ein signifikant besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben ( $p<0,0001$ ) und eine längere lokoregionäre Kontrolle ( $p=0,03$ ) [82]. Kademani et al., Arduino et al., Holsinger et al. u.a. zeigten das T-Stadium ebenfalls als signifikanten Prognosefaktor auf, was in dieser Arbeit allerdings nur tendenziell gelang [74, 78, 84].

### **5.5.3.3. Lymphknotenbefall**

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben der Patienten mit einem N-Stadium von pN0-N1 im Vergleich zu pN2-N3, jedoch nicht im metastasen- oder rezidivfreien Überleben.

In der Studie von Brockstein et al. ergab sich nach Aufteilung der N-Stadien in pN0-N2b und pN2c-N3 sowohl uni- als auch multivariat ein signifikant besseres Gesamtüberleben und metastasenfrees Überleben für die erste Gruppe [80]. Auch bei Cerezo et al. führte ein niedrigeres pN-Stadium zu signifikant besseren 5-Jahres-Gesamtüberleben und metastasenfrees Überleben [82]. In den

Publikationen von Amdur et al. und Langendijk et al. ließ sich auch eine reduzierte LRC mit höheren pN-Stadien (pN2-N3 bzw. pN2b-N2c) in Verbindung bringen, was in der vorliegenden Arbeit nicht zutraf [77, 83].

Eine Aufteilung der Patienten entlang des Mittelwerts der befallenen Lymphknoten (2,43 Lymphknoten) und der Vergleich derselben lieferte signifikante Unterschiede im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das metastasenfreie Überleben. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit jenen von Greenberg et al., bei welchen das Gesamtüberleben der Patienten mit mehr als zwei positiven Lymphknoten signifikant schlechter war als das der Patienten mit nur einem positiven Lymphknoten [85]. Ein signifikant kürzeres metastasenfreies Überleben hatten auch Patienten in der Studie von Leemans et al., die mehr als drei befallene Lymphknoten aufwiesen [75].

In einer prospektiven Studie von Peters et al. war eine Lymphknotenanzahl von über zwei Lymphknoten mit einem erhöhten, allerdings nicht signifikanten Rezidivrisiko assoziiert ( $p=0,08$ ) [47]. In unserem Patientenkollektiv ließen sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Eine Separation der Patienten in die Gruppen mit einer maximalen Lymphknotengröße von bis einschließlich des medianen Wertes von 2,0 cm und darunter führte zu dem Ergebnis des signifikant längeren metastasenfreien Überlebens der erstgenannten Gruppe. Entsprechende Angaben zur Lymphknotengröße waren in der Literatur in der prospektiven Studie von Peters et al. zu finden. Allerdings waren hierbei 3,0 cm als Grenze gesetzt und zudem war das Rezidivrisiko bei einer Größe von über 3,0 cm erhöht [47]. Eine von der Lymphknotengröße abhängige Metastasierung war so in der Literatur nicht zu finden. Der Grund hierfür dürfte das N-Stadium sein, in welchem die Lymphknotengröße bereits integriert ist. Allerdings befinden sich dabei alle Lymphknoten bis einschließlich 3 cm Größe im pN1-Stadium. Dies ist womöglich der Grund dafür, dass der Vergleich der N-Stadien weiter oben zu keinem signifikanten Ergebnis im MFS führte.

Eine perinodale Lymphknotenbeteiligung führte in unserem Patientenkollektiv zu einem signifikant schlechteren Gesamt- sowie metastasenfreien Überleben. Auch die retrospektive Analyse von 266 Patienten mit einem Karzinom der Zunge von Greenberg et al. ergab die schlechteste Prognose für Patienten, die multiple kapselüberschreitende Lymphknoten aufzuweisen hatten ( $p=0,0003$ ) [85].

In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich erfasst, ob ein extranodaler Tumorbefall vorlag und nicht, wie viele Lymphknoten hiervon betroffen waren. Peters et al. stellten in ihrer prospektiven randomisierten Studie eine signifikante unabhängige Assoziation zwischen dem extranodalen Lymphknotenbefall und einem erhöhten Rezidivrisiko dar ( $p=0,04$ ) [47]. Auch in der prospektiven klinischen Studie von Bachaud et al. erwies sich der extrakapsuläre Befall sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch der lokoregionären Kontrolle als prognostisch ungünstig [73]. Ein extrakapsulärer Befall führte ebenso in der Risikogruppeneinteilung von Langendijk et al. zu einer signifikanten Abnahme der lokoregionären Kontrolle ( $p=0,001$ , multivariat) [77].

Ein Tumoreinbruch in die Lymphgefäße zeigte sich bei Langendijk et al. lediglich in der univariaten Analyse im Hinblick auf die LRC als signifikant ( $p=0,046$ ). Im Gegensatz dazu blieb die Signifikanz in unseren Berechnungen auch in der multivariaten Analyse erhalten ( $p=0,039$ ), wenn auch nur im MFS. In einem Abstract von Psychogios et al. aus dem Jahr 2007 wird von einem signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen mit (5-Jahres-OS:17,6%) und ohne (48,5%) einer Lymphangiosis carcinomatosa berichtet ( $p=0,001$ ) [86].

#### **5.5.3.4. Histologischer Differenzierungsgrad**

Ein Vergleich der Patienten anhand des histologischen Differenzierungsgrades ihres Tumors erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Allerdings bestand der Großteil aus mäßig (G2) und niedrig (G3) differenzierten Tumoren.

Die gut und schlecht differenzierten waren selten vertreten, weshalb lediglich ein Vergleich zwischen G1-2 und G 3 durchgeführt wurde. Ein Vergleich zwischen G1 und G3 wäre jedoch sinnvoller gewesen. So ergaben sich bei Langendijk et al. für den Differenzierungsgrad signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lokalrezidive beim Vergleich von G1 und G3 ( $p=0,0408$  bzw.  $p=0,0025$ ) [77]. In der retrospektiven Studie von Kademani et al. zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied der Grade hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p=0,026$ ) mit besten Überlebensraten der Patienten mit gut differenzierten Tumoren [84]. Laut den Ergebnissen einer retrospektiven Arbeit von Holsinger et al. ist eine Fern-

metastasierung auch signifikant mit einem niedrigen Differenzierungsgrad assoziiert [74].

Eine Schlussfolgerung zu unserem Patientenkollektiv und den Ergebnissen ist hierbei aufgrund fehlender Vergleichsmöglichkeiten nicht aussagekräftig.

## **5.5.4. Therapie**

### **5.5.4.1. Resektionsstatus**

In Hinsicht auf das Gesamtüberleben und das metastasenfreie Überleben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand gegenüber jene mit einem mikroskopischen oder makroskopischen Tumorbefall des Schnitttrands oder einem tumorfreien Rand von unter 5 mm („close margin“). Die Patienten ohne Residualtumor hatten zwar ein tendenziell, jedoch kein signifikant höheres rezidivfreies Überleben als jene mit einem Residualtumor. Lediglich der Vergleich der Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von unter 5 mm und jene ohne Residualtumor ergab in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied, der multivariat jedoch nicht erhalten blieb. Hierbei ist anzumerken, dass über 90% der Patienten mit Residualtumor auch eine konkomitante Chemotherapie erhielten, weshalb lediglich eine Tendenz in der LRC zu Gunsten der Patienten ohne Residualtumor erkennbar ist. Auch in der retrospektiven Analyse von Kademani et al. zeigte sich keine signifikante Verschlechterung des Gesamtüberlebens der Patienten mit einem Residualtumor [84]. Die lokoregionäre Kontrolle scheint jedoch auch in anderen Studien mit dem Residualstatus zusammenzuhängen, so beispielsweise in der von Langendijk et al. [77]. Dabei führte der Vergleich der Patienten mit einem positiven Resektionsrand bzw. einem „close margin“ mit jenen ohne Residualtumor zu multivariat signifikanten Ergebnissen ( $p=0,0134$ ). In der retrospektiven Arbeit von Amdur et al. aus dem Jahr 2008 zeigte sich ebenfalls ein signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle für Patienten ohne Residualtumor ( $p=0,009$ ) [83].

#### **5.5.4.2. Zeitintervall zwischen Operation und Radiotherapiebeginn**

Der Vergleich der Patientengruppe, die ein Zeitintervall von bis einschließlich sechs Wochen zwischen der Operation und dem Radiotherapiebeginn aufwies und jener, bei der über sechs Wochen vergingen, führte in dieser Arbeit zu keinem signifikanten Ergebnis. Im MFS und in der LRC zeigten die beiden Gruppen keine Unterschiede. Das OS war zwar in der univariaten Analyse knapp signifikant ( $p=0,049$ ). Diese Signifikanz konnte jedoch in der multivariaten Analyse nicht beibehalten werden. Dieses Ergebnis ist unter anderem vergleichbar mit jenem aus einer Studie von Amdur et al. unter 134 Patienten, die sowohl eine operative Tumoresektion als auch eine Radiotherapie erhielten. Hierbei wurde ebenfalls aufgezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem Zeitintervall von bis einschließlich und über sechs Wochen bestehen. [83]

In einer prospektiven Studie von Ang et al. aus dem Jahr 2001 wurden 231 Patienten unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet und erhielten entweder eine alleinige chirurgische Tumoresektion oder eine adjuvante RT mit entweder 57,6 Gy innerhalb von 6,5 Wochen oder 63,0 Gy innerhalb von fünf Wochen oder 63 Gy innerhalb von sieben Wochen. Hierbei fiel auf, dass in der letzteren Gruppe eine Verzögerung des Radiotherapiebeginns zu signifikant schlechteren Ergebnissen im Gesamtüberleben ( $p=0,01$ ) und im rezidivfreien Überleben ( $p=0,03$ ) führte. In den anderen Gruppen kam es zu keinen signifikanten Unterschieden. [46] Hierbei liegt die Vermutung nahe, dass nicht das verlängerte Zeitintervall ( $>6$  Wochen) nach der Operation und die Tumorzellproliferation während dieser Zeit die entscheidende Rolle spielen, sondern die Therapiemodalität, die Gesamtdosis und die Therapiedauer. Diese Annahme wurde bereits im Jahr 1990 in einer Studie von Schiff et al. geäußert. Hierbei wurden ebenfalls Patienten verglichen, bei denen der Radiotherapiebeginn nach bis einschließlich sechs bzw. nach über sechs Wochen erfolgte. Ein signifikanter Unterschied im LRC ( $p=0,05$ ) existierte allerdings nur in dem Kollektiv, dem eine Gesamtdosis von  $<60$  Gy zugeführt worden war. Die Patienten mit einer Gesamtdosis von  $\geq 60$  Gy wiesen keine signifikanten Einbußen im rezidivfreien Überleben auf. [87]

#### **5.5.4.3. Gesamtdauer der Therapie**

Die oben angeführte Studie von Ang et al. führte sowohl im Gesamtüberleben ( $p=0,027$ ) als auch im rezidivfreien Überleben ( $p=0,005$ ) zu signifikanten Unterschieden beim Vergleich der Gesamttherapiedauer von unter elf Wochen (5J-LRC: 76%, 5J-OS: 48%), von elf bis 13 Wochen (LRC: 62%, OS: 27%) und von über 13 Wochen (LRC: 38%, OS: 25%) [46]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erst beim Vergleich an der 13-Wochen-Grenze. Die Patienten, die ihre Therapie in insgesamt 13 Wochen abgeschlossen hatten, wiesen ein besseres Gesamtüberleben ( $p=0,020$ ) und rezidivfreies Überleben ( $p=0,002$ ) auf, als jene, bei denen Verzögerungen eintraten. Diese Signifikanz wurde mit der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigt. Dies betont die Wichtigkeit der eingangs erwähnten interdisziplinären Zusammenarbeit und der raschen Abwicklung einer Zahnsanierung, um keine Verzögerungen der Gesamttherapiedauer herbeizuführen.

## 6. Zusammenfassung

Das Patientenkollektiv der vorliegenden retrospektiven Auswertung bestand aus 169 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, die von Juni 2008 bis Mai 2012 in kurativer Absicht adjuvant behandelt wurden. Darunter befanden sich 118 Männer und 51 Frauen im medianen Alter von 60,0 Jahren, deren Karnofsky-Performance-Status bei median 80% lag.

62,1% der Patienten waren Raucher und 34,3% gaben regelmäßigen Alkoholkonsum an. Zudem waren 24 von 44 untersuchten Patienten p16-positiv, was als Surrogatmarker für eine HPV-Infektion anerkannt ist. Die bevorzugten Tumorlokalisationen waren: Oropharynx (53,8%), Mundhöhle (18,3%), Hypopharynx (12,4%) und Larynx (10,7%).

90,6% der Karzinome befanden sich zum Diagnosezeitpunkt bereits im den Stadien AJCC III (30,2%) oder IV (60,4%).

Postoperativ vergingen im Median 41 Tage bis zum Beginn der Strahlentherapie, welche median 44 Tage dauerte. 63 Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie, wohingegen 106 (62,7%) Patienten mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt wurden. Letztere erhielten in 70,8% der Fälle eine Kombination aus 5-Fluoruracil und Cisplatin analog des Fietkau-Protokolls [48].

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Datensammlung (31.01.2013) ergab sich eine Nachbeobachtungszeit von median 29,3 Monaten. Es zeigte sich ein 1-, 2-, 3- und 4-Jahres-Gesamtüberleben von 90,8%, 79,0%, 71,3% und 66,2%.

Die fernmetastasenfreie Überlebensrate betrug 98,5%, 92,7%, 89% und 81,3%. Nach 1, 2 und 3 Jahren zeigte sich eine LRC von 97,5%, 93,1% und 91,3%.

Patientenalter, Geschlecht, KPS, Zigaretten- und Alkoholkonsum, HPV, Tumorlokalisation, Tumorausdehnung und Lymphknotenbefall, Tumorstadium und histologischer Differenzierungsgrad sowie Therapiemodalitäten wurden als mögliche prognostische Einflussfaktoren angenommen. Sie wurden mit der Kaplan-Meier-Methode sowie mittels Cox-Regression untersucht.

Ein signifikant besseres Gesamtüberleben erwies sich zu Gunsten von Patienten, die

- Nichtraucher und Nicht-Alkoholkonsumenten waren,
- keinem kombinierten Alkohol- und Zigarettenkonsum nachgingen,
- einen positiven HPV-Status aufwiesen,
- einen Lymphknotenstatus von pN0 und pN1 sowie
- einen Lymphknotenbefall von  $\leq 2$  Lymphknoten hatten,
- keine extrakapsuläre Tumorausbreitung aufwiesen und deren
- Therapiegesamtdauer  $\leq 13$  Wochen betrug.

Ein signifikanter Vorteil im metastasenfrem Überleben ergab sich für Patienten, die

- Nichtraucher waren,
- einen Lymphknotenbefall von  $\leq 2$  Lymphknoten hatten und deren Lymphknoten  $\leq 2$  cm groß waren,
- keine Lymphangiosis carcinomatosa und
- keine perinodale Tumorausbreitung aufwiesen.

Eine signifikant verbesserte lokoregionäre Kontrolle zeigten Patienten, deren

- Therapiegesamtdauer  $\leq 13$  Wochen betrug.
- Eine nicht-signifikante Tendenz der besseren LRC zeigte sich für Patienten, die eine Resektion in sano (R0 vs. „close margin“) aufwiesen und bei denen zwischen der Operation und dem Radiotherapiebeginn nicht mehr als 42 Tage vergingen.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit bereits bekannte Risikofaktoren (Raucherstatus, HPV, Lymphknotenstatus, extrakapsuläre Tumorausbreitung, Lymphangiosis carcinomatosa und Therapiegesamtdauer) bestätigen.

Insgesamt zeigen sich in diesem Kollektiv die Tumorkontroll- und Überlebensraten vergleichbar mit bereits publizierten Kohorten.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCRA	Adjuvant Cetuximab and Chemoradiation
AJCC	American Committee on Cancer
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECE	Extracapsular Extension (perinodale Lymphknotenbeteiligung)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
ICON-S	Internation Collaboration on Oropharyngeal Carcinoma
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
JÜR	Jahresüberlebensrate
k.A.	keine Angabe
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
LRC	Lokoregionäre Kontrolle
MFS	Metastasis Free Survival (Metastasenfreies Überleben)
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
PY	Pack Years
RCT	Radiochemotherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIB	Simultan integrierte Bosstbestrahlung
sog.	Sogenannt
STIKO	Ständige Impfkommision
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Node, Metastasis-Klassifikation
UICC	International Union for Cancer Control

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Lymphknotenregionen .....	3
Tabelle 2: Geschlechterverteilung hinsichtlich Alkohol- und Zigarettenkonsum .....	16
Tabelle 3: Risikofaktoren in Bezug auf Lokalisation .....	17
Tabelle 4: Tumorcharakteristika .....	18
Tabelle 5: Kombination der T- und N- Stadien, AJCC-Stadien.....	19
Tabelle 6: Strahlendosis Parotiden.....	21
Tabelle 7: Tumorcharakteristika RT vs. RCT.....	22
Tabelle 8: PEG- und Tracheostomaanlage in Bezug auf Tumorlokalisierung ....	23
Tabelle 9: Nachsorge 1-4: Toxizität .....	24
Tabelle 10: Zusammenfassung OS, MFS, LRC und DFS .....	28
Tabelle 11:Nachsorge 1-3: hochgradige Toxizität RT vs. RCT.....	44
Tabelle 12: Zusammenfassung: Vergleich des Gesamtüberlebens .....	55
Tabelle 13: Zusammenfassung: Vergleich des rezidivfreien Überlebens .....	55
Tabelle 14: Zusammenfassung: Vergleich des metastasenfremen Überlebens.	57
Tabelle 15: Zusammenfassung: Vergleich der Toxizitäten RT vs. RCT .....	58

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kumulatives Gesamtüberleben.....	25
Abbildung 2: Lokoregionäres rezidivfreies Überleben .....	26
Abbildung 3: Metastasenfreies Überleben .....	27
Abbildung 4: Krankheitsfreies Überleben .....	28
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum .....	30
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum.....	31
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom kombinierten Alkohol- und Zigarettenkonsum.....	31
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom HPV-Status .....	32
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall.....	34
Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten .....	35
Abbildung 11: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten .....	35
Abbildung 12: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lymphknotengröße .....	36
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der perinodalen Tumorausbreitung .....	37
Abbildung 14: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von der perinodalen Tumorausbreitung.....	37
Abbildung 15: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit von einer Lymphangiosis carcinomatosa .....	38
Abbildung 16: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Resektions- status (R0 vs. „close margin“)......	40
Abbildung 17: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen der Operation und dem Radiotherapiebeginn.....	41
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdauer der Therapie.....	42
Abbildung 19: Lokoregionäre Kontrolle in Abhängigkeit von der Gesamtdauer der Therapie .....	42
Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Chemotherapie (RT vs. RCT) .....	43

## 10. Literaturverzeichnis

1. *Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI (Hrsg.): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes-Krebs in Deutschland 2013/2014.* 2017. **11.Auflage**: p. 24-27.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
3. Curado, M.P. and P. Boyle, *Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol.* Curr Opin Oncol, 2013. **25**(3): p. 229-34.
4. Balaram, P., et al., *Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene.* Int J Cancer, 2002. **98**(3): p. 440-5.
5. Hashibe, M., et al., *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.* J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(10): p. 777-89.
6. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer.* Cancer Res, 1988. **48**(11): p. 3282-7.
7. Hashibe, M., et al., *Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(2): p. 541-50.
8. Talamini, R., et al., *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study.* Cancer Causes Control, 2002. **13**(10): p. 957-64.
9. Mashberg, A. and A. Samit, *Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers.* CA Cancer J Clin, 1995. **45**(6): p. 328-51.

10. Franceschi, S., et al., *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy*. *Cancer Res*, 1990. **50**(20): p. 6502-7.
11. Herrero, R., et al., *Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(23): p. 1772-83.
12. Hong, A.M., et al., *Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma*. *Int J Cancer*, 2013. **132**(12): p. 2748-54.
13. Kreimer, A.R., et al., *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(2): p. 467-75.
14. Gillison, M.L., et al., *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(6): p. 407-20.
15. *Mitteilung der STKO am RKI: Impfung gegen HPV für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung*. *Epid Bull*, 2007. **12**: p. 97-103.
16. *Mitteilung der STIKO am RKI: Impfung gegen HPV - Aktuelle Bewertung der STIKO*. *Epid Bull*, 2009. **32**: p. 319-328.
17. D'Souza, G. and A. Dempsey, *The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine*. *Prev Med*, 2011. **53 Suppl 1**: p. S5-S11.
18. Gillison, M.L., A.K. Chaturvedi, and D.R. Lowy, *HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women*. *Cancer*, 2008. **113**(10 Suppl): p. 3036-46.
19. Uzcudun, A.E., et al., *Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain*. *Head Neck*, 2002. **24**(9): p. 830-40.

20. Thurnher, D., *HNO-Heilkunde - Ein symptomorientiertes Lehrbuch*. 2011, Wien ; New York: Springer. 399 Seiten, p.361-380.
21. Boenninghaus, H.-G., Lenarz, Thomas, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 13. Aufl. ed. 2007, Heidelberg: Springer. 413 Seiten, p. 230-274
22. Chin, D., et al., *Head and neck cancer: past, present and future*. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. **6**(7): p. 1111-8.
23. *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual - Seventh Edition*. Springer, 2010: p. 21-68.
24. Gregoire, V., et al., *CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines*. Radiother Oncol, 2003. **69**(3): p. 227-36.
25. Kotwall, C., et al., *Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck*. Am J Surg, 1987. **154**(4): p. 439-42.
26. Probert, J.C., R.W. Thompson, and M.A. Bagshaw, *Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer*. Cancer, 1974. **33**(1): p. 127-33.
27. Ferlito, A., et al., *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(4): p. 202-7.
28. Vokes, E.E., et al., *Head and neck cancer*. N Engl J Med, 1993. **328**(3): p. 184-94.
29. Mehanna, H., et al., *PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer*. N Engl J Med, 2016. **374**(15): p. 1444-54.
30. Wittekindt, C., et al., *Expression of p16 protein is associated with human papillomavirus status in tonsillar carcinomas and has implications on survival*. Adv Otorhinolaryngol, 2005. **62**: p. 72-80.

31. Stephen, J.K., et al., *Significance of p16 in Site-specific HPV Positive and HPV Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Cancer Clin Oncol*, 2013. **2**(1): p. 51-61.
32. Karstens, J.H., *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*. 5 ed. 2010, Berlin: Lehmanns Media. 319 Seiten.
33. *Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V.: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. 2012.
34. Argiris, A., et al., *Head and neck cancer*. *Lancet*, 2008. **371**(9625): p. 1695-709.
35. *Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (B1: F.Bootz, H.-P.Howaldt): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen - Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien*. 2008.
36. Sauer, R., *Strahlentherapie und Onkologie*. 5 ed. 2010, München: Elsevier, Urban & Fischer. 536 Seiten.
37. W. Budach, C.B., V. Budach, *Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx*. *Onkologe*, 2001. **7**: p. 550-556.
38. Laban, S., et al., *[New aspects of primary radiochemotherapy in head and neck cancer. Highlights from the 2011 ASCO Congress]*. *HNO*, 2012. **60**(5): p. 393-7.
39. Brizel, D.M., et al., *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(25): p. 1798-804.

40. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. *Radiother Oncol*, 2009. **92**(1): p. 4-14.
41. Bourhis, J., et al., *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. *Lancet*, 2006. **368**(9538): p. 843-54.
42. Horiot, J.C., et al., *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy*. *Radiother Oncol*, 1992. **25**(4): p. 231-41.
43. Fu, K.K., et al., *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(1): p. 7-16.
44. Dische, S., et al., *A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer*. *Radiother Oncol*, 1997. **44**(2): p. 123-36.
45. Gupta, T., et al., *Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: An adjusted indirect comparison meta-analysis*. *Head Neck*, 2015. **37**(5): p. 670-6.
46. Ang, K.K., et al., *Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **51**(3): p. 571-8.
47. Peters, L.J., et al., *Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **26**(1): p. 3-11.

48. Fietkau R., L.C.S.R., *Postoperative Concurrent Radiochemotherapy versus Radiotherapy in High-Risk SCCA of the Head and Neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. ASCO (06-AB-32764)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2006. **24 Abstract 5507**.
49. Epstein, J.B., et al., *Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. **86(6)**: p. 673-7.
50. Denis, F., et al., *Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55(1)**: p. 93-8.
51. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck, 2005. **27(10)**: p. 843-50.
52. Laramore, G.E., et al., *Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **23(4)**: p. 705-13.
53. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 2003. **349(22)**: p. 2091-8.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. Bachaud, J.M., et al., *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **20**(2): p. 243-6.
58. Langendijk, J.A., et al., *Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy*. J Clin Oncol, 2008. **26**(22): p. 3770-6.
59. Gillison, M.L., et al., *Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(9): p. 709-20.
60. Dahlstrom, K.R., et al., *Human papillomavirus type 16 infection and squamous cell carcinoma of the head and neck in never-smokers: a matched pair analysis*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(7): p. 2620-6.
61. Adelstein, D.J., et al., *Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C*. Head Neck, 2009. **31**(11): p. 1393-422.
62. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute: *Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE), Version 4.0*. NIH Publication, 2009. **09-5410**.
63. Applebaum, K.M., et al., *Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(23): p. 1801-10.
64. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1944-56.

65. Smith, E.M., et al., *Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers*. Int J Cancer, 2004. **108**(5): p. 766-72.
66. Fakhry, C., et al., *Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(4): p. 261-9.
67. Ang, K.K., et al., *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(1): p. 24-35.
68. O'Sullivan, B., et al., *Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(4): p. 440-451.
69. München, T.M.a.T., *Tumorstatistik: Überleben; C32, C10.1: Larynxkarzinom* <http://www.tumorregister-muenchen.de>, aufgerufen am 13.10.2013. 2013.
70. München, T.M.a.T., *Tumorstatistik: Überleben; C00-C14: HNO-Tumoren* <http://www.tumorregister-muenchen.de>, aufgerufen am 10.06.2013. 2013.
71. Mashberg, A. and H. Meyers, *Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas: a continuing prospective study of oral cancer. II*. Cancer, 1976. **37**(5): p. 2149-57.
72. Lederman, M., *Cancer of the larynx. I. Natural history in relation to treatment*. Br J Radiol, 1971. **44**(524): p. 569-78.
73. Bachaud, J.M., et al., *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(5): p. 999-1004.
74. F. C. Holsinger, W.D., N. Bekele, R. S. Weber, M. S. Kies, B. S. Glisson, *Abstract - Clinicopathologic predictors of distant metastasis in head and neck cancer*.

Journal of Clinical Oncology ASCO Annual Meeting Proceedings, 2009. **27**(15 S (May 20 Supplement) 6086).

75. Leemans, C.R., et al., *Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma*. *Cancer*, 1993. **71**(2): p. 452-6.
76. Kao, J., et al., *Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(2): p. 362-70.
77. Langendijk, J.A., et al., *Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy*. *Cancer*, 2005. **104**(7): p. 1408-17.
78. Arduino, P.G., et al., *Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008. **66**(8): p. 1570-9.
79. Browman, G.P., et al., *Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study*. *Head Neck*, 2002. **24**(12): p. 1031-7.
80. Brockstein, B., et al., *Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(8): p. 1179-86.
81. Mick, R., et al., *Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991. **105**(1): p. 62-73.
82. Cerezo, L., et al., *Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases*. *Cancer*, 1992. **69**(5): p. 1224-34.

83. Amdur, R.J., et al., *Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **16**(1): p. 25-36.
84. Kademani, D., et al., *Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1599-605.
85. Greenberg, J.S., et al., *Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer*. Cancer, 2003. **97**(6): p. 1464-70.
86. Psychogios G., G.E., Waldfahrer F., Iro H., *Meeting Abstract: Prognostic significance of lymphangiosis carcinomatosa in patients with head and neck carcinoma*,  
<http://www.egms.de/static/de/meetings/hno2007/07hno076.shtml>,  
aufgerufen am 01.11.2013. German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. 78th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2007.
87. Schiff, P.B., et al., *Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer*. J Surg Oncol, 1990. **43**(4): p. 203-8.

## **11. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. C. Belka danke ich für die Promotionsmöglichkeit an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei Frau Dr. med. Monika Patz möchte ich mich für die Auswahl und Bereitstellung des Themas und die sehr gute Betreuung zu Beginn der Arbeit bedanken, weiterhin bei Frau Dr. med. Corinna Macht ich für die Fortführung der Betreuung und das Korrekturlesen der Arbeit.

Herrn Dr. med. Cornelius Maihöfer danke ich sehr für die Zeit und Mühe, die er in meine Arbeit investiert hat sowie für die konstruktive Kritik während der Fertigstellung.

Ich danke den Mitarbeitern des Instituts für Strahlentherapie und Radioonkologie für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung während meines wissenschaftlichen Semesters. Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Karim-Maximilian Niyazi danke ich für seine Hilfsbereitschaft bei statistischen Fragestellungen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Ehemann Dino Omeragic bedanken, der immer ein offenes Ohr für mich hat und mich stets motiviert, sowie bei meinen Geschwistern und Freunden, die mir, jeder auf seine eigene Art und Weise, eine große Hilfe waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich jederzeit unterstützen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

## **12. Eidesstattliche Versicherung**

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

### **Adjuvante Radio(-chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und aller 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 12.08.2019

Arnela Vejzovic-Omeragic