

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka

Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Therapieergebnis von Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

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

vorgelegt von

Nora Thomsen, geb. Kienlechner

aus Basel

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ute Ganswindt
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Cornelius Maihöfer
Mitberichterstatter:	PD Dr. Bernhard Weiß
	Prof. Dr. Sebastian Strieth
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung	07.10.2021

Eidesstattliche Versicherung

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

„Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Therapieergebnis von Patienten
mit adjuvanter Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren.“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11. Oktober 2021

Nora Thomsen, geb. Kienlechner

Confirmation of Congruency between Printed and Electronic Version of the Doctoral Thesis

I hereby declare that the electronic version of the submitted thesis, entitled

„Der Einfluss von Komorbiditäten auf das Therapieergebnis von Patienten
mit adjuvanter Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren.“

is congruent with the printed version both in content and format.

München, den 11.Oktober 2021

Nora Thomsen, geb. Kienlechner

Teile der in dieser Arbeit enthaltenen Daten wurden publiziert in:

Maihöfer C., Schüttrumpf L., Macht C., Pflugradt U., Hess J., Schneider L., Woischke C., Walch A., Baumeister P., Kirchner T., Zitzelsberger H., Belka C., Ganswindt U.: *Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck – clinical results from the cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer.”* Radiat Oncol. 2018 Jul 3;13(1):123. doi: 10.1186/s13014-018-1067-1.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
1.1	Tumore der Kopf-Hals-Region.....	8
1.2	Strahlentherapeutische Behandlung der HNC.....	9
1.2.1	Definitive Radiochemotherapie.....	9
1.2.2	Adjuvante Radiochemotherapie.....	9
1.2.3	Palliative Therapie.....	10
1.2.4	Früh- und Spätfolgen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.....	10
1.3	Prognoseverbesserung und onkologisches Assessment für Patienten mit HNC.....	11
1.4	Ziel der vorliegenden Arbeit.....	13
2	Methodik.....	15
2.1	Patientenkollektiv und Ethikvotum.....	15
2.2	Durchführung der Datenerhebung.....	15
2.3	Datenauswertung und Statistik.....	16
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Kohortenbeschreibung.....	18
3.1.1	Überblick über die Gesamtkohorte.....	18
3.1.2	Tumorcharakteristik innerhalb der Gesamtkohorte.....	21
3.1.3	Durchgeführte tumorspezifische Therapie innerhalb der Gesamtkohorte.....	23
3.1.4	Subgruppe der HPV positiven Oropharynxkarzinome.....	26
3.2	Rezidiv und Überleben der Gesamtkohorte:.....	27
3.2.1	Überleben der Gesamtkohorte.....	27
3.2.2	Überleben innerhalb der Subgruppe HPVORO.....	32
3.2.3	Rezidivrate der Gesamtkohorte.....	32
3.2.4	Rezidivrate der Subgruppe HPVORO.....	36
3.3	Patientenspezifische Faktoren.....	37
3.3.1	Untersuchung des ACE-27 Score als Prognosefaktor.....	37
3.3.2	Untersuchung des ASA-Wertes als Prognosefaktor.....	40
3.3.3	Untersuchung des ECOG Performance Status als Prognosefaktor.....	41
3.3.4	Auswirkungen von ASA-Wert und ECOG Performance Status auf das Überleben der Gesamtkohorte.....	42
3.3.5	Der Einfluss einer bestehenden Anämie auf Überleben und Rezidivrate.....	44
3.3.6	Die Auswirkung von Tabakkonsum auf Überleben und Rezidiv.....	47

3.3.7	Der Einfluss von Alkoholkonsum auf Rezidiv und Überleben der Gesamtkohorte.	50
3.4	Untersuchungen der Gesamtkohorte im multivariaten Modell	52
4	Diskussion	54
4.1	Der Einfluss von Tumorcharakteristik und Therapie auf das Outcome	54
4.1.1	Outcome bei Patienten mit HPV positivem Oropharynxkarzinom	54
4.1.2	Der Einfluss von ECE und Lymphknoten auf den Therapieerfolg	55
4.2	Komorbiditäten und die standardisierte Erfassung mittels Indizes	56
4.2.1	Der ECOG Performance Status	56
4.2.2	Die ASA-Klassifikation	57
4.2.3	Der ACE-27 Score	57
4.3	Komorbidität und Überleben (OAS/DSS/DUS)	58
4.4	Komorbidität und Tumortherapie bei Patienten mit HNC	59
4.5	Anämie bei Patienten mit HNC	60
4.5.1	Anämie und Überleben bei Patienten mit HNC	60
4.5.2	Anämie und Tumortherapie	60
4.6	Tabak und Alkohol bei Patienten mit HNC	61
4.7	Patientenspezifische Risikofaktoren bei Patienten mit HNC	62
4.8	Schwächen der vorliegenden Untersuchung	62
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Anhang	79
7.1	Abbildungsverzeichnis	79
7.2	Tabellenverzeichnis	81
7.3	Abkürzungen	84
8	Danksagung	85

1 Einleitung

1.1 Tumore der Kopf-Hals-Region

Weltweit stellen Tumore der Kopf-Hals-Region (HNC) mit über 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr die sechsthäufigste Malignomkrankung dar.^{1,2} In Deutschland erkrankten im Jahr 2013 über 13 000 Menschen an Tumoren des Mund- und Rachenraumes und 3 500 Menschen an Tumoren des Kehlkopfes.³ In der Regel handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome, seltener um Adenokarzinome.⁴ Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines HNC sind Alkohol- und Tabakkonsum.^{5,6-9} Männer erkranken häufiger als Frauen, der Altersgipfel liegt zwischen dem 61. und dem 65. Lebensjahr.⁵ Die Langzeitprognose von HNC ist weiterhin schlecht, die Rezidivrate liegt bei über 20%.^{10,11,12} In den letzten Jahren wird zudem eine steigende Inzidenz humaner Papillomviren (HPV) assoziierter HNCs beobachtet.¹³⁻¹⁵ Die HPV-Infektion spielt besonders in der Tumorgenese von Oropharynxkarzinomen eine entscheidende Rolle, wo sie für 40-90% der Tumore verantwortlich ist.^{16,17,18} Trotz früher lymphatischer Metastasierung ist die Prognose für Patienten, die an einem HPV positiven Oropharynxkarzinom (HPVORO) erkranken, in der Regel gut.^{14,13,16} Bei Tumoren anderer Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich konnte ein direkter Zusammenhang zwischen HPV-Infektion und Tumorgenese bislang nicht festgestellt werden. Der HP-Virus vom Genotyp 16 ist der weitaus am häufigsten auftretende HP-Virus im Kopf-Hals-Bereich und der einzige HP-Virus, der nachweislich die Karzinogenese von Oropharynxtumoren herbeiführt.^{16,19,17}

Tumore der Kopf-Hals-Region befinden sich bei Diagnosestellung oft in einem fortgeschrittenen Stadium, häufig liegt bereits eine lymphatische Metastasierung vor.¹² Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Fremdkörper- bzw. Globusgefühl können Symptome sein.²⁰ Neben klinischer Untersuchung durch einen Hals-Nasen-Ohrenarzt oder einen Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen wird die Diagnose in der Regel mittels Panendoskopie und Biopsie gesichert. Die Therapie erfolgt stadienadaptiert auch unter Berücksichtigung des Patientenwillens bzw. orientiert am zu erwartenden funktionellen Ergebnis. Bei der operativen Tumorentfernung ist das wichtigste Ziel eine vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion), sowie der Erhalt der Schluck- und Atemwege.²¹ Neben der operativen Therapie kommt der strahlentherapeutischen Behandlung im kurativen Therapieansatz eine zentrale Bedeutung zu.^{22,12}

1.2 Strahlentherapeutische Behandlung der HNC

1.2.1 Definitive Radiochemotherapie

Eine primäre Radiochemotherapie ist bei Tumoren des Nasopharynx, oder Inoperabilität bei lokal weit fortgeschrittenem Wachstum indiziert.²³ Auch der Wunsch des Patienten bzw. das zu erwartende funktionelle Outcome mit Erhalt der Sprech-, Atem- und Schluckfähigkeit, sowie Patientenkomorbiditäten mit erhöhtem Operationsrisiko muss beim Therapieentscheid berücksichtigt werden. Die perkutane Radiotherapie erfolgt in der Regel mit 70 Gray (Gy) Gesamtdosis im Bereich makroskopischer Tumorregionen, fraktioniert mit 5 x 2,0 Gy pro Woche.²³ Eine zusätzliche (meist platinbasierte) Chemotherapie hat sich für alle Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich als wirksam erwiesen. Im Idealfall erfolgt sie nach allen internationalen Leitlinienempfehlungen als konkomitante Radiochemotherapie.^{24,25} Patienten, die aufgrund von internistischen Komorbiditäten keine simultane Systemtherapie erhalten können, werden einer alleinigen Strahlentherapie mit weiterhin kurativ intendiertem Therapieansatz zugeführt.

1.2.2 Adjuvante Radiochemotherapie

Erfolgte eine operative Tumorentfernung, besteht bei pT3/4-Tumoren, vorhandenen Lymphknotenmetastasen, perineuraler Invasion (Pn1), oder Lymphgefäßinvasion (L1) eine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie.^{12,26} Sie sollte idealerweise spätestens 4-6 Wochen nach Operation beginnen, eine Verzögerung verschlechtert das Ergebnis.^{27,28,29} Indikation für eine zusätzliche simultane Chemotherapie stellen positive Resektionsränder oder Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Expansion (ECE) dar.^{12,28} Vor jeder strahlentherapeutischen Behandlung im Kopf-Hals-Bereich, bei der Zähne oder Speicheldrüsen erfasst werden, erfolgt vorab eine Zahnsanierung, sowie Fluoridprophylaxe und intensive Zahnpflege, insbesondere auch nach Abschluss der Behandlung.^{30,31}

Goldstandard der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich stellt die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) dar, welche sich durch hohe Präzision und eine verbesserte Schonung von Risikoorganen auszeichnet.^{32,33} Bei Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich lassen sich insbesondere Speicheldrüsen besser schonen.¹¹ Die Planung erfolgt Computertomographie gestützt. Das Planungszielvolumen erster Ordnung (PTV) umfasst in der Regel das Tumorbett, regionär befallene Lymphknoten und einen Sicherheitssaum.¹¹ Die Bestrahlung erfolgt im Tumorbereich mit einer Gesamtdosis von 60-66 Gy und einer Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy. Im Bereich nicht befallener Lymphknoten sind 50-54 Gy ausreichend (PTV zweiter Ordnung). Eine Unterbrechung der Radiotherapie sollte auf Grund der negativen Auswirkungen auf die lokale Tumorkontrolle durch die strahlenbiologisch dann einsetzende

Repopulierung von Tumorzellen vermieden werden.^{28,34} Fietkau et al. sowie Bernier et al. zeigen in ihren Arbeiten darüber hinaus, dass eine kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie überlegen ist.^{35,36} Sie erfolgt meist als platinbasierte Chemotherapie.^{37,38} An der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität München erfolgt die Chemotherapie analog dem ARO-9603 Schema: Cisplatin 20mg/m² sowie 600mg/m² 5-Fluoruracil an Tag 1-5 und Tag 29-33.^{12,35} Sofern Patienten wegen internistischer Kontraindikationen keine simultane Chemotherapie erhalten können, erfolgt die alleinige postoperative Radiotherapie wie oben geschildert.

1.2.3 Palliative Therapie

Sind alle operativen und strahlentherapeutischen Möglichkeiten erfolglos ausgeschöpft, oder liegt eine Fernmetastasierung vor, wird im palliativen Setting meist auf Chemotherapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab (EXTREME-Schema in Kombination mit 5-FU und Cisplatin) oder mittlerweile auf eine Immuntherapie (z.B. Nivolumab oder Pembrolizumab) zurückgegriffen.³⁹

1.2.4 Früh- und Spätfolgen einer Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich

Wie bei jeder onkologischen Behandlung können bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren Früh- und Spätfolgen auftreten.⁴⁰ Noch während der Bestrahlung kommt es häufig zu Mukositis, Geruchs- bzw. Geschmackstörung und schmerzhaften Schluckstörungen, welche mitunter die Nahrungsaufnahme erschweren.^{40,41} Eine parenterale Ernährung mittels PEG oder i.v. Port kann erforderlich werden. Im Anschluss an die Bestrahlung klingen zunächst die akute Mukositis und nach einigen Wochen die Geschmackstörung meist wieder vollständig ab. Eine höhere radiogene Belastung der Speicheldrüsen kann jedoch eine bleibende Xerostomie verursachen. Weitere mögliche Spättoxizitäten können sich in Form einer anhaltenden Dysphagie (v.a. Hypopharynx-Tumoren), einer Kieferklemme durch Schädigung des Kiefergelenks oder auch einer Hypothyreose manifestieren.^{42,43}

Im Anschluss an die strahlentherapeutische Behandlung erfolgt eine engmaschige Nachsorge mittels klinischer Inspektion des Hals- und Rachenraumes, sonographischer Kontrolle der Lymphknoten (LK) und ggf. CT/MRT-Bildgebung.⁴⁴ Das Risiko ein Rezidiv zu erleiden hängt von Risikofaktoren wie positivem Resektionsrand, ECE und Lymphknotenbefall ab. Die Rezidivrate ohne Risikofaktoren liegt bei ca. 10%, mit Risikofaktoren bei über 30%.¹²

1.3 Prognoseverbesserung und onkologisches Assessment für Patienten mit HNC

Als wichtige tumorspezifische Prognosefaktoren für HNC gelten Tumorausbreitung, Lymphknotenmetastasen, ECE, R-Status und der HPV-Status.⁴⁵ Patientenspezifische Prognosefaktoren sind Faktoren, welche das individuelle Überleben, den Behandlungserfolg und somit die Wahl der Therapie beeinflussen.⁴⁶ Für Patienten mit HNC sind hierbei Alter, Geschlecht, Alkohol- und Tabakkonsum, Ernährung, das Vorliegen einer B-Symptomatik und bestehende Komorbiditäten Gegenstand der aktuellen Forschung.^{15,46–49}

Noch immer sind Alkohol- und Tabakkonsum für ca. 75% aller Tumore der Kopf-Hals-Region verantwortlich.⁵⁰ Mindestens ein Drittel der Patienten konsumieren selbst nach Diagnosestellung weiterhin Tabak.⁵¹ Rauchen und Alkoholkonsum erhöhen zusätzlich das Risiko für Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen und die Entstehung von Zweitumoren.^{10,50} Die vorliegende Datenerhebung wird den Einfluss von Alkohol und Tabak auf das Outcome bei Patienten mit HNC untersuchen. Hierbei soll insbesondere darauf geachtet werden, ob Tabak- bzw. Alkoholkonsum unter Berücksichtigung von Komorbiditäten einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt.

Für die Effektivität der Strahlenwirkung spielt die Bildung von Sauerstoffradikalen eine entscheidende Rolle.⁵² Die Faktoren Tumorphypoxie und Anämie geraten zunehmend in den Fokus klinischer Forschung.^{53–55} Eine Anämie entsteht durch Beeinträchtigung der Erythropoese, vermehrten Abbau von Erythrozyten, oder Blutverlust. Alle drei Auslöser sind bei Krebspatienten auf Grund ihrer Erkrankung und der oftmals aggressiven Behandlung möglicherweise vorhanden.⁵⁶ Meist wird die Anämie multifaktoriell durch die Komorbiditäten des Patienten sowie ggf. die Krebserkrankung ausgelöst.⁴⁸ Die vorliegende Arbeit wird auch den Einfluss des Hämoglobinwertes auf den Therapieerfolg untersuchen. Darüber hinaus soll der Hb-Wert als unabhängiger Prognosefaktor und seine Verlässlichkeit für das onkologische Assessment überprüft werden.

Komorbiditäten sind definiert als Krankheiten, die neben der Hauptdiagnose und unabhängig von dieser bestehen.⁵⁷ Der Einfluss dieser krebsunabhängigen Faktoren auf die Therapiemöglichkeiten und das Behandlungsergebnis gewinnen in der medizinischen Forschung an Aufmerksamkeit.^{57,58} Es existiert bisher jedoch kein einheitliches onkologisches Assessment für Patienten mit HNC, welches neben dem Tumorstadium relevante Komorbiditäten mit berücksichtigt.

Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes eines Patienten existieren verschiedene Ansätze, welche versuchen Patienten in prognostische/prädiktive

Risikogruppen zu unterteilen. Diese werden bereits heute im onkologischen Assessment in unterschiedlichem Ausmaß verwendet. Der „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG Performance Status) wurde speziell für onkologische Patienten entwickelt und quantifiziert das Aktivitätsniveau im Alltag, siehe Tabelle 1.⁵⁹

ECOG 0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
ECOG 1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit, bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
ECOG 2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
ECOG 3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
ECOG 4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
ECOG 5	Tod.

Tabelle 1: ECOG Performance Status.

Als Performance Status beurteilt der ECOG den Effekt der Erkrankung auf die Fähigkeit des Patienten seinen Alltag zu bewältigen.^{5,60} Beurteilt durch den behandelnden Arzt, erhält der Patient einen Punktwert zwischen 0 und 5, wobei 0 Punkte einer uneingeschränkten Aktivität wie vor der Erkrankung entsprechen und 5 Punkte dem Tod des Patienten.⁶¹

Der „American Society of Anesthesiologists Physical Status“ (ASA-Klassifikation) stellt eine weitere Möglichkeit dar, den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten zu erfassen. 1941 von Saklad et al. erstmals eingeführt⁶², hat sich die ASA-Klassifikation für die Vorhersage der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität bewährt.^{63,64} Der behandelnde Anästhesist ordnet den Patienten an Hand des allgemeinen Gesundheitszustandes in eine der sechs ASA-Klassen ein, siehe Tabelle 2.

ASA 1	Normaler gesunder Patient.
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (ohne Leistungseinschränkung).
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (mit Leistungseinschränkung).
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die (mit oder ohne Operation) eine ständige Lebensbedrohung ist.
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich die nächsten 24 Stunden nicht überleben wird.
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden.

Tabelle 2: ASA-Score.

ASA 1 entspricht dabei einem gesunden Patienten, ASA 6 einem hirntoten Patienten. In neueren Untersuchungen wird der prädiktive Wert der ASA-Klassifikation bezüglich des langfristigen Outcome bei Tumorpatienten vermehrt untersucht.^{63,65,66}

Die Adulty Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) ist eine Weiterentwicklung des Kaplan-Feinstein Index für Patienten mit Diabetes mellitus⁶⁷ und wurde speziell für Tumorpatienten angepasst und validiert, siehe Tabelle 3.^{68,57}

ACE-27 0	Keine Begleiterkrankungen
ACE-27 1	Milde Begleiterkrankungen
ACE-27 2	Moderate Begleiterkrankungen
ACE-27 3	Schwere Begleiterkrankungen
ACE-27 9	Unbekannt

Tabelle 3: ACE-27-Score.

Der ACE-27 Score ist ein objektiver, leicht zu evaluierender Komorbiditätsindex, der keiner besonderen Einarbeitung oder Schulung bedarf. Zudem ist er anhand von Krankenakten gut retrospektiv zu erheben und wurde bereits vielfach für Studien bei Patienten mit HNC eingesetzt.^{69,70,71} 27 Krankheiten werden dabei auf Grund ihrer Ausprägung mit 0 bis 3 Punkten bewertet (die zu behandelnde Krebserkrankung jedoch nicht berücksichtigt). Am Ende erhält der Patient den höchsten Einzelwert als Gesamtwert. Eine Ausnahme besteht, wenn zwei Einzelwerte von jeweils 2 Punkten vergeben werden. In diesem Falle erhält der Patient einen Gesamtwert von 3 Punkten.⁷²

Die vorliegende Arbeit wird retrospektiv ein onkologisches Assessment mittels ECOG Performance Status, ASA-Klassifikation und ACE-27 Score durchführen.

1.4 Ziel der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll retrospektiv mittels onkologischem Assessment mittels ECOG Performance Status, ASA-Klassifikation und ACE-27 Score der prädiktive Wert der Indizes im Hinblick auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, tumorspezifisches Überleben und Rezidivrate untersucht werden.

Es wird der Hypothese nachgegangen, dass es sich bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich um Risikopatienten handelt, welche unter anderem durch tumorinduzierende Noxen ein hohes Maß an Komorbiditäten aufweisen. Normalerweise erfolgt die Behandlung eines Krebspatienten abhängig vom Ausmaß seiner Tumorerkrankung. Anhand von Tumorlokalisierung, Tumorausbreitung und Gewebeeinfiltration erfolgt das Tumorstaging mittels TNM-Klassifikation.⁷³ Für eine am Patientenwohl orientierte Therapieplanung und eine informierte Entscheidung, benötigen sowohl Arzt als auch Patient eine möglichst verlässliche Prognose bezüglich individuellem Behandlungserfolg und Überleben. Hierfür scheint die TNM-Klassifikation alleine jedoch bei Patienten mit HNC ungenügend.^{74,75} Bei Patienten mit HNC handelt es sich um Patienten mit einem hohen Maß an Komorbiditäten und somit einem

erhöhten Risiko für therapiebedingte Nebenwirkungen und krebsunabhängige Mortalität. In Studien konnte vielfach gezeigt werden, dass patientenspezifische Parameter den individuellen Behandlungserfolg und das Gesamtüberleben maßgeblich beeinflussen. Patientenspezifische Faktoren wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten fließen jedoch meist lediglich als Therapielimitationen in die Behandlungsplanung ein.⁷⁶

Dieser Promotionsarbeit liegt die Hypothese zu Grunde, dass die zusätzliche Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren bei Patienten mit HNC zu einer verbesserten Prognose bezüglich Überleben und Therapieerfolg führt. Hierfür wird die vorliegende Arbeit anhand einer retrospektiven Erhebung verschiedene Komorbiditätsindizes sowie Patientencharakteristika als Prädiktoren untersuchen. Die erfassten Laborwerte, Patientendaten und Tumorcharakteristika sollen auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben und das tumorunabhängige Überleben von Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region untersucht werden. Retrospektiv wird hierfür ein onkologisches Assessment mittels ECOG Performance Status, ASA-Klassifikation und ACE-27 Score erfolgen und der prädiktive Wert dieser Indizes untersucht werden. Als patientenspezifische Parameter soll insbesondere der Einfluss des Hämoglobinwertes, sowie der Einfluss von Alkohol- und Tabakkonsum auf den Therapieerfolg untersucht werden. Es soll überprüft werden, in wie weit sich aus den erfassten patientenspezifischen und tumorspezifischen Parametern verlässliche Prognosen für den Behandlungserfolg ableiten lassen.

Langfristig soll die Hinzunahme patientenspezifischer Parameter wie Komorbiditäten helfen eine individualisiertere Prognose abzugeben. Diese kann die Entscheidungsfindung für eine spezifische Therapie unterstützen. Selbst die grundsätzliche Entscheidung für einen kurativen versus palliativen Therapieansatz könnte unter Hinzunahme patientenspezifischer Faktoren individualisiert werden und dem hohen Anspruch einer patientenspezifischen Therapie gerecht werden. Ziel ist es die Entwicklung des onkologischen Assessments in der Weise zu verbessern, dass neben der Tumorerkrankung die Komorbiditäten des Patienten standardisiert einbezogen werden können und der behandelnde Arzt bei der Aufgabe unterstützt wird einen am Patientenwohl orientierten Behandlungsplan zu entwickeln. Die vorliegende Erhebung erfolgt zusätzlich als klinikinterne Qualitätskontrolle.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv und Ethikvotum

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 302 Patienten einbezogen, die zwischen 2008 und 2015 an Tumoren der Kopf-Hals-Region (HNC) erkrankten. Bei allen Patienten erfolgte die Diagnose mittels Biopsie und histologischer Untersuchung. In die Auswertung aufgenommen wurden Männer und Frauen ab dem 18. Lebensjahr, die an einem primären Tumor der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder Larynx erkrankt waren und nach chirurgischer Tumorentfernung eine postoperative adjuvante Strahlentherapie erhielten. Keiner der Patienten unterzog sich einer neoadjuvanten Therapie. Nach Diagnosesicherung wurde im interdisziplinären Tumorboard das therapeutische Vorgehen geplant. Die Bestrahlung erfolgte an der Klinik für Strahlentherapie der Universität München an fünf Tagen pro Woche.

Für die retrospektive Datenauswertung lag im Rahmen der klinischen Kooperationsgruppe (KKG) "Personalisierte Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren" ein positives Ethikvotum (No 448-13) der lokalen Ethikkommission vor.

2.2 Durchführung der Datenerhebung

Für die vorliegende Untersuchung wurde der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten mittels drei verschiedener Komorbiditätsindizes erfasst. Mittels Aktenrecherche wurde der ASA-Wert sowie der ECOG-Wert ermittelt. Ersterer wurde präoperativ vom behandelnden Anästhesisten vergeben, letzterer vom behandelnden Strahlentherapeuten vor Beginn der Radiotherapie. Mit Hilfe von Patientenakten und elektronischen Dokumentationssystemen wurde der ACE-27 Score retrospektiv für den Zeitpunkt vor der operativen Tumorentfernung erhoben. Für die Berechnung des ACE-27 Score wurde die aktuelle Tumorerkrankung nicht berücksichtigt. Des Weiteren erfolgte die Erfassung folgender klinischer Parameter: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Größe, Gewicht vor OP und vor Radiotherapie, Gewichtsverlust in Kilogramm vor Erstdiagnose. Das Tumorstadium wurde mittels TNM-Klassifikation und UICC-Stadium erhoben. Verwendet wurde die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültige TNM-Klassifikation in der Version 7 von 2010. Es erfolgte zusätzlich die Erhebung von Tumorlokalisierung, histologischem Tumortyp und Grading, sowie das Vorliegen und die Lokalisation von Metastasen. Der HPV-Status wurde mittels p16 Immunhistochemie (IHC) aus Biopsiematerial ermittelt. Folgende Laborparameter wurden sowohl vor OP, als auch vor Beginn der adjuvanten Bestrahlung erfasst: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Kreatinin. Zur Auswertung des Behandlungserfolges wurde die Dokumentation folgender Therapieschritte erfasst: Operative Tumorentfernung,

histopathologischer Resektionsstatus sowie entsprechendes Ergebnis nach Nachresektionen, Beginn der Bestrahlung, zeitlicher Abstand zwischen operativer Tumorentfernung und Bestrahlungsbeginn, Gesamtstrahlendosis, Einzeldosis, Dauer der Bestrahlung, Planungszielvolumen (PTV), PTV-Boost, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Wahl der Chemotherapeutika und gegebenenfalls Therapieabbruch. Bei Patienten, die eine platinhaltige Chemotherapie bekamen, wurde zusätzlich die Nierenclearance erfasst, welche mittels nuklearmedizinischer Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie erhoben wurde. Substanzmissbrauch wie Tabak- und Alkoholkonsum wurde zusammen mit weiteren relevanten Nebendiagnosen erfasst. Relevante Informationen konnten in elektronischen Patientenakten, sowie OP-Akten und Bestrahlungsakten gefunden werden.

Das Follow-up erfolgte über die Ambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, sowie durch die Klinik für Strahlentherapie der Universität München. Im Einzelfall wurden Patienten per Telefon direkt kontaktiert. Als erster Endpunkt der Datenerhebung wurde der Tod des Patienten, bzw. das letzte Lebenszeichen gewählt. Weitere Endpunkte waren das Auftreten eines Rezidivs, unterteilt in lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastase. Das Todesdatum wurde mittels Aktenrecherche oder in Einzelfällen Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt bzw. Familienangehörigen erhoben.

2.3 Datenauswertung und Statistik

Als Startpunkt wurde der erste Tag der Bestrahlung gewählt. Das Gesamtüberleben (OAS) wurde definiert als Zeitraum vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum Tod des Patienten, das krankheitsfreie Überleben (DFS) als Zeitraum vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod des Patienten. Das krankheitsspezifische Überleben (DSS) wurde definiert als der Zeitraum vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum Tod durch Tumor. Das krankheitsunabhängige Überleben (DUS) vom ersten Tag der Bestrahlung bis zum Tod auf Grund anderer Ursachen. Für kontinuierliche Variablen wurden neben Minimum und Maximum, Quartile, Median und Mittelwert berechnet. Zusätzlich erfolgte für eine bessere Auswertung der Daten eine Kategorisierung in Subgruppen. Für die Komorbiditätsindizes erfolgte eine Dichotomisierung wie folgt: ECOG 0 versus ECOG ≥ 1 , ASA 1-2 versus ASA 3-4, ACE-27 0-1 versus 2-3. Alkoholkonsum wurde mittels Drinks pro Tag (D/d) festgehalten, wobei 1 Drink als 10g Alkohol definiert wurde, was ca. 0,1L Wein oder 0,33L Bier entspricht. Als Alkoholabusus wurde ein vermehrter bis starker Alkoholkonsum von mind. 2,5 D/d festgelegt. Tabakkonsum wurde mittels der gängigen Einheit Packyears (PY) erhoben, der aktuelle Raucherstatus wurde ebenfalls dokumentiert. Als starke Raucher wurden Raucher mit einem Tabakkonsum von ≥ 50 PY gewertet. Als Laborwerte wurden die Ergebnisse der Laboruntersuchungen verwendet, die im Rahmen der regulären Patientenversorgung erfolgt

waren und vom Institut für Laboratoriumsmedizin der Universität München durchgeführt wurden. Die einschlägigen unteren Grenzwerte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

	Frauen	Männer
Hämoglobin	12 g/dl	13,5 g/dl
Hämatokrit	37 %	40 %
Erythrozytenzahl	4,3 M/ μ l	4,8 M/ μ l
Kreatinin	1,0 mg/dl	1,2 mg/dl

Tabelle 4: Grenzwerte der erhobenen Laborwerte nach WHO.

Das Gewicht wurde mittels BMI ($BMI = \frac{\text{Gewicht in kg}}{\text{Größe in m}^2}$) quantifiziert und kategorisiert, siehe Tabelle 5.

Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	25 - 29,9
Adipositas I	30 - 34,9
Adipositas II	35 - 39,9
Adipositas III	> 40

Tabelle 5: BMI-Einteilung nach WHO.

Statistische Berechnungen erfolgten mittels SPSS Version 23 und Version 25 (IBM Corp., NY, USA). Für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney Test (MWU-Test) verwendet. Um Mittelwerte normalverteilter kontinuierlicher Variablen zu vergleichen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben, oder die einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Assoziationen zwischen kategorialen Variablen wurden anhand des χ^2 -Tests berechnet. Um Überlebenskurven zu vergleichen, wurde der Log-Rank Test angewandt, aufgezeichnet wurden die Überlebenskurven mittels der Kaplan-Meier Methode. Als Startpunkt wurde jeweils der erste Bestrahlungstag verwendet. Es wurden univariate Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalysen berechnet, um den Einfluss einzelner Variablen auf das Outcome zu messen. Im univariaten Modell signifikante und relevante Parameter wurden im zweiten Schritt in einem multivariaten Modell auf Unabhängigkeit überprüft. Die angegebenen p-Werte sind stets zweiseitig, das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei $p < 0,05$ angesetzt. Ergebnisse mit $p < 0,001$ wurden als hochsignifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenbeschreibung

In die vorliegende Arbeit wurden 302 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2008 und Juni 2015 an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik München behandelt wurden.

3.1.1 Überblick über die Gesamtkohorte

Die Patienten waren zwischen 20 und 87 Jahre alt, das mediane Erkrankungsalter betrug 61 Jahre. 79 (25,2%) Patienten waren weiblich, 226 (74,8%) Patienten waren männlich. Ein Überblick über die Kohorte kann Tabelle 6 entnommen werden.

Patientencharakteristik	Anzahl	Prozent
Gesamt	302	100%
Alter		
Minimum	20	
Maximum	87	
Median	61	
Geschlecht		
Männer	226	74,8%
Frauen	76	25,2%
Gesamt	302	
BMI vor OP		
Untergewicht (< 18,5)	13	5,7%
Normalgewicht(18,5-25)	110	48,2%
Übergewicht (25-29)	83	36,4%
Adipositas I (30-34)	16	7,0%
Adipositas II (>35)	6	2,6%
Gesamt	228	
BMI vor RT		
Untergewicht (<18,5)	19	8,9%
Normalgewicht (18,5-25)	126	58,9%
Übergewicht (25-29)	52	24,3%
Adipositas I (30-34)	13	6,1%
Adipositas II (>35)	4	1,9%
Gesamt	214	
Gewichtsverlust vor OP (B-Symptomatik)		
Kein Gewichtsverlust	49	76,6%
Gewichtsverlust ≤ 10%	7	10,9%
Gewichtsverlust >10%	8	12,5%
Gesamt	64	
Gewichtsverlust zwischen OP und 1.RT		
Kein Gewichtsverlust	56	31,8%
Gewichtsverlust ≤ 10%	92	52,3%
Gewichtsverlust > 10%	28	15,9%
Gesamt	176	

Patientencharakteristik	Anzahl	Prozent
Tabakkonsum		
Raucher	203	84,2%
Nichtraucher	38	15,8%
Gesamt	241	
Packyears (PY)		
Median	35	
Maximum	90	
0-20 PY	76	32,5%
20-49 PY	91	38,9%
≥50 PY	67	28,6%
Gesamt	234	
Alkoholkonsum		
Drinks/day (D/d)		
Nie (0D/d)	42	16,3%
Aktuell nicht (0D/d)	7	2,7%
Gelegentlich (2D/week)	43	16,7%
Mäßig (bis 1D/d)	24	9,3%
Vermehrt (bis 3D/d)	44	17,1%
Viel (≥ 4D/d)	31	12,1%
Z.n. Abusus	61	23,7%
Gesamt	252	
ACE		
0	79	26,2%
1	101	33,4%
2	81	26,8%
3	41	13,6%
Gesamt	302	
ASA		
1	5	2,2%
2	97	42,5%
3	126	55,3%
Gesamt	228	
ECOG		
0	90	36,4%
1	142	57,5%
2	15	6,1%
Gesamt	247	

Patientencharakteristik	Anzahl	Prozent
Anämie vor OP		
Normaler Hb	211	80,5%
Anämie	51	19,5%
Gesamt	262	
Anämie vor 1.RT		
Normaler Hb	125	41,9%
Anämie	173	58,1%
Gesamt	298	
Nierenfunktion vor RT		
Kreatinin		
Normales Krea	260	87,2%
Erhöhtes Krea	34	11,4%
Erniedrigtes Krea	4	1,3%
Gesamt	298	
GFR nach MDRD mit KOF		
Minimum 12 ml/min		
Maximum 178 ml/min		
Median 75,43 ml/min		
Gesamt	228	
Nierenclearance Nuklear		
Minimum 122ml/min		
Maximum 343ml/min		
Median 216ml/min		
Gesamt	159	

Tabelle 6: Darstellung aller erfassten patientenspezifischen Parameter der Gesamtkohorte in Anzahl und Prozent. Erfasst wurde Alter, Geschlecht, Komorbidität mittels ASA, ECOG und ACE-27, sowie Laborwerte, Tabak- und Alkoholkonsum.

3.1.2 Tumorcharakteristik innerhalb der Gesamtkohorte

Für die Erfassung der Tumorcharakteristiken wurde die TNM-Klassifikation in ihrer 7. Version von 2010 verwendet. Mit 149 (49,3%) Erkrankten stellten Oropharynxkarzinome die am häufigsten aufgetretenen Tumore dar. Sie wurden mit 60 von 125 (48%) Tumoren sehr viel häufiger positiv auf HPV getestet, als Tumore anderer Lokalisationen (48% vs. 13%; $p < 0,001$; χ^2 -Test). Die Subgruppe der HPV positiven Oropharynxkarzinome (HPVORO) wurde im Verlauf gesondert untersucht (siehe 3.1.4). Bei 213 (70,5%) Patienten fanden sich Lymphknotenmetastasen, 132 (43,7%) Patienten wiesen ein Lymphknotenstadium von mindestens N2b auf. Bei 84 (27%) Patienten wurde extrakapsuläres Wachstum (ECE) festgestellt. Das Risiko für extrakapsuläres Wachstum (ECE) stieg mit zunehmender Zahl befallener Lymphknoten ($p < 0,001$; MWU-Test). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen

ECE und bestehender Komorbidität oder Risikoverhalten wie Rauchen ($p=0,843$; χ^2 -Test) und Alkoholkonsum ($p=0,704$; χ^2 -Test). Einzelheiten zur Tumorcharakteristik können Tabelle 7 entnommen werden.

Tumorcharakteristik	Anzahl	Prozent
Tumorlokalisation		
Oropharynx	149	49,3%
Mundhöhle	63	20,9%
Hypopharynx	39	12,9%
Larynx	51	16,9%
Gesamt	302	
UICC-Stadium		
Stadium I	7	2,3%
Stadium II	30	9,9%
Stadium III	78	25,8%
Stadium IVa	181	59,9%
Stadium IVb	6	2,0%
Gesamt	302	
T-Stadium		
T0	2	0,7%
T1	56	18,5%
T2	121	40,1%
T3	74	24,5%
T4	49	16,2%
Gesamt	302	
N-Stadium		
N0	89	29,5%
N1	58	19,2%
N2a	23	7,6%
N2b	85	28,1%
N2c	42	13,9%
N3	5	1,7%
Gesamt	302	
Befallene Lymphknoten		
25. Perzentile	0	
Median	1	
75. Perzentile	3	
Maximum	24	

Tumorcharakteristik	Anzahl	Prozent
L-Stadium		
L0	201	73,4%
L1	73	26,6%
Gesamt	274	
V-Stadium		
V0	266	97,1%
V1	8	2,9%
Gesamt	274	
ECE		
Kein ECE	132	44,1%
ECE	78	26,1%
N0	89	29,8%
Gesamt	299	
Pn-Stadium		
Pn0	198	83,5%
Pn1	39	16,5%
Gesamt	237	
HPV-Status		
p16 IHC neg.	159	68,2%
p16 IHC pos.	74	31,8%
Gesamt	233	
HPVORO	60	21,6%
Rest	218	78,4%
Gesamt	278	
Grading		
G1	9	3%
G2	119	39,5%
G3	173	57,5%
Gesamt	301	

Tabelle 7: Beschreibung der Tumorcharakteristiken der Gesamtkohorte in Anzahl und Prozent.

3.1.3 Durchgeführte tumorspezifische Therapie innerhalb der Gesamtkohorte

Alle Patienten erhielten eine operative Tumorentfernung, 286 Patienten erhielten zusätzlich eine Neck Dissection. Bei 150 (51%) Patienten der Gesamtkohorte gelang eine R0-Resektion. Sie gelang bei 53,1% der Patienten mit einem Oropharynx tumor, bei 48,7% der Patienten mit Hypopharynx tumor und bei 44,7% der Patienten mit Larynx tumor. 75 (25,5%) Patienten hatten einen Resektionsrand < 5mm (Close Margin), 69 (23,5%) Patienten wurden histologisch als R1 klassifiziert. Tumore mit T-Stadium \geq T3 wurden signifikant häufiger mit positivem Resektionsrand (R+) reseziert (56,7% vs. 43,7%; $p=0,029$; χ^2 -Test).

Im Anschluss an die operative Therapie bekamen alle Patienten eine adjuvante Radiotherapie. Die Radiotherapie erfolgte mit einer Kumulativdosis von 60 bis maximal 66 Gy (Median 64 Gy). Die Einzeldosis lag zwischen 2,0 Gy und 2,2 Gy, verteilt auf 37 bis 62 Bestrahlungstage (Median 44). Bestrahlt wurde ein Planungszielvolumen PTV Boost im Bereich von 32 ccm bis 1024 ccm (Median 207 ccm). Die Bestrahlung fand an 5 Tagen pro Woche statt. Bei 9 (3%) Patienten wurde die Bestrahlung nach 10 bis 42 Tagen und einer Bestrahlungsdosis von 20 bis 56 Gy abgebrochen.

126 (41,7%) Patienten erhielten eine alleinige Radiotherapie, bei 176 (58,3%) Patienten wurde eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt. 138 (45,7%) Patienten erhielten Cis-Platin/5-FU (analog ARO 96-3), 8 (2,6%) Patienten Cis-Platin weekly, 1 (0,3%) Patient Cetuximab, 8 (2,6%) Patienten 5 FU/MMC, 20 (6,6%) Patienten MMC mono und 1 (0,3%) Patient Cis-Platin low dose. Die Chemotherapie musste insgesamt bei 29 von 176 (16,5%) Patienten abgebrochen werden, bei älteren Patienten musste die Chemotherapie häufiger abgebrochen werden ($p=0,028$; MWU-Test). Tabelle 8 beschreibt die durchgeführten Tumorthérapien innerhalb der untersuchten Kohorte.

Therapie	Anzahl	Prozent
Operative Intervention		
TE	17	5,6%
TE + ND eins.	44	14,6%
TE + ND bds.	233	77,1%
ND eins.	3	1,0%
LR (Laserresektion)	5	1,7%
Gesamt	302	
R-Status		
R0	150	51%
CM	75	25,5%
R1	69	23,5%
Gesamt	294	

Therapie	Anzahl	Prozent
Radiotherapie		
Gesamtdosis		
< 60 Gy (Abbruch)	9	3%
60 – 63,9 Gy	8	2,6%
64 Gy	263	87,1%
66 Gy	22	7,2%
Gesamt	302	
Einzel dosis		
2,0 Gy	287	95,0%
2,1 Gy	1	0,3%
2,2Gy	14	4,6%
Gesamt	302	
Bestrahlungstage		
Minimum 37d		
25. PZ 43,5 d		
Median 44d		
75. PZ 46 d		
Maximum 62d		
RT-Abbruch	9	3,0%
Gesamt	302	
PTV Boost in ccm		
Minimum 32 ccm		
25. PZ 131ccm		
Median 207ccm		
75. PZ 340ccm		
Maximum 1024ccm		
Gesamt	279	
Chemotherapie		
Cis /5-FU (ARO)	138	45,7%
Cis-weekly	8	2,6%
Cetuximab	1	0,3%
5-FU/MMC	8	2,6%
MMC mono	20	6,6%
Cis lowdose	1	0,3%
Keine Chemo	126	41,7%
Chemo abgebrochen	29	16,5%
Gesamt	302	

Tabelle 8: Darstellung der durchgeführten Tumortherapie bei der Gesamtkohorte. Auflistung in Anzahl und Prozent. LR: Laser-Resektion, ND: Neck-Dissection, TE: Tumorentfernung.

3.1.4 Subgruppe der HPV positiven Oropharynxkarzinome

Von 302 Patienten wiesen 60 Patienten ein HPV positives Oropharynxkarzinom (HPVORO) auf. Tendenziell fielen weibliche Patienten häufiger als männliche in diese Subgruppe (29,4% vs. 19%; $p=0,076$; χ^2 -Test). Das mittlere Erkrankungsalter der Subgruppe der HPVORO unterschied sich nicht signifikant von der restlichen Kohorte ($p=0,517$; MWU-Test). HPVORO wiesen seltener ein fortgeschrittenes T-Stadium ($\geq T3$) auf (20% vs. 48,6%; $p<0,001$; χ^2 -Test), jedoch signifikant häufiger ein N-Stadium von $\geq N2$ (71,7% vs. 45%; $p<0,001$; χ^2 -Test). Ein gehäuftes extrakapsuläres Wachstum (ECE) konnte jedoch nicht beobachtet werden ($p=0,392$; χ^2 -Test). Einen Überblick über die Subgruppe der HPVORO im Vergleich zur restlichen Kohorte geben Tabelle 9 und Tabelle 10.

Patienten	HPVORO	Restl. Kohorte	p
Gesamt	60 Patienten	218 Patienten	
Alter (Mittel)	61 Jahre	60,6 Jahre	
Geschlecht	60	218	
Männer	40(66,7%)	170(78%)	0,071
Frauen	20(33,3%)	48(22%)	
Tabakkonsum	43	185	
Nichtraucher	18(41,9%)	20(10,8%)	0,000**
Raucher	25(58,1%)	165(89,2%)	
Alkohol	55	179	
Alkoholabusus	20 (36,4%)	114 (63,7%)	0,000**
Rest	35 (63,6%)	65 (36,3%)	
ACE	60	218	
0 – 1	49(81,7%)	114(52,3%)	0,000**
2 – 3	11(18,3%)	104(47,7%)	
ECOG vor RT	49	183	
0	24(49%)	60(32,8%)	0,036*
≥ 1	25(51%)	123(67,2%)	
ASA	56	164	
1 – 2	38(67,9%)	57(34,8%)	0,000**
3 – 4	18(32,1%)	107(65,2%)	
Anämie OP	56	195	
Normaler Hb	49(87,5%)	152(77,9%)	0,115
Anämie	7(12,5%)	43(22,1%)	
Anämie RT	59	217	
Normaler Hb	38(64,4%)	104(47,9%)	0,025*
Anämie	21(35,6%)	113(52,1%)	

Tabelle 9: Vergleichende Darstellung zwischen der Subgruppe der Patienten mit HPVORO und der restlichen Kohorte. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

Tumor/Therapie	HPVORO	Rest	p
UICC-Stadium	60	218	
Stadium I-III	7(11,7%)	56(25,7%)	0,002*
Stadium IV	53(88,3%)	162(74,3%)	
T-Stadium	60	218	
T1oderT2	48(80%)	112(51,4%)	0,000**
T3oderT4	12(20%)	106(48,6%)	
N-Stadium	60	218	
N0-N1	17(28,3%)	120(55%)	0,000**
N2a-N3	43(71,7%)	98(45%)	
ECE	60	216	
Kein ECE	42(70%)	163(75,5%)	0,392
ECE	18(30%)	53(24,5%)	
Grading	60	217	
G1-G2	11(18,3%)	104(47,9%)	0,000**
G3	49(81,7%)	113(52,1%)	
R-Stadium	59	212	
R0	26(44,1%)	107(50,5%)	0,384
R+	33(55,9%)	105(49,5%)	
Chemotherapie	60	218	
Chemo	44 (73,3%)	118 (54,1%)	0,027*
Keine Chemo	16 (26,7%)	100 (45,9%)	

Tabelle 10.: Vergleichende Darstellung der Tumortherapie der Subgruppe der Patienten mit HPVORO und der restlichen Kohorte. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

3.2 Rezidiv und Überleben der Gesamtkohorte:

Der Beobachtungszeitraum (Follow-Up) der vorliegenden Arbeit erstreckte sich über einen medianen Beobachtungszeitraum von 45 Monaten (95% KI: 41,3-48,7; inverse Kaplan-Meier).

3.2.1 Überleben der Gesamtkohorte

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstarben 97 von 302 Patienten. 41 Patienten verstarben tumorbedingt, bei 55 Patienten ist eine tumorunabhängige Todesursache bekannt. Die 3-Jahres-Überlebensrate (OAS) der Gesamtkohorte betrug 70,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate 60,2%. Das krankheitsfreie Überleben (DFS) betrug bei der Gesamtkohorte nach 3 Jahren 64,7% und nach 5 Jahren 57,6%. Ein Überblick über den Einfluss

verschiedener Parameter auf das Überleben der Gesamtkohorte im univariaten Modell findet sich in Tabelle 11.

Der Lymphknotenstatus ($p=0,04$ bzw. $p=0,001$; Cox) und extrakapsuläres Wachstum (ECE) ($p=0,008$ bzw. $p=0,000$; Cox) zeigten einen signifikanten Einfluss auf OAS bzw. DFS. Es zeigte sich kein Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigem T-Stadium ($<T3$) ($p=0,113$; Cox), niedrigem UICC-Stadium ($p=0,06$; Cox), oder R0-Resektion ($p=0,664$; Cox). Jedoch konnte beobachtet werden, dass Patienten mit $\geq T3$ ein erhöhtes Risiko hatten am Tumor selbst zu versterben ($p=0,045$; Log-rank), eine R+ Resektion erhöhte dieses Risiko nicht ($p=0,119$; Log-rank). Patienten mit HPVORO starben signifikant seltener an der Tumorerkrankung selbst ($p=0,001$; Log-rank), siehe Abbildung 8.

Von den patientenspezifischen Parametern zeigte der Raucherstatus, Alkoholkonsum, Untergewicht, Hämoglobinwert und Komorbiditätsstatus, ermittelt durch ECOG Performance Status, ASA-Klassifikation und ACE-27 Score, einen signifikanten Einfluss auf OAS bzw. DFS der Gesamtkohorte.

Patientenspezifische Parameter	OAS HR	OAS 95% KI	OAS p	DFS HR	DFS 95% KI	DFS p
Univariat						
Alter kont.	1,007	0,987-1,027	0,519	1,002	0,983-1,021	0,866
Geschlecht w vs. m	0,935	0,593-1,474	0,772	0,929	0,605-1,427	0,738
BMI < 18,5 vs. Normalgew.(OP)	2,871	1,324-6,222	0,008*	3,416	1,745-6,686	0,000**
Tabakkonsum pro 10 PY	1,227	1,092-1,379	0,001*	1,176	1,056-1,308	0,003*
C2-Abusus vs. Rest	1,643	1,019-2,647	0,042*	1,527	0,984-2,371	0,059
ACE 0/1 vs. 2/3	1,946	1,305-2,902	0,001*	1,746	1,202-2,535	0,003*
ASA 1/2 vs. 3/4	2,078	1,265-3,413	0,004*	2,226	1,404-3,528	0,001*
ECOG 0 vs. ≥ 1	1,804	1,113-2,924	0,017*	1,810	1,149-2,852	0,011*
Anämie vs. Norm	2,165	1,386-3,381	0,000**	2,087	1,382-3,153	0,000**
Tumorspezifische Parameter	OAS HR	OAS 95% KI	OAS p	DFS HR	DFS 95%KI	DFS p
Univariat						
HPVORO vs. Rest	0,277	0,134-0,573	0,001*	0,300	0,156-0,575	0,000**
Hypopharynx vs. Rest	1,531	1,003-2,337	0,054	1,768	1,199-2,605	0,004*
UICC-Stadium I-III vs. ≥IVa	1,722	0,977-3,035	0,060	1,475	0,890-2,445	0,131
T1/T2 vs. T3/T4	1,385	0,926-2,072	0,113	1,463	1,005-2,130	0,047*
N0-N2a – N2b-N3	1,795	1,202-2,680	0,040*	1,869	1,283-2,721	0,001*
Befallene LKs (pro LK)	1,103	1,041-1,168	0,001*	1,102	1,046-1,161	0,000**
L0 vs L+	1,284	0,799-2,064	0,302	1,512	0,985-2,322	0,059
V0 vs. V+	1,469	0,464-4,652	0,514	1,281	0,405-4,048	0,673
Pn0 vs Pn+	1,666	0,995-2,790	0,052	1,604	0,984-2,613	0,058
ECE vs. Rest	1,762	1,160-2,677	0,008*	2,004	1,362-2,949	0,000**
Grading	0,875	0,586-1,305	0,512	0,884	0,608-1,284	0,516
Therapiespezifische Parameter	OAS HR	OAS 95% KI	OAS p	DFS HR	DFS 95%KI	DFS p
Univariat						
R0 vs. R+	0,745	0,497-1,116	0,154	0,915	0,627-1,335	0,915
PTV pro 10ccm	1,016	1,006-1,027	0,002*	1,016	1,006-1,025	0,001*

*Tabella 11: Untersuchung der Auswirkungen patientenspezifischer und tumorspezifischer Parameter auf Gesamtüberleben (OAS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

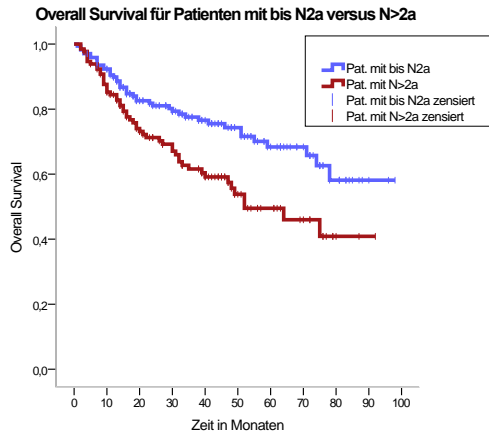


Abbildung 1: Darstellung der Auswirkung des N-Status, auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,004$.

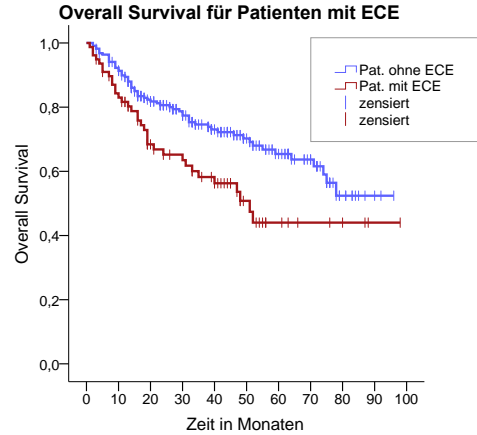


Abbildung 3: Darstellung der Auswirkung einer extrakapsulären Expansion auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,007$.

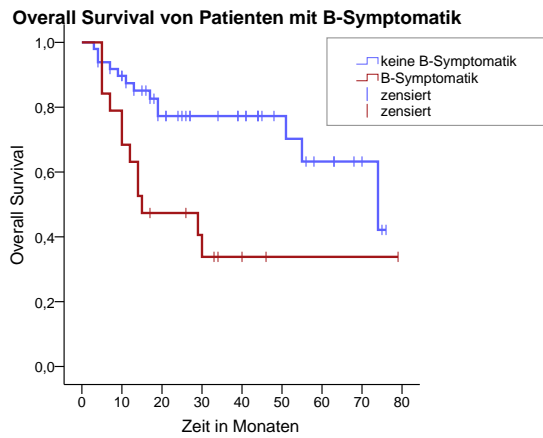


Abbildung 2: Darstellung der Auswirkung einer B-Symptomatik auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,005$.

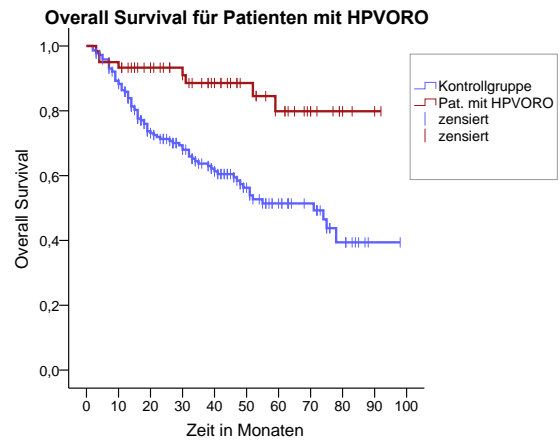


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der Subgruppe mit HPVORO. $p<0,001$.

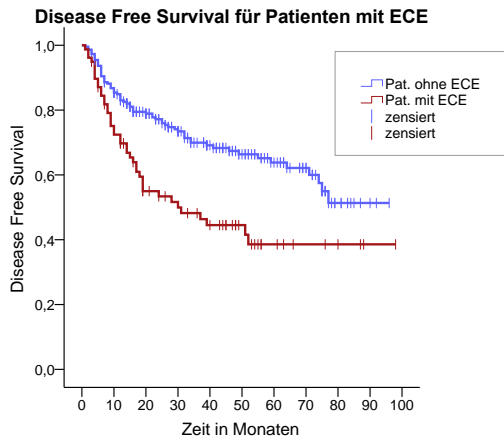


Abbildung 5: Darstellung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) von Patienten mit ECE versus restliche Kohorte mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p < 0,001$.

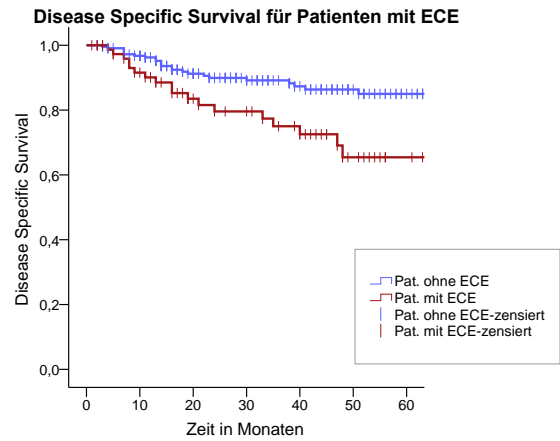


Abbildung 7: Darstellung der Auswirkung von ECE auf das krankheitsspezifische Überleben (DSS) mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,004$.

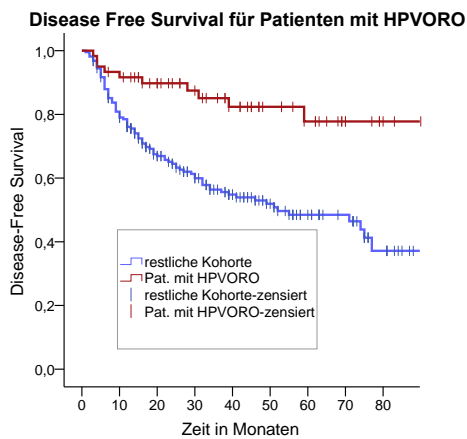


Abbildung 6: Darstellung des krankheitsfreien Überlebens von Patienten mit HPVORO versus restliche Kohorte mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p < 0,001$.

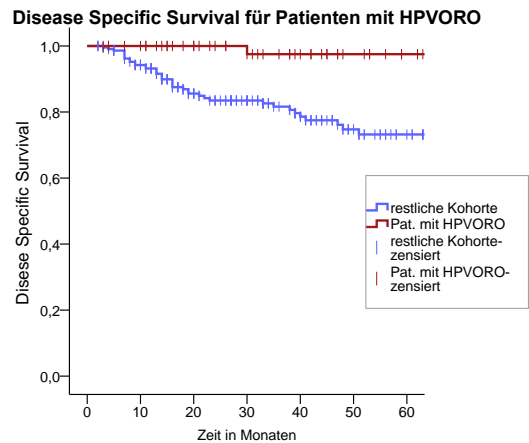


Abbildung 8: Darstellung der Auswirkung von HPVORO auf das krankheitsspezifische Überleben (DSS) mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,001$.

3.2.2 Überleben innerhalb der Subgruppe HPVORO

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstarben 8 von 60 Patienten, die an einem HPVORO erkrankt waren. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Subgruppe lag mit 88,6% deutlich über der restlichen Kohorte (63,7%), die 5-Jahres-Überlebensrate bei 79,9% versus 51,4% ($p < 0,001$; Log-rank). Das T-Stadium, der N-Status, das Vorliegen eines ECE, das UICC-Stadium und der Resektionsrand zeigten keinen Einfluss auf das Überleben innerhalb der Subgruppe. Für die Subgruppe zeigt sich, dass der Raucherstatus ($p = 0,029$; Log-rank) und Komorbiditäten, erfasst mittels ASA-Klassifikation und ACE-27 Score ($p = 0,005$; Log-rank), negativ assoziiert sind mit OAS und DFS, siehe Abbildung 9 und Abbildung 10

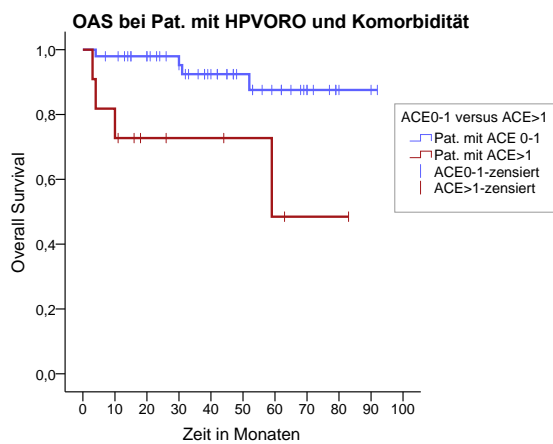


Abbildung 9: Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Auswirkungen von Komorbiditäten erfasst mittels ACE-27 Score auf das OAS der Subgruppe HPVORO. $p = 0,005$.

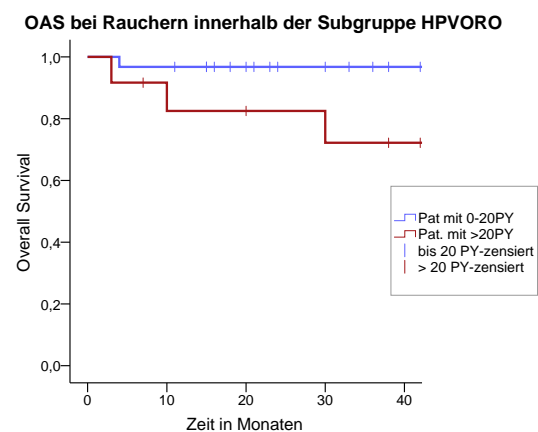


Abbildung 10: Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das OAS der Subgruppe HPVORO. $p = 0,029$.

3.2.3 Rezidivrate der Gesamtkohorte

Bei 58 von 302 Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem Rezidiv. Es wurden insgesamt 33 lokoregionäre Rezidive beobachtet (26 Lokalrezidive, 17 Lymphknotenrezidive) und 39 Patienten mit Fernmetastasen. 14 Patienten wiesen sowohl Fernmetastasen, als auch ein lokoregionäres Rezidiv auf. Ein Überblick über die Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten eines Rezidivs kann Tabelle 12 entnommen werden.

Das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln zeigte sich für jüngere Patienten signifikant höher, als für ältere Patienten ($p = 0,009$; Cox). Patienten bei denen eine R1-Resektion erfolgte, zeigten

eine um das 2,45-fach höhere Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zu Patienten, bei denen eine R0-Resektion glückte ($p=0,046$; Cox). Für Patienten, deren Tumor R1-reseziert wurde, lag das Risiko für ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten drei Jahre bei 15%, für Patienten mit Close-Margin-Resektion bei 11,4%, für R0-Resektionen bei 5,6%. Bei Lymphknotenmetastasen erhöhte sich das Risiko für eine Fernmetastasierung um 11.1% pro befallenem Lymphknoten ($p=0,013$; Cox), für ein Rezidiv im Allgemeinen um 8,9% ($p=0,023$; Cox). Lymphknotenbefall mit ECE bedeutete ein 3,13-fach höheres Risiko für Rezidive und ein 3,4-fach höheres Risiko für Fernmetastasen im Vergleich zu positiven Lymphknoten ohne ECE ($p<0,001$ bzw. $p=0,001$; Cox). Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom traten im Vergleich zur restlichen Kohorte häufiger Rezidive auf, die Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen zeigte sich um das 2,17-fache erhöht ($p=0,017$; Cox), siehe Tabelle 12.

Patientenspezifische Parameter zeigten im univariaten Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven.

Patientenspezifische Parameter	Rezidiv HR	95% KI	p
Alter kont. pro Jahr	0,968	0,945-0,992	0,009*
Geschlecht w vs. m	0,977	0,542-1,759	0,937
BMI <18,5 vs. ≥18,5	2,640	1,036-6,725	0,042*
Packyears pro 10 PY	1,123	0,973-1,296	0,112
<50 PY vs. ≥50 PY	1,229	0,640-2,360	0,537
C2-Abusus vs. Rest	1,275	0,718-2,267	0,407
ACE-27 0/1 vs. 2/3	0,984	0,579-1,674	0,953
ASA 1/2 vs 3/4	1,972	1,062-3,661	0,032*
ECOG 0 vs. ≥1	1,585	0,852-2,946	0,146
Anämie	1,657	0,954-2,877	0,072
Hb-Wert kont. in g/dl #	1,172	1,002-1,372	0,048*
Tumorspezifische Parameter	Rezidiv HR	95% KI	p
HPVORO vs Rest	0,232	0,083-0,643	0,005*
Hypopharynx vs. Rest	1,997	1,183-3,372	0,010*
UICC-Stadium	1,212	0,628-2,336	0,567
T1/2 vs T3/4	1,629	0,973-2,728	0,064
Befallene LKs (pro LK)	1,089	1,012- 1,173	0,023*
L0 vs L1	1,943	1,107-3,412	0,021*
V0 vs V1	1,639	0,398-6,752	0,494
Pn0 vs Pn1	1,609	0,820-3,155	0,166
ECE vs. Rest	2,488	1,479-4,185	0,001*
Therapiespezifische Parameter	Rezidiv HR	95% KI	p
Resektionsrand	1,018	0,603-1,719	0,947
PTV pro 10ccm	1,015	1,001-1,028	0,030*

Tabelle 12: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern und dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

Patientenspezifische		Lokreg.Rez		M1		
Parameter	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
Alter kont. pro Jahr	0,964	0,935-0,994	0,021*	0,964	0,937-0,993	0,014*
Geschlecht w vs. m	0,903	0,407-2,003	0,802	0,828	0,393-1,744	0,619
BMI <18,5 vs. ≥18,5	3,180	1,100-9,192	0,033*	2,931	0,873-9,845	0,082
Packyears pro 10 PY	1,070	0,889-1,287	0,473	1,264	1,049-1,524	0,014*
<50 PY vs. ≥50 PY	1,051	0,438-2,519	0,911	1,473	0,659-3,289	0,345
C2-Abusus vs. Rest	2,129	0,931-4,869	0,074	0,976	0,482-1,978	0,946
ACE-27 0/1 vs. 2/3	0,796	0,386-1,643	0,537	1,175	0,620-2,227	0,621
ASA 1/2 vs 3/4	2,012	0,914-4,432	0,083	2,461	1,081-5,604	0,032*
ECOG 0 vs. ≥1	0,887	0,412-1,912	0,760	2,081	0,942-4,598	0,070
Anämie	1,315	0,642-2,692	0,452	2,387	1,154-4,902	0,018*
Hb kont. in 1g/dl	1,104	0,892-1,366	0,363	1,229	1,016-1,487	0,034*
Tumorspezifische		Lokreg.Rez.		M1		
Parameter	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
HPVORO vs Rest	0,207	0,049-0,868	0,031	0,267	0,082-0,870	0,028*
Hypopharynx vs. Rest	1,74	0,865-3,505	0,120	2,167	1,149-4,085	0,017*
UICC-Stadium	0,639	0,304-1,342	0,237	1,609	0,674-3,840	0,284
T1/2 vs T3/4	1,470	0,742-2,912	0,270	1,573	0,838-2,950	0,158
Befallene LKs (pro LK)	1,025	0,904-1,161	0,702	1,111	1,022-1,207	0,013*
L0 vs L1	2,063	0,984-4,323	0,055	1,947	0,995-3,810	0,052
V0 vs V1	2,938	0,696-12,396	0,142	1,162	0,159-8,493	0,882
Pn0 vs Pn1	1,844	0,779-4,363	0,164	1,463	0,634-3,372	0,372
ECE vs. Rest	1,790	0,881-3,639	0,108	3,119	1,664-5,846	0,000**
Therapiespezifische		Lokreg.Rez.		M1		
Parameter	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
Resektionsrand	1,610	0,781-3,317	0,197	0,774	0,411-1,458	0,428
PTV pro 10ccm	1,000	0,979-1,002	0,990	1,025	1,010-1,040	0,001*

*Tabelle 13: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern und dem Auftreten eines lokoregionären bzw. distanten Rezidivs (M1) im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

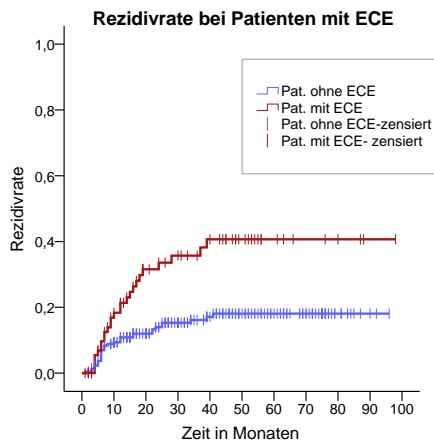


Abbildung 11.: Untersuchung der Auswirkung eines ECE auf die Rezidivrate. Graphische Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p < 0,001$.

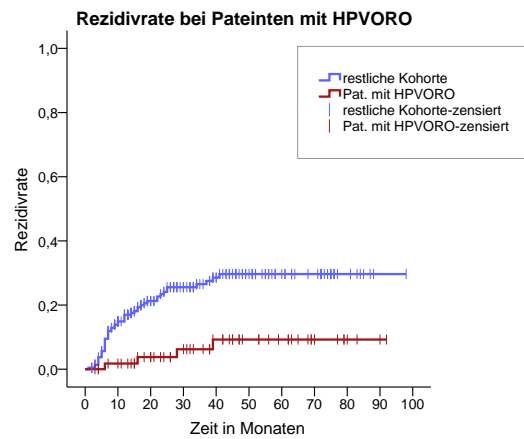


Abbildung 13.: Untersuchung der Rezidivrate der Subgruppe HPVORO versus restliche Kohorte. Graphische Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,002$.

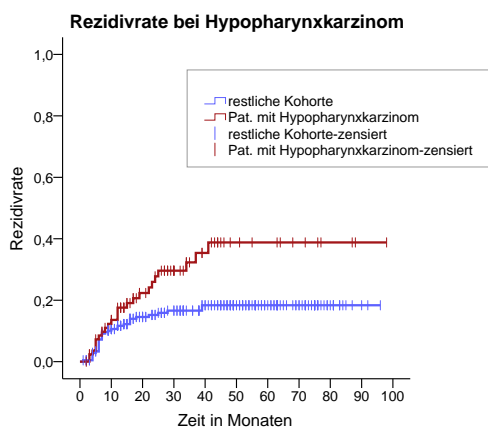


Abbildung 12.: Untersuchung der Rezidivrate bei Vorliegen eines Hypopharynxkarzinoms versus restliche Kohorte. Graphische Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,008$.

3.2.4 Rezidivrate der Subgruppe HPVORO

Während des gesamten Beobachtungszeitraums erlitten insgesamt nur 4 von 60 Patienten mit HPVORO ein Rezidiv, davon zwei Patienten eine Fernmetastasierung, ein Patient ein lokoregionäres Rezidiv und einer sowohl eine Fernmetastasierung als auch ein lokoregionäres Rezidiv. Das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs lag bei Patienten mit HPVORO in den ersten 3 Jahren bei 6,2%, bei der restlichen Kohorte bei 26,5% ($p = 0,002$; Log-rank). Alle 4 Patienten mit Rezidiv wiesen folgende Merkmale auf: Männliches Geschlecht, mind. N2b, UICC IV, G3, positiver Resektionsrand.

3.3 Patientenspezifische Faktoren

Für die Untersuchung patientenspezifischer Parameter wurden neben Alter und Geschlecht Komorbiditätsindizes erhoben, sowie Laborparameter und Risikoverhalten wie Tabakkonsum und Alkoholkonsum erfasst.

3.3.1 Untersuchung des ACE-27 Score als Prognosefaktor

79 von 302 (26,2%) Patienten wurden nach dem ACE-27 Score mit 0 Punkten (no comorbidity) bewertet, 101 (33,4%) Patienten erhielten 1 Punkt (mild comorbidity), 81 (26,8%) Patienten 2 Punkte (moderate comorbidity) und 41 (13,6%) Patienten 3 Punkte (severe comorbidity). Eine genaue Darstellung der Assoziationen zwischen ACE-27 Score und anderen Parametern kann Tabelle 14 entnommen werden. Der ACE-27 Score zeigte einen Zusammenhang sowohl zu Alter ($p=0,006$; ANOVA), als auch zu Geschlecht. Männer wurden fast doppelt so häufig wie Frauen mit einem ACE-27 Score von ≥ 2 bewertet (46% vs. 23,7%; $p=0,001$; χ^2 -Test). Die Subgruppe der Patienten mit HPVORO wurde seltener mit einem ACE-27 Score von ≥ 2 bewertet als der Rest der Kohorte (18,3% vs. 47,7%; $p<0,001$; χ^2 -Test). Patienten, die präoperativ oder vor Radiotherapie eine Anämie aufwiesen, wurden häufiger (zu 58,8% bzw. 50,4%) mit einem ACE-27 Score von ≥ 2 Punkten bewertet ($p=0,015$ bzw. $p=0,001$; χ^2 -Test). Patienten mit Untergewicht ($p=0,032$; χ^2 -Test), Nikotinabusus ($p=0,061$; χ^2 -Test), oder Alkoholabusus ($p<0,001$; χ^2 -Test) wiesen häufiger mittlere bis schwere Komorbiditäten auf (ACE-27 Score ≥ 2). 55,2% der Patienten mit einem ACE-27 Score von ≥ 2 gaben einen Tabakkonsum von ≥ 50 PY an und 62,7% der Patienten gaben einen ehemaligen oder bestehenden Alkoholabusus an. Der ACE-27 Score korrelierte mäßig mit der ASA-Klassifikation ($r=0,349$; $p<0,001$; Spearman-Korrelation) und mit dem ECOG Performance Status ($r=0,287$; $p<0,001$; Spearman-Korrelation).

Der ACE-27 Score zeigte keine Assoziation zu Tumorcharakteristiken wie Tumorlokalisation ($p=0,720$; χ^2 -Test), T-Stadium ($p=0,869$; χ^2 -Test), Lymphknotenbefall ($p=0,385$; χ^2 -Test) und UICC-Stadium ($p=0,619$; χ^2 -Test).

Parameter	ACE-27 0 / 1	ACE-27 2 / 3	Gesamt	p
Männer	122 (54%)	104 (46%)	226	0,001*
Frauen	58 (76,3%)	18 (23,7%)	76	
Alter Mittelwert	59,34	62,62		0,006 (t-Test)*
BMI ≥ 18,5	130 (60,5%)	85 (39,5%)	215	0,035*
BMI < 18,5	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13	
Raucher	111 (54,7%)	92 (45,3%)	203	0,061
Nichtraucher	27 (71,1%)	11(28,9%)	38	
PY Mittelwert	29,5	38,5	241	0,001(t-test)*
Alkoholabusus	62 (45,6%)	74 (54,4%)	136	0,000**
Rest	85 (78%)	24 (22%)	109	
Anämie	70 (49,6%)	71 (50,4%)	141	0,001*
Normaler Hb	107 (68,2%)	50 (31,8%)	157	
Tumor	ACE-27 0/1	ACE-27 2/3	Gesamt	p
HPVORO	49 (81,7%)	11 (18,3%)	60	0,000**
restliche Kohorte	114 (52,3%)	104 (47,7%)	218	
< T3	106 (59,2%)	73 (40,8%)	179	0,869
≥ T3	74 (60,2%)	49 (39,8%)	123	
N0-N2a	105 (61,8%)	65 (38,2%)	170	0,385
≥ N2b	75 (56,8%)	57 (43,2%)	132	

*Tabelle 14: Untersuchung der Patientenkohorte nach Erhebung des ACE-27 Score mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. t-Test. Dichotomisierung der Variablen in ACE-27 0/1 und ACE-27 2/3. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

Die Bewertung mittels ACE-27 Score war für das Überleben der Gesamtkohorte (OAS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) hoch signifikant. Einen Überblick gibt Tabelle 15. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einem ACE-27 Score von 0 - 1 betrug 77,8% versus 59,4% bei Patienten mit einem ACE-27 Score von ≥ 2 ($p=0,001$; Log-rank). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 69,1% versus 46,8% ($p=0,001$; Log-rank), siehe Abbildung 14. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf das tumorspezifische Überleben (DSS) zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden ($p=0,805$; Cox). Das Risiko unabhängig vom Tumor zu versterben (disease-unrelated survival = DUS), war dagegen bei Patienten mit mittleren bis schweren Komorbiditäten (ACE-27 ≥ 2) um das 3,6-fache erhöht ($p=0,000$; Cox). Ein ACE-27 Score von ≥ 2 zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven, weder lokoregionär ($p=0,537$; Cox), noch distant ($p=0,621$; Cox), Abbildung 17.

ACE-27 0/1 vs 2/3			
Überleben	HR	95%KI	p
OAS	1,946	1,305-2,902	0,001*
DFS	1,746	1,202-2,535	0,003*
DSS	0,922	0,483-1,761	0,805
DUS	3,612	2,054-6,354	0,000**
Rezidiv	HR	95%KI	p
Rezidiv	0,984	0,579-1,674	0,953
Lokoreg. Rezidiv	0,796	0,386-1,643	0,537
Fernmetastase	1,175	0,620-2,227	0,621

Tabelle 15: Einfluss des ACE-27 Score auf Überleben (OAS, DFS, DSS, DUS) und Rezidiv im univariaten Modell. Untersuchung mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

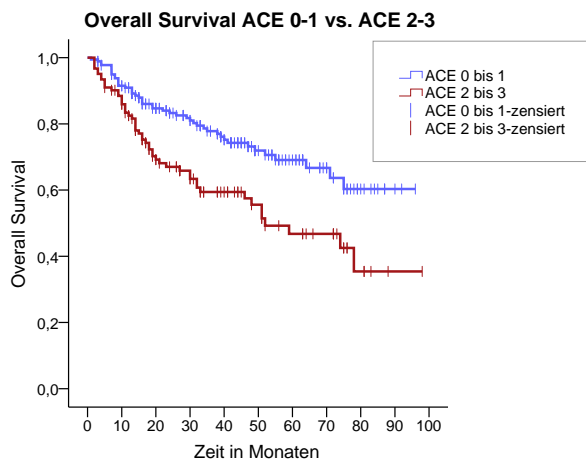


Abbildung 14: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das Gesamtüberleben. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,001$.

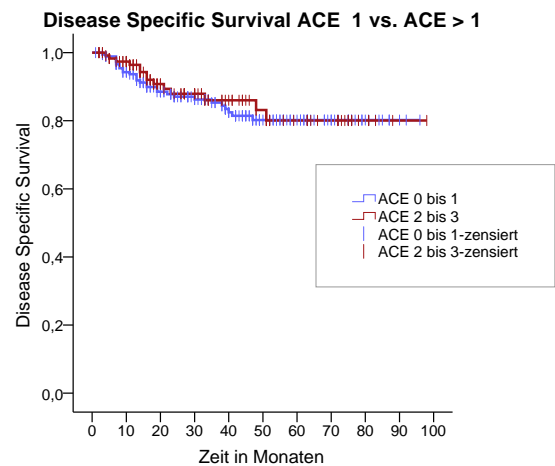


Abbildung 15: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das krankheitsspezifische Überleben. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,687$.

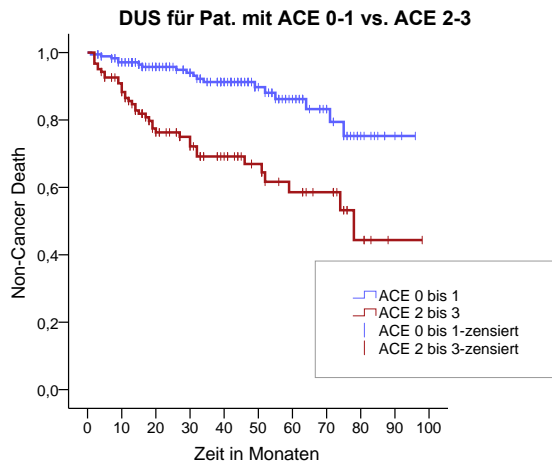


Abbildung 16: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das Disease-unrelated survival. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve $p < 0,001$.

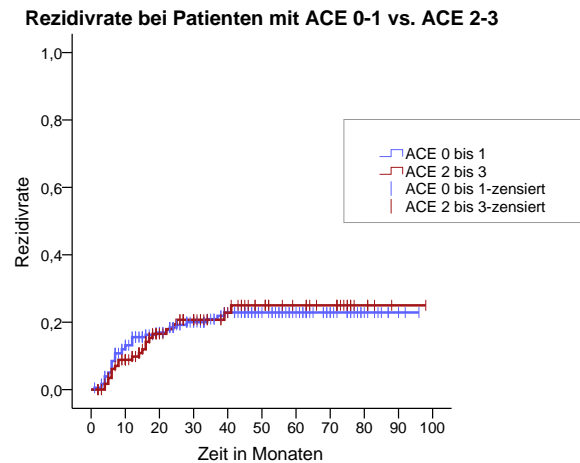


Abbildung 17: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf die Rezidivrate. Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p = 0,953$.

3.3.2 Untersuchung des ASA-Wertes als Prognosefaktor

5 von 228 Patienten (2,2%) wurden mit ASA 1 bewertet, 97 (42,5%) Patienten wurden als ASA 2 eingestuft und 126 (55,3%) als ASA 3. Eine Übersicht vermittelt Tabelle 16. Der ASA-Wert der Patienten mit Hypopharynxkarzinom fiel im Durchschnitt schlechter aus. 68,5% von ihnen wurden mit ASA 3 - 4 bewertet, wohingegen dies bei der restlichen Kohorte lediglich bei 49% der Patienten zutraf ($p = 0,006$; χ^2 -Test). Patienten mit HPVORO wurden hingegen signifikant seltener mit ASA 3 - 4 bewertet (32,1% vs. 65,2%, $p < 0,001$; χ^2 -Test). Patienten mit Anämie ($p = 0,018$; χ^2 -Test) und Raucher ($p = 0,036$; χ^2 -Test) bekamen häufiger einen ASA 3 Wert zugewiesen. Alkoholkonsum zeigte keine Auswirkung auf die Vergabe des ASA Wertes ($p = 0,847$; χ^2 -Test). Das klinische Stadium ($p = 0,422$; χ^2 -Test) sowie die Tumorausbreitung ($p = 0,193$; χ^2 -Test) führten ebenfalls nicht zur Vergabe eines schlechteren ASA-Wertes. Der vor Beginn der Strahlentherapie vom behandelnden Arzt vergebene ECOG Performance Status korrelierte nicht mit dem vom Anästhesisten präoperativ vergebenen ASA-Wert ($p = 0,069$; Spearman-Korrelation).

Parameter	ASA 1/2	ASA 3/4	Patienten	p
Männer	73 (42,7%)	98 (57,3%)	171	0,282
Frauen	29 (50,9%)	28 (49,1)	57	
Alter (Mittelwert)	59,4	62,8		0,008 * (t-test)
BMI ≥ 18,5	96 (47,1%)	108 (52,9%)	204	0,026*
BMI < 18,5	2 (15,4%)	11 (84,6%)	13	
Raucher	65 (39,4%)	100 (60,6%)	203	0,036*
Nichtraucher	18 (60%)	11(28,9%)	38	
Alkoholabusus	44 (37,9%)	72(62,1%)	165	0,023*
Rest	45 (54,2%)	12 (40%)	30	
Anämie	47 (37,3%)	79 (62,7%)	126	0,018*
Normaler Hb	53 (53%)	47 (47%)	100	
Tumor	ASA 1 / 2	ASA 3 / 4	Patienten	p
HPVORO	38 (67,9%)	18 (32,1%)	56	0,000**
restliche Kohorte	57 (34,8%)	107 (65,2%)	164	
< T3	63 (48,5%)	67 (51,5%)	130	0,193
≥ T3	39 (39,8%)	59 (60,2%)	98	
N0-N2a	60 (44,1%)	76 (55,9%)	136	0,819
≥ N2b	42(45,7%)	50 (54,3%)	92	

*Tabelle 16: Untersuchung der Gesamtkohorte auf Korrelation zwischen ASA-Wert und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p = < 0,001$) mit **.*

3.3.3 Untersuchung des ECOG Performance Status als Prognosefaktor

Von 247 Patienten wurden 90 (36,4%) als ECOG 0 eingestuft, 142 (57,5%) Patienten als ECOG 1 und 15 Patienten als ECOG 2 (6,1%). Risikofaktoren wie Tabakkonsum ($p=0,388$; χ^2 -Test) oder Alkoholkonsum ($p=0,662$; χ^2 -Test), Tumorlokalisierung ($p=0,695$; χ^2 -Test), T-Stadium ($p=0,084$; χ^2 -Test) und UICC-Stadium ($p=0,990$; χ^2 -Test) zeigten keinen Einfluss auf den ECOG-Wert. Patienten mit einer Anämie wurden signifikant häufiger als ECOG ≥ 1 eingestuft ($p=0,005$ bzw. $p < 0,001$; χ^2 -Test). Patienten mit HPVORO wurden häufiger mit ECOG 0 bewertet (49% vs. 32,8%; $p=0,036$; χ^2 -Test).

Parameter	ECOG 0	ECOG ≥ 1	Patienten	p
Männer	62 (33,9%)	121 (66,1%)	183	0,158
Frauen	28 (43,8%)	36 (56,3%)	64	
Alter (Mittelwert)	58,1	61,9		0,006 * (t-Test)
BMI ≥ 18,5	64 (36%)	9 (69,2%)	178	0,706
BMI < 18,5	4 (30,8%)	114 (64%)	13	
Raucher	59 (33,9%)	115 (66,1%)	174	0,388
Nichtraucher	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31	
Alkoholabusus	34 (29,8%)	80 (70,2%)	114	0,188
Rest	38 (38,4%)	61 (61,6%)	99	
Anämie	30 (24,8%)	91 (75,2%)	121	0,000**
Normaler Hb	59 (47,6%)	65 (52,4%)	124	
Tumor	ECOC 0	ECOG ≥ 1	Patienten	p
HPVORO	24 (49%)	25 (51%)	49	0,036*
restliche Kohorte	60 (32,8%)	123 (67,2%)	183	
< T3	60 (40,8%)	87 (59,2%)	147	0,083
≥ T3	30 (30%)	70 (70%)	100	
N0-N2a	54 (39,4%)	83 (60,6%)	137	0,278
≥ N2b	36 (32,7%)	74 (67,3%)	110	

Tabelle 17: Untersuchung der Gesamtkohorte auf Korrelation zwischen ECOG Performance Status und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p = < 0,001$) mit **.

3.3.4 Auswirkungen von ASA-Wert und ECOG Performance Status auf das Überleben der Gesamtkohorte

Sowohl der ASA-Wert, als auch der ECOG Performance Status waren für OAS und DFS der Kohorte signifikant. Eine Übersicht gibt Tabelle 18. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit einem ASA ≥ 2 bei 63,5%, versus 79,7% für Patienten mit einem ASA 1-2 ($p = 0,003$; Log-rank), siehe Abbildung 18. Das Risiko für ein Rezidiv lag für Patienten mit einem ASA-Wert ≥ 2 innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose bei 32,6%, bei der Vergleichsgruppe mit einem ASA-Wert von 0-1 bei 17,7% ($p = 0,028$; Log-rank).

Patienten mit einem ECOG ≥ 1 zeigten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 61% versus 74,7% bei Patienten mit ECOG 0 ($p = 0,015$; Log-rank). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen ECOG Performance Status und dem Risiko an einem Rezidiv zu erkranken ($p = 0,146$; Cox), Abbildung 19.

ASA 1/2 vs. 3/4			
Überleben	HR	95%KI	p
OAS	2,078	1,265-3,413	0,004*
DFS	2,226	1,404-3,528	0,001*
DSS	1,749	0,829-3,687	0,142
Disease-unrelated survival (DUS)	2,369	1,217-4,610	0,011*
Rezidiv			
Rezidiv	1,972	1,062-3,661	0,032*
Lokoreg.Rezidiv	2,012	0,914-4,432	0,083
Fernmetastasen	2,461	1,081-5,604	0,032*
ECOG 0 vs. ≥ 1			
Überleben	HR	95%KI	p
OAS	1,804	1,113-2,924	0,017*
DFS	1,810	1,149-2,852	0,011*
DSS	1,687	0,816-3,486	0,158
DUS	1,900	0,994-3,632	0,052
Rezidiv			
Rezidiv	1,585	0,852-2,946	0,146
Lokoreg. Rez.	0,887	0,412-1,912	0,760
Fernmetastasen	2,081	0,942-4,598	0,070

Tabelle 18: Untersuchung auf Korrelation zwischen ASA- bzw. ECOG-Wert und Überleben, bzw. Rezidiv im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

Overall Survival für Pat. mit ASA 1-2 vs. ASA 3-4

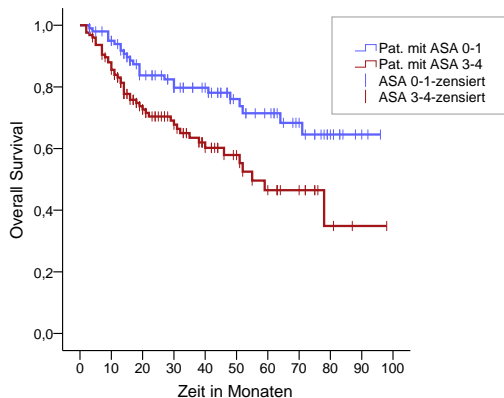


Abbildung 18: Untersuchung der ASA-Klassifikation auf Korrelation mit dem OAS der Gesamtkohorte (ASA 1-2 vs. ASA3-4). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,003$.

OAS bei Pat. mit ECOG 0 vs. Pat. mit ECOG 1-3

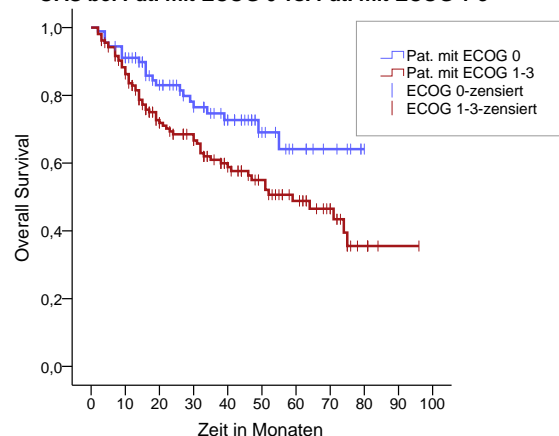


Abbildung 19: Untersuchung des ECOG Performance Status auf Korrelation mit dem OAS der Gesamtkohorte (ECOG 0 vs. ECOG 1-3). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,015$.

3.3.5 Der Einfluss einer bestehenden Anämie auf Überleben und Rezidivrate

Präoperativ lag der mediane Hämoglobinwert der Gesamtkohorte bei 14,1g/dl. 64 von 262 Patienten (24,4%) zeigten eine präoperative Anämie. Vor Beginn der Radiotherapie und somit nach OP lag der mediane Hb-Wert bei 12,8g/dl und 173 von 298 (58,1%) Patienten waren anäm. Der Hb-Wert der Gesamtkohorte fiel im Durchschnitt zwischen OP und Radiotherapie um 1,3g/dl (Maximaler Anstieg: +2,7g/dl; Maximaler Abfall: -8,4g/dl). Insgesamt waren Patienten mit Anämie signifikant häufiger männlich ($p=0,018$; χ^2 -Test), starke Raucher ($p=0,028$; χ^2 -Test) oder Patienten mit Alkoholabusus ($p=0,039$; χ^2 -Test). Einen detaillierten Überblick gibt Tabelle 19.

Parameter	Patienten	Normaler Hb	Anämie RT	p
Männer	224	81 (36,2%)	143 (63,8%)	0,000**
Frauen	74	44 (59,5%)	30 (40,5%)	
Alter (Mittelwert)		59,6	61,6	0,093
HPVORO	59	34 (57,6%)	25 (42,4%)	0,002*
Restliche Kohorte	217	77 (35,5%)	140(64,5%)	
< T3	175	81 (46,3%)	94 (53,7%)	0,070
≥ T3	123	44 (35,8%)	79 (64,2%)	
N0-N2a	167	79 (47,3%)	88 (52,7%)	0,034*
≥ N2b	131	46 (35,1%)	85 (64,9%)	
ACE-27 0/1	177	85 (48%)	92 (52%)	0,010*
ACE-27 2/3	121	40 (33,1%)	81 (66,9%)	
ASA 1/2	100	53 (53%)	47 (47%)	0,018*
ASA 3/4	126	47 (37,3%)	79 (62,7%)	
ECOG 0	89	47 (52,8%)	42(47,2%)	0,001*
ECOG ≥ 1	156	49 (31,4%)	107 (68,6%)	
BMI < 18,5	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0,137
BMI ≥ 18,5	213	94 (44,1%)	119 (55,9%)	
<50 PY	167	78 (46,7%)	89 (53,3%)	0,063
≥ 50 PY	66	22 (33,3%)	44 (66,7%)	
(Z.n.)Alkoholabusus	109	60 (55%)	49 (45%)	0,000**
Rest	135	42 (31,1%)	93 (68,9%)	

*Tabelle 19: Untersuchung des Gesamtkollektivs auf Korrelation zwischen dem Bestehen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test. Signifikante Ergebnisse ($p<0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p<0,001$) mit **.*

Patienten mit niedrigem Komorbiditätsindex, sowie Patienten mit HPVORO zeigten seltener eine Anämie. Eine Anämie war tendenziell sowohl mit einem höheren T-Stadium verbunden ($p=0,034$; χ^2 -Test) als auch einem höheren N-Stadium ($p=0,034$; χ^2 -Test). Eine Anämie vor Beginn der Radiotherapie zeigte im univariaten Modell einen Einfluss auf OAS und DFS, siehe Tabelle 20. Das Risiko zu versterben stieg für Patienten pro 1g/dl niedrigerem

Hämoglobinwert um 24,9%. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit Anämie bei 62,7%, für die restliche Kohorte mit normalem Hb bei 80,9% ($p < 0,001$; Log-rank). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 51,4% versus 71,8%, siehe Abbildung 20. Wiesen Patienten jedoch schwere Komorbiditäten (ACE-27 2-3) auf, wirkte sich eine Anämie nicht mehr auf das Gesamtüberleben aus ($p = 0,529$; Log-rank). Bei Patienten, die < 20 PY rauchten, zeigte eine Anämie ebenfalls keinen Einfluss auf OAS ($p = 0,988$; Log-rank). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach drei Jahren lag für Patienten mit einer ausgeprägten Anämie (Hb-Wert $> 10\%$ unterhalb der Norm) bei 53,3%, für Patienten mit einer Anämie bis 10% unterhalb der Norm bei 58,8%. und für Patienten mit normalem Hb bei 76% ($p = 0,017$ bzw. $p < 0,001$; Log-rank).

Bei Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 10% des unteren Grenzwertes lag die Rezidivrate innerhalb der ersten drei Jahre bei 27,9% verglichen mit 15,5% bei Patienten mit normalem Hb ($p = 0,027$; Log-rank), für Fernmetastasen bei 17,7% versus 8,1% innerhalb der ersten drei Jahre ($p = 0,008$; Log-rank).

OAS	HR	95% KI	p
Anämie vs. Norm	2,166	1,387-3,382	0,001*
Anämie $\leq 10\%$ vs. Norm	1,851	1,100-3,116	0,020*
Anämie $> 10\%$ vs. Norm	2,492	1,524-4,075	0,000**
Hb kont. in g/dl [#]	1,249	1,108-1,408	0,000**
DFS	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	2,087	1,382-3,153	0,000**
Anämie $\leq 10\%$ vs. Norm	1,776	1,095-2,881	0,020*
Anämie $> 10\%$ vs. Norm	2,415	1,530-3,812	0,000**
Hb kont. in g/dl [#]	1,234	1,103-1,381	0,000**
DSS	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	1,785	0,924-3,448	0,085
Anämie $\leq 10\%$ vs. Norm	1,499	0,686-3,286	0,312
Anämie $> 10\%$ vs. Norm	2,084	1,002-4,338	0,050
Hb kont. in g/dl [#]	1,219	1,015-1,464	0,034*
DUS	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	2,524	1,374-4,636	0,003*
Anämie $\leq 10\%$ vs. Norm	2,185	1,085-4,398	0,029*
Anämie $> 10\%$ vs. Norm	2,875	1,477-5,597	0,002*
Hb kont. in g/dl [#]	1,272	1,086-1,490	0,003*

Tabelle 20: Auswertung des Zusammenhangs zwischen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und Überleben im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit *gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

Rezidiv	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	1,658	0,955-2,877	0,073
Anämie ≤ 10% vs. Norm	1,351	0,694-2,629	0,376
Anämie >10% vs. Norm	1,986	1,074-3,673	0,029*
Hb kont. in g/dl#	1,172	1,002-1,372	0,048*
Lokoreg Rez	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	1,315	0,643-2,692	0,453
Anämie ≤ 10% vs. Norm	1,157	0,487-2,746	0,741
Anämie >10% vs. Norm	1,482	0,654-3,360	0,346
Hb kont. in g/dl#	1,104	0,892-1,366	0,363
Fernmetastase	HR	95%KI	p
Anämie vs. Norm	2,379	1,154-4,903	0,019*
Anämie ≤ 10% vs. Norm	1,977	0,853-4,579	0,112
Anämie >10% vs. Norm	2,809	1,273-6,199	0,011*
Hb kont. in g/dl#	1,229	1,016-1,487	0,034*

Tabelle 21: Auswertung des Zusammenhangs zwischen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit *gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **

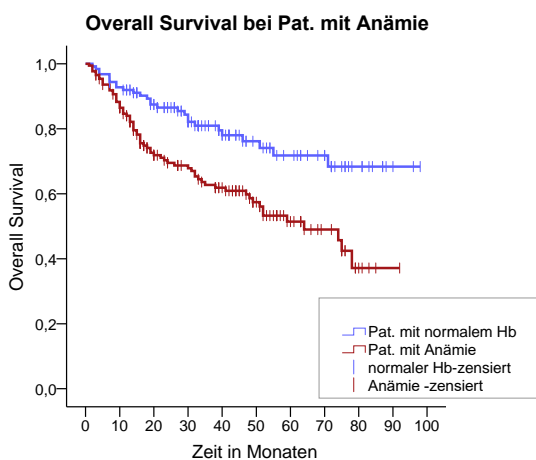


Abbildung 20: Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Korrelation zwischen einer bestehenden Anämie vor der ersten Bestrahlung und dem Overall Survival (OAS). $p < 0,001$.

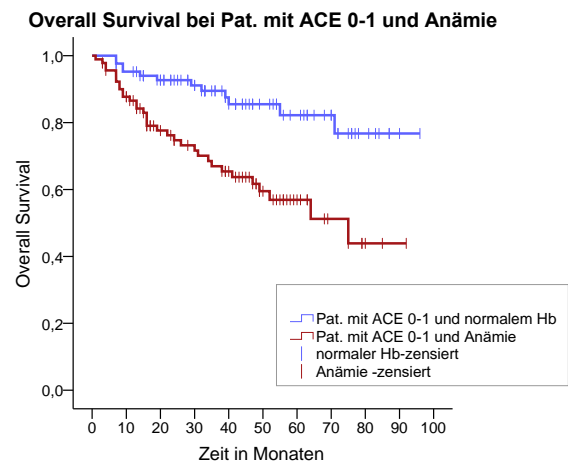


Abbildung 21: Untersuchung der Auswirkung einer bestehenden Anämie auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichter versus schwerer Komorbidität ermittelt mit dem ACE-27 Score. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p < 0,001$.

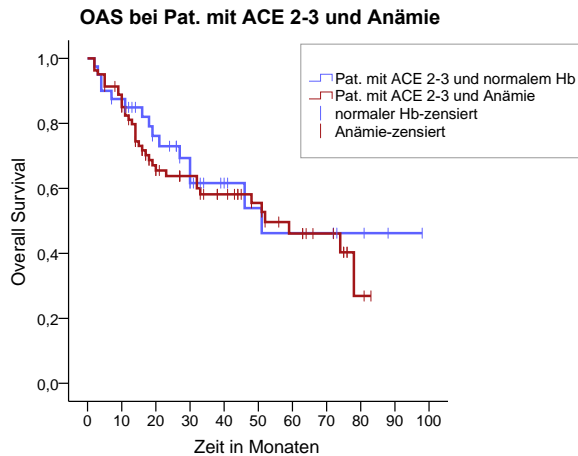


Abbildung 22: Untersuchung der Auswirkung einer bestehenden Anämie vor der ersten Bestrahlung auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichter bzw. schwerer Komorbidität ermittelt mit dem ACE-27 Score. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,566$.

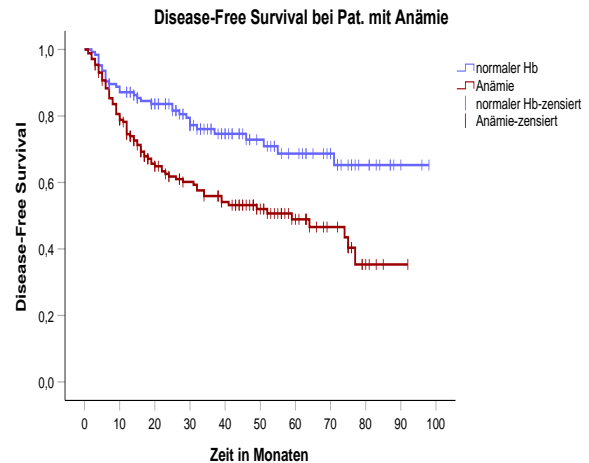


Abbildung 23: Untersuchung der Auswirkung einer Anämie auf das krankheitsfreie Überleben (DFS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p<0,001$.

3.3.6 Die Auswirkung von Tabakkonsum auf Überleben und Rezidiv

Lediglich 35 von 241 Patienten (14,5%) gaben an niemals Raucher gewesen zu sein. Der durchschnittliche Tabakkonsum für die Gesamtkohorte lag bei 35,6 Packyears (Min.:0, Max.:90, Median:37,5). Einen Überblick gibt Tabelle 22. Weibliche Patienten gaben einen Tabakkonsum von durchschnittlich 26,7 PY an und konsumierten somit signifikant weniger Zigaretten als männliche Patienten (38,3 PY), $p<0,001$; t-Test. Zu den starken Rauchern (>50 PY) zählten 34,5% der Männer und 17,6% der Frauen. Der Anteil der starken Raucher lag bei Patienten mit Hypopharynxkarzinom mit 38,4% signifikant höher, bei Patienten mit HPVORO mit 4,7% signifikant niedriger als im Vergleich zur restlichen Kohorte. Während 52,2% der starken Raucher (≥ 50 PY) ein Tumorstadium $\geq T3$ aufwiesen, fand sich dies nur bei 21,1% der Nichtraucher. Der präoperative BMI war bei starken Rauchern geringer ($p=0,016$; MWU-test) und die Patienten berichteten häufiger von einem präoperativen Gewichtsverlust ($p=0,013$, MWU-test). Mit 78,3% gab die Gruppe der starken Raucher häufiger einen aktuellen oder früheren Alkoholabusus an (vs. 48,7%; $p<0,001$; χ^2 -Test). Es zeigte sich eine Assoziation zwischen Tabakkonsum und einem höheren ACE-27 Score ($p=0,009$; χ^2 -Test) und einem schlechteren ASA-Wert ($p=0,005$; χ^2 -Test).

Parameter	Nichtraucher	Raucher	Gesamt	p
Männer	21 (11,7%)	159 (88,3%)	180	0,003*
Frauen	17 (27,9%)	44 (72,1%)	61	
HPVORO	18 (41,9%)	25 (58,1%)	185	0,000**
Restliche Kohorte	20 (10,8%)	165 (89,2%)	43	
Hypopharynx	9 (12%)	66 (88%)	75	0,281
Rest	29 (17,5%)	137 (82,5%)	166	
< T3	30 (21,9%)	107 (78,1%)	137	0,003*
≥ T3	8 (7,7%)	96 (92,3%)	104	
N0-N2a	20 (14,3%)	120 (85,7%)	140	0,457
≥ N2b	18 (17,8%)	83 (82,2%)	101	
UICC I-III	7 (12,7%)	48 (87,3%)	55	0,481
UICC IV	31 (16,7%)	155 (83,3%)	186	
Anämie	20 (19,2%)	84 (80,8%)	104	0,207
Normaler Hb	18 (13,2%)	118 (86,8%)	136	
ACE-27 0/1	27 (19,6%)	111 (80,4%)	138	0,061
ACE-27 2/3	11 (10,7%)	92 (89,3%)	103	
ASA 1/2	18 (21,7%)	65 (78,3%)	83	0,036*
ASA 3/4	12 (10,7%)	100 (89,3%)	112	
ECOG 0	13 (18,1%)	59 (81,9%)	72	0,388
ECOG ≥ 1	18 (13,5%)	115 (86,5%)	133	
C2-Abusus	8 (6,5%)	115 (93,5%)	123	0,000**
Rest	28 (30,1%)	65 (69,9%)	93	

*Tabelle 22: Darstellung des Tabakkonsums im Gesamtkollektiv und Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

Tabakkonsum wirkte sich signifikant auf OAS und DFS aus, wie Tabelle 23 und Abbildung 24 veranschaulichen. Die 3-Jahres-Überlebensrate lag für Patienten mit einem Tabakkonsum von ≥ 50 PY bei 59,1%, für Patienten mit 20 - 49 PY bei 72%, für Patienten mit < 20 PY bei 85% ($p = 0,003$; Log-rank). Das Risiko zu versterben erhöhte sich pro 10 PY um das 1,2-fache. Tabakkonsum wirkte sich lediglich bei Patienten mit einem ACE-27 Score von 0-1 auf das Gesamtüberleben aus ($p < 0,001$; Log-rank), bei Patienten mit einem ACE-27 Score ≥ 2 zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Überleben ($p = 0,747$; Log-rank). Das Risiko für ein Rezidiv im Allgemeinen, oder ein lokoregionäres Rezidiv war für Raucher nicht signifikant erhöht. Nur das Risiko für eine Fernmetastasierung erhöhte sich pro 10 PY um das 1,3-fache ($p = 0,014$; Cox).

Überleben							
Pro 10PY	HR	95%KI	p	<50PY vs. ≥50PY	HR	95%KI	p
OAS	1,227	1,092-1,379	0,001*	OAS	2,171	1,325-3,557	0,002*
DFS	1,176	1,056-1,308	0,003*	DFS	1,691	1,060-2,697	0,027*
DSS	1,211	1,019-1,440	0,030*	DSS	1,761	0,841-3,688	0,134
DUS	1,241	1,060-1,454	0,007*	DUS	2,595	1,328-5,072	0,005*
Rezidiv	HR	95%KI	p	Rezidiv	HR	95%KI	p
Rezidiv	1,123	0,973-1,296	0,114	Rezidiv	1,229	0,640-2,360	0,537
Lokreg.Rez	1,066	0,884-1,286	0,502	Lokreg.Rez	1,051	0,438-2,519	0,911
Fernmetastas.	1,265	1,050-1,523	0,014*	Fernmetastas.	1,473	0,659-3,289	0,345

Tabelle 23: Untersuchung im univariaten Modell mittels Cox-Regressions-Analyse auf Korrelation zwischen Tabakkonsum und Überleben bzw. dem Auftreten eines Rezidivs. Untersuchung sowohl linear pro 10PY, als auch dichotomisiert (starke Raucher mit ≥ 50 PY vs. restliche Kohorte). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

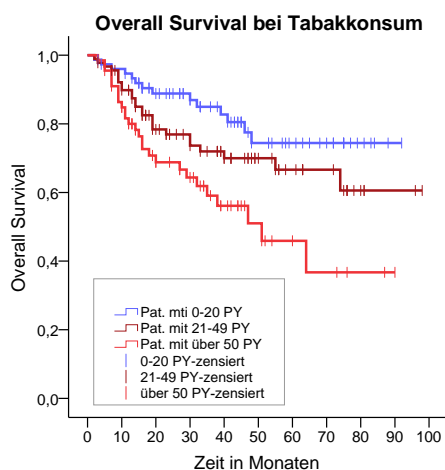


Abbildung 24: Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das Gesamtüberleben (OAS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,130$ für 0-20 PY vs. 21-49 PY. $p=0,001$ für 0-20 PY vs. ≥ 50 PY.

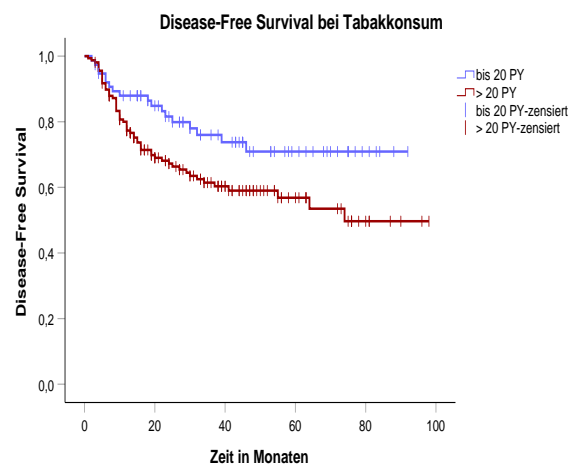


Abbildung 25: Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das krankheitsfreie Überleben (DFS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,024$.

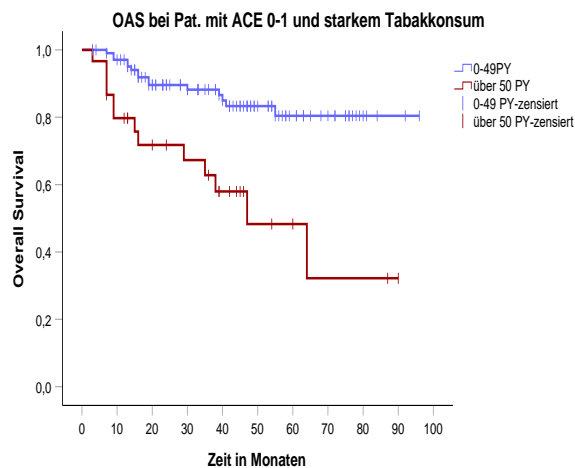


Abbildung 26: Untersuchung der Auswirkung von starkem Tabakkonsum (≥ 50 PY) auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichten Komorbiditäten (ACE-27 Score 0-1). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p < 0,001$.

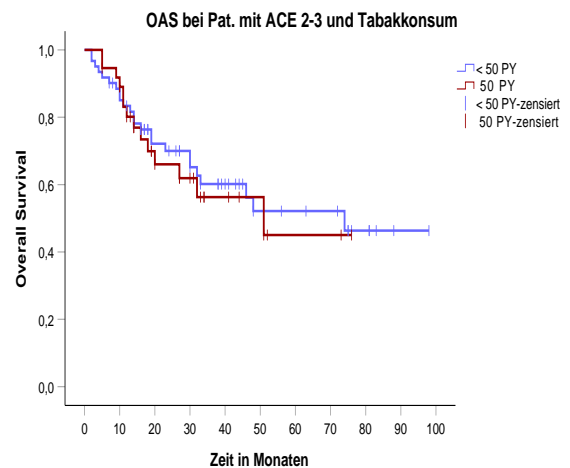


Abbildung 27: Untersuchung der Auswirkung von starkem Tabakkonsum (≥ 50 PY) auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit moderaten bis schweren Komorbiditäten (ACE-27 Score 2-3). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,747$.

3.3.7 Der Einfluss von Alkoholkonsum auf Rezidiv und Überleben der Gesamtkohorte

Mit 136 von 245 Patienten (55,5%) wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten ein aktueller oder früherer Alkoholabusus dokumentiert, lediglich 16,2% der Patienten gaben an niemals, oder aktuell keinen Alkohol zu trinken. 65,8% der Männer und 22,4% der Frauen gaben an zum Diagnosezeitpunkt oder früher vermehrt (2-3 D/d) bis viel Alkohol (≥ 4 D/d) getrunken zu haben. Patienten, die von Alkoholabusus berichteten, konsumierten im Durchschnitt 39,7 PY, im Vergleich zu 23,5 PY bei der restlichen Kohorte ($p < 0,001$, t-test). Der Alkoholkonsum zeigte keinen Zusammenhang mit dem UICC-Stadium ($p = 0,992$; χ^2 -Test), Tumorlokalisation ($p = 0,98$; χ^2 -Test), T-Stadium ($p = 0,867$; χ^2 -Test), oder Lymphknotenbefall ($p = 0,573$; χ^2 -Test). Es bestand weiterhin keine Korrelation mit dem Vorliegen einer Anämie ($p = 0,098$; χ^2 -Test), oder dem erhobenen ASA-Wert ($p = 0,847$; χ^2 -Test) oder ECOG ($p = 0,662$; χ^2 -test). Einen Überblick über den Einfluss von Alkoholabusus auf das Überleben und die Rezidivrate kann Tabelle 24 entnommen werden.

C2-Abusus vs. Rest			
Überleben	HR	95%KI	p
OAS	1,900	1,172-3,081	0,009*
DFS	1,527	0,984-2,371	0,059
DSS	1,912	0,950-3,850	0,070
DUS	1,889	0,969-3,684	0,062
Rezidiv	HR	95%KI	p
Rezidiv	1,275	0,718-2,267	0,407
Lokoregionäres Rez.	2,129	0,931-4,869	0,074
Fernmetastasierung	0,976	0,482-1,978	0,946

Tabelle 24: Untersuchung des Gesamtkollektivs auf Korrelation zwischen Alkoholabusus und Überleben bzw. dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit aktuellem oder früherem Alkoholabusus bei 62,7% versus 81,7% bei der restlichen Kohorte ($p = 0,008$; Log-rank), siehe Abbildung 28. Für Patienten mit HPVORO zeigte sich kein Zusammenhang zwischen OAS und Alkoholabusus ($p = 0,842$; Log-rank). Ein starker Alkoholabusus erhöhte weder das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv ($p = 0,075$; Cox), noch für Fernmetastasen ($p = 0,946$; Cox).

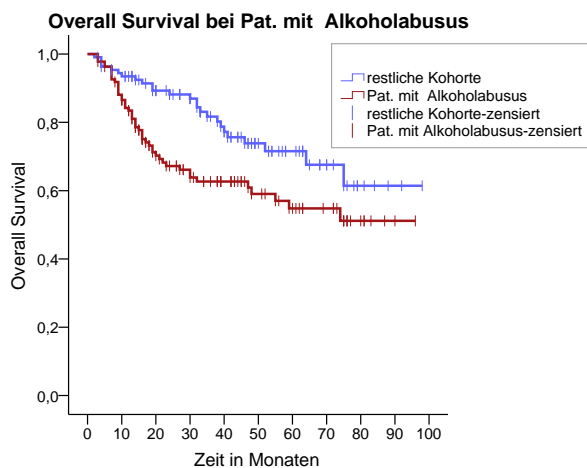


Abbildung 28: Untersuchung der Auswirkung von Alkoholkonsum auf das Überleben der Gesamtkohorte. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,008$.

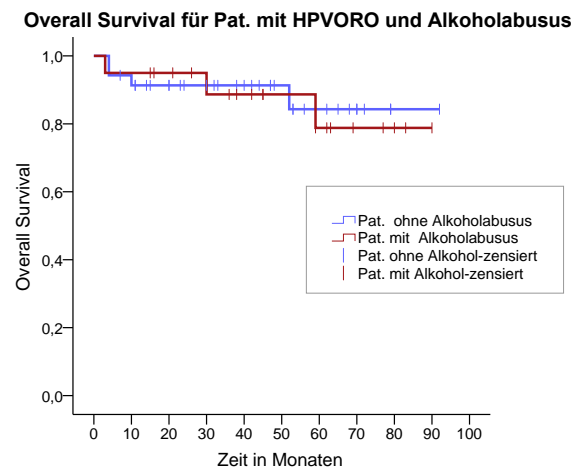


Abbildung 29: Untersuchung der Auswirkung von Alkoholkonsum auf das Overall survival der Subgruppe HPVORO. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p = 0,842$.

3.4 Untersuchungen der Gesamtkohorte im multivariaten Modell

Im multivariaten Modell zeigte sich von den drei Komorbiditätsindizes einzig der ACE-27 Score als verlässlicher Prädiktor für das Gesamtüberleben ($p=0,033$; Cox). Sowohl der ASA-Wert ($p=0,290$; Cox), als auch der ECOG Performance Status ($p=0,117$; Cox) zeigten sich im multivariaten Modell nicht mehr signifikant. Das Bestehen einer Anämie, die Subgruppe der Patienten mit einem HPVORO und Tabakkonsum blieben als Parameter im multivariaten Modell signifikant. Für das krankheitsfreie Überleben (DFS) zeigte sich keiner der drei Komorbiditätsindizes signifikant. Neben HPVORO und ECE erwies sich eine Anämie ($p=0,015$, Cox) für das DFS als signifikant. Die Ergebnisse der multivariaten Untersuchungen finden sich in Tabelle 25 und Tabelle 26.

OAS	univariat			multivariat		
	HR	95% KI	p	HR	95%KI	p
ACE-27 0/1 vs. 2/3	1,946	1,305-2,902	0,001*	1,716	1,046-2,817	0,033*
Packyears pro 10 PY	1,227	1,092- 1,379	0,001*	1,161	1,018-1,325	0,027*
Hb kont. in g/dl #	1,249	1,108-1,408	0,000**	1,198	1,034-1,387	0,016*
ECE vs. Rest	1,762	1,160-2,677	0,008*	1,503	0,898-2,515	0,121
HPVORO vs. Rest	0,277	0,134-0,573	0,001*	0,369	0,128-1,066	0,065
DFS	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
ACE-27 0/1 vs. 2/3	1,746	1,202-2,535	0,003*	1,321	0,839-2,078	0,229
Packyears pro 10 PY	1,176	1,056-1,308	0,003*	1,096	0,971-1,237	0,134
Hb kont. in g/dl #	1,234	1,103-1,381	0,000**	1,185	1,034-1,358	0,015*
ECE vs. Rest	2,004	1,362-2,949	0,000**	1,691	1,054-2,715	0,029*
HPVORO vs. Rest	0,300	0,156-0,575	0,000**	0,245	0,086-0,703	0,009*

*Tabelle 25: Untersuchung der Gesamtkohorte im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten (OAS,DFS). # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p<0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p<0,001$) mit **.*

Für das tumorunabhängige Überleben (Disease-unrelated survival) zeigten sich der ACE-27 Score ($p<0,001$, Cox), Tabakkonsum ($p=0,040$, Cox) und der Hb-Wert ($p=0,015$, Cox) als unabhängige Prädiktoren. Für das tumorspezifische Überleben (Disease-specific survival) zeigten sich HPVORO und ECE im multivariaten Modell statistisch signifikant.

DUS	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
ACE-27 0/1 vs. 2/3	3,61	1,202-2,535	0,003*	4,910	2,235-10,787	0,000**
Hb kont. in g/dl #	1,272	1,086-1,490	0,003*	1,267	1,046-1,535	0,015*
Packyears pro 10 PY	1,022	1,006-1,038	0,008*	1,017	1,001-1,034	0,040*
DSS	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
HPVORO vs. Rest	0,076	0,010-0,557	0,011*	0,061	0,008-0,446	0,006*
ECE vs. kein ECE	2,365	1,283-4,359	0,006*	2,255	1,194-4,258	0,012*
ACE-27 0/1 vs. 2/3	0,877	0,461-1,667	0,688	0,543	0,274-1,040	0,065

*Tabelle 26: Untersuchung im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, welche im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das tumorunabhängige Überleben (DUS) und das Disease-specific survival (DSS) zeigten. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

Für das Risiko ein Rezidiv zu erleiden, zeigte sich ECE und HPVORO als zuverlässige Prädiktoren, sowohl für lokoregionäre Rezidive, als auch für Fernmetastasen, siehe Tabelle 27. Hb-Wert und Tabakkonsum zeigten sich im multivariaten Modell nicht mehr signifikant, ebensowenig der ASA-Wert.

Rezidiv gesamt	Univariat			Multivariat		
	HR	95% KI	p	HR	95%KI	p
Hb kont. in g/dl #	1,172	1,002-1,372	0,048*	1,161	0,972-1,387	0,099
PTV Boost ccm	1,015	1,001-1,028	0,030*	1,006	0,990-1,022	0,453
ECE vs. Kein ECE	3,126	1,668-5,858	0,000**	3,459	1,642-7,290	0,001*
HPVORO vs. Rest	0,232	0,083-0,643	0,005*	0,142	0,034-0,592	0,007*
Lokoregionäres Rezidiv	HR	95% KI	p	HR	95%KI	p
ECE vs. Kein ECE	2,855	1,167-6,985	0,022*	2,620	1,071-6,414	0,035*
HPVORO vs. Rest	0,207	0,049-0,868	0,031*	0,221	0,052-0,934	0,040*
Fernmetastase	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
Hb kont. in g/dl	1,229	1,0160-1,487	0,034*	1,196	0,980-1,460	0,078
ECE vs. Rest	3,408	1,621-7,164	0,001*	2,899	1,354-6,207	0,006*
HPVORO vs. Rest	0,207	0,049-0,868	0,031*	0,221	0,052-0,934	0,040*

*Tabelle 27: Untersuchung im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, welche im univariaten Modell signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven korrelierten. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.*

4 Diskussion

Für die vorliegende Untersuchung wurden bei 302 Patienten mit HNC, welche eine adjuvante Radio(chemo)therapie erhielten, Laborwerte und Patientencharakteristika erfasst sowie drei Komorbiditätsindizes (ACE-27, ASA, ECOG) erhoben. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Gesamtkohorte lag bei 70,5%, die Rezidivrate bei 20,8%. Folgende Faktoren beeinflussten das Überleben der Patienten maßgeblich: Tumormerkmale wie N-Status, ECE oder das Vorliegen eines HPV positiven Oropharynxkarzinoms (HPVORO), Komorbiditäten wie Untergewicht, Anämie, ein schlechter ACE-27 Score, ASA-Wert oder ECOG Performance Status, sowie ein verstärkter Tabakkonsum. Das Risiko für ein Rezidiv wurde signifikant beeinflusst durch das Vorliegen eines HPVORO, eines ECE oder einer bestehenden Anämie vor Radiotherapie. Das tumorspezifische Überleben wurde beeinträchtigt durch Rauchen, ECE und Anämie.

4.1 Der Einfluss von Tumorcharakteristik und Therapie auf das Outcome

4.1.1 Outcome bei Patienten mit HPV positivem Oropharynxkarzinom

In der vorliegenden Erhebung zeigten Patienten mit HPV positivem Oropharynxkarzinom (HPVORO) ein besseres OAS, DFS und seltener Rezidive als die Vergleichsgruppe. Hier schließt diese Arbeit an vorherige Erhebungen von Maihöfer et al⁷⁷ an, sowie an Ergebnisse aus Veröffentlichungen der internationalen Literatur.^{16,19,45,78} Darüber hinaus zeigten Patienten mit HPVORO weniger Komorbiditäten, ein niedrigeres T-Stadium und seltener eine Anämie. In der Literatur wird dieser bessere Gesundheitszustand von Patienten mit HPVORO oft darauf zurückgeführt, dass die Patienten im Durchschnitt jünger sind als Patienten mit HPV negativem HNC.^{78,79,14} In der vorliegenden Erhebung konnte kein signifikanter Altersunterschied festgestellt werden. Jedoch zeigten Patienten mit HPVORO eine deutlich gesündere Lebensführung mit weniger Tabak- und Alkoholkonsum. Dies könnte das geringere Ausmaß an Komorbiditäten bei Patienten mit HPVORO erklären. In der vorliegenden Arbeit hatten 81,7% der Patienten mit HPVORO einen ACE-27 Score von 0 oder 1 und damit keine oder nur geringe Komorbiditäten. Lediglich 11 Patienten mit HPVORO wiesen einen ACE-27 Score ≥ 2 auf. Diese 11 Patienten zeigten das gleiche Mortalitätsrisiko wie die restliche Kohorte. In der multivariaten Analyse verlor HPVORO seine Signifikanz für das Gesamtüberleben unter Hinzunahme des ACE-27 Scores und Tabakkonsums.

Betrachtet man nun das tumorspezifische Überleben (DSS), zeigt sich, dass lediglich bei einem Patienten von insgesamt 60 Patienten mit HPVORO ein Tod durch Tumor bekannt ist. Zudem sind lediglich bei 4 von 56 Patienten der Subgruppe Rezidive aufgetreten. Gleichzeitig hatten Patienten mit HPVORO häufiger Lymphknotenbefall und ähnlich häufig

extrakapsuläres Wachstum (ECE) oder einen positiven Resektionsrand wie die Vergleichsgruppe. Dies bestätigt die vielfach publizierten Ergebnisse, dass bei Patienten mit HPVORO ein deutlich besserer Therapieerfolg und ein besseres tumorspezifisches Überleben zu verzeichnen ist.^{80,81,15,45} Dennoch bekamen Patienten in der vorliegenden Erhebung nach Version 7 der TNM-Klassifikation von 2010 zu 88% ein UICC-Stadium IV attestiert. Dies trägt den guten Heilungschancen dieser Subgruppe keine Rechnung. Die seit 2017 gültige 8. Version der TNM-Klassifikation¹⁵ berücksichtigt erstmals diese Besonderheiten der Subgruppe der HPVORO. Hier wird sie als gesonderte Tumorentität behandelt und die Stadieneinteilung spiegelt den guten Therapieerfolg wieder. In einem nächsten Schritt könnte hieraus eine stadiengerechte gesonderte Therapieleitlinie für Patienten mit HPV positivem Oropharynxkarzinom abgeleitet werden.

4.1.2 Der Einfluss von ECE und Lymphknoten auf den Therapieerfolg

Bereits 1993 heben Peter et al. in ihrer Arbeit extrakapsuläre Expansion als entscheidenden Prognosefaktor für das Gesamtüberleben hervor.²⁷ In der Literatur wurde dies seither vielfach bestätigt.^{82,83,84,85} Cooper et al bringen extrakapsuläre Expansion mit einer erhöhten Rezidivrate in Zusammenhang.⁸⁶ Die vorliegende Datenauswertung bestätigt, dass Patienten, bei denen ein ECE festgestellt wurde, ein schlechteres Gesamtüberleben und eine höhere Rezidivrate zeigen. Pro befallenen Lymphknoten erhöhte sich das Risiko für eine Fernmetastasierung um 11,1% ($p=0,013$; Cox), extrakapsuläre Extension erzeugte ein 3,13-fach höheres Risiko für ein Rezidiv ($p<0,001$; Cox). Die vorliegende Erhebung ergab zusätzlich, dass ECE ein wichtiger Prognosefaktor für das tumorspezifische Überleben darstellt. Arbeiten von Kao et al., Lavaf et al., sowie Bernier et al. beschreiben, dass sich insbesondere bei Patienten mit positiven Lymphknoten oder ECE eine adjuvante Radiatio positiv auf das Gesamtüberleben auswirkt.^{26,87,88} Die 8. TNM-Klassifikation von 2017 würdigt diese Erkenntnisse und bezieht ECE bei Erhebung des N-Status für Patienten mit HPV negativem HNC mit ein.¹⁵

Die vorliegende Untersuchung bestätigt außerdem, dass sich ein ECE bei der Subgruppe der HPVORO nicht signifikant auf das Überleben auswirkt. Dieser Unterschied zwischen den Tumorentitäten wird in der Literatur bestätigt¹³ und in der neuen Auflage der TNM-Klassifikation berücksichtigt.¹⁵ Das Vorliegen eines ECE stellt jedoch eine Indikation zur simultanen Chemotherapie dar. In der vorliegenden Arbeit bekamen Patienten mit HPVORO ebenso häufig eine Radiochemotherapie wie der Rest der Kohorte. ECE stellt allerdings für Patienten mit HPVORO keinen negativen Prädiktor dar, weshalb eine Therapieeskalation auf Basis eines ECE für diese Patientengruppe wenig sinnvoll erscheint. Viele Untersuchungen raten mittlerweile zur Überprüfung des Zusatznutzens einer Chemotherapie für diese

Patientengruppe, um eine eventuelle Überbehandlung mit unnötigen Nebenwirkungen zu vermeiden.^{16,89} In ersten klinischen Studien werden Ansätze einer Deeskalation für Patienten mit HPVORO bereits untersucht. Beispielsweise in der PATHOS-Studie, ein Phase II/III Clinical Trial, bei dem eine Deeskalation der adjuvanten Therapie für Patienten mit HPVORO untersucht wird.⁹⁰

4.2 Komorbiditäten und die standardisierte Erfassung mittels Indizes

Für das Komorbiditäts-Assesement in der Onkologie stehen diverse Indizes zur Verfügung. Die vorliegende Untersuchung hat die Vorhersagekraft von ACE-27 Score, ASA-Klassifikation und ECOG Performance Status im Hinblick auf das Outcome ermittelt. Die Prävalenz von Komorbiditäten wird für Patienten mit HNC als besonders hoch beschrieben.^{60,7} Dies wird neben dem meist höheren Lebensalter der Patienten auf die hohe Rate an Tabak- und Alkoholabusus zurückgeführt.⁹¹

4.2.1 Der ECOG Performance Status

Der ECOG Performance Status bewertet nicht den Gesundheitszustand des Patienten, sondern seine Lebensfähigkeit im Alltag.⁹² In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen ECOG Performance Status und dem Gesundheitszustand der Patienten oder Risikoverhalten wie Tabakkonsum. Der bei Corrêa et al. beschriebene Zusammenhang zwischen Tumorgroße bzw. Lymphknotenmetastasen und ECOG konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.⁵ Obwohl 122 von 302 Patienten mit einem ACE-27 Score von mindestens 2 bewertet wurden und 126 von 228 Patienten mit einem ASA 3, erhielten lediglich 15 von 247 Patienten einen ECOG von ≥ 2 . Dies zeigt, dass selbst Patienten mit schweren Komorbiditäten einen vergleichsweise hohen Aktivitätsstatus im Alltag aufrechterhalten können. Es zeigt sich die geringe Korrelation zwischen Komorbidität und der Fähigkeit zu einem selbständigen Leben bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.⁵⁷ Studien berichten, dass der ECOG Performance Status einen prädiktiven Wert für das Gesamtüberleben von Patienten mit HNC besitzt.^{5,49,93} In der vorliegenden Erhebung zeigte sich der ECOG von den drei verwendeten Indizes jedoch als schwächster Prädiktor. Der ECOG Performance Status ist ein Score, der auf subjektiver Bewertung durch den behandelnden Arzt beruht. Dies führt zu einer gewissen Variabilität bei der Bewertung der Patienten.^{94,61} Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Vorhersagekraft des ECOG Performance Status erklären. Kelly et al. schließen daraus in ihrer Arbeit, dass in Zeiten, in denen immer komplexere und maßgeschneiderte Therapien für Tumorpatienten möglich sind, eine Weiterentwicklung der traditionell verwendeten Scores nötig scheint, um ein verlässliches onkologisches Assessment zu ermöglichen.⁶¹ Die vorliegende Arbeit kommt diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass die Verwendung des ECOG Performance Status als

Prädiktor für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben nur bedingt geeignet ist und gegebenenfalls durch einen objektiveren Score mit höherer Validität ergänzt werden sollte. Die Selbständigkeit im Alltag stellt jedoch für viele Patienten ein entscheidendes Kriterium ihrer Lebensqualität dar. Ihr Erhalt ist für viele Patienten ein wichtiges Behandlungsziel und sollte deshalb weiterhin Teil des onkologischen Assessments sein.

4.2.2 Die ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation wurde entwickelt, um perioperative Risiken abzuschätzen, und hat diesbezüglich einen hohen prädiktiven Wert.⁶⁴ Auch für Patienten mit HNC gelingt dies verlässlich.^{66,65} Die ASA-Klassifikation stellt eine subjektive Bewertung durch den behandelnden Anästhesisten dar. Studien konnten zeigen, dass diese subjektive Bewertung bisweilen zu starker Inkonsistenz bei der Einschätzung von Patienten führt.^{95,96} Zudem wurde die ASA-Klassifikation nicht dazu konzipiert eine langfristig verlässliche Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens abzugeben, sondern für die Einschätzung des perioperativen Risikos.⁶⁴ Dennoch konnten Reid et al. für die ASA-Klassifikation einen prädiktiven Wert für das Outcome bis 4 Jahre nach OP ermitteln.⁶⁵ In der vorliegenden Arbeit war der dichotomisierte ASA-Wert im univariaten Modell signifikant, verlor seine Signifikanz jedoch im multivariaten Modell sowohl für Gesamtüberleben als auch für das Auftreten eines Rezidivs. Er zeigte somit nur einen schwachen prädiktiven Wert. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass der ASA-Wert für die vorliegende Arbeit retrospektiv den Prämedikationsbögen entnommen wurde. Der behandelnde Anästhesist bezog die bestehende Tumorerkrankung bei seiner Einschätzung des Patienten mit ein. Der ASA-Wert spiegelt in der vorliegenden Arbeit somit nicht ausschließlich die Komorbiditäten des Patienten wieder. Da alle Patienten präoperativ in der Regel jedoch einen ASA-Wert erhalten, kann dies dennoch für den behandelnden Onkologen eine leicht zugängliche hilfreiche Einschätzung darstellen.

4.2.3 Der ACE-27 Score

In der vorliegenden Arbeit hatte der ACE-27 Score von den drei ermittelten Scores den stärksten prädiktiven Wert. Univariat zeigte er den höchsten Signifikanzwert und blieb im multivariaten Modell als einziger Komorbiditätsindex signifikant. Da die Tumorerkrankung bei der Erhebung des ACE-27 Score nicht mit einbezogen wurde, war einzig mittels ACE-27 Score die retrospektive Erfassung der Komorbiditäten unabhängig vom Tumor gut möglich. In 100% der Fälle war die Erhebung des ACE-27 Score retrospektiv möglich, bei den anderen Indizes konnte lediglich eine Vollständigkeit von 75,5% (ASA) bzw. 81,8% (ECOG) erreicht werden. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Ermittlung des Gesundheitszustandes mittels ACE-27 Score von Patienten mit HNC sowohl zur Verbesserung der Behandlungsplanung als auch zu Studienzwecken sehr gut geeignet ist. Um den Gesundheitszustand des Patienten in

die Behandlungsentscheidung mit einfließen lassen zu können, empfiehlt sich eine standardisierte Erhebung von Komorbiditäten vor Therapiebeginn.^{57,73} Hierfür kann der ACE-27 Score auf Grund seiner Objektivität und seiner vergleichsweise simplen Ausgestaltung empfohlen werden. Zu Studienzwecken eignet er sich sowohl prospektiv als auch retrospektiv uneingeschränkt.

4.3 Komorbidität und Überleben (OAS/DSS/DUS)

Patienten mit HNC zählen auf Grund ihres vermehrten Alkohol- und Tabakkonsums zu einer Patientengruppe mit vergleichsweise hoher Rate an Komorbiditäten.^{57,97,10,98} Die am häufigsten diagnostizierten Komorbiditäten sind kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen.¹⁰ Dies bestätigt die vorliegende Arbeit. In der Literatur herrscht weitgehende Einigkeit über den großen Einfluss von Komorbiditäten auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit HNC.^{69,71,99,74,100,101} Baumeister et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass der Einfluss von Komorbidität auf das Gesamtüberleben sogar stärker ist als der des HPV-Status.⁸⁰ Die vorliegende Arbeit kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Komorbiditäten bei Patienten mit HNC zu einem schlechteren Gesamtüberleben führen.

Zunächst wurde für die vorliegende Auswertung der Einfluss von Komorbidität auf das tumorspezifische Überleben und auf den Behandlungserfolg untersucht. Omura et al. kommen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass sich Komorbiditäten auf das tumorspezifische Überleben (DSS) und die Häufigkeit von Fernmetastasen auswirken.⁶⁹ Eine dänische Erhebung, durchgeführt von Boje et al. aus dem Jahr 2013 mit über 12 000 Patienten, findet hingegen keinen Zusammenhang zwischen Komorbidität und tumorspezifischem Überleben.⁷ Dies bestätigen Ankola et al. in ihrer Arbeit und kommen darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass Komorbiditäten für das Gesamtüberleben entscheidender sind als der HPV-Status.⁷⁰ Die vorliegende Arbeit kann sich in beiden Punkten anschließen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten bzw. dem Ausmaß an Komorbidität und der Wahrscheinlichkeit am Tumor zu versterben festgestellt werden.

Darüber hinaus besteht für Patienten mit HNC neben dem Risiko am Tumor selbst zu versterben, ein relativ hohes Risiko für krebsunabhängige Mortalität.¹⁰² Argiris et al. geben in ihrer Erhebung krebsunabhängige Mortalität bei Patienten mit HNC als die häufigste Todesursache an.¹⁰³ In der vorliegenden Arbeit traf dies ebenfalls zu. Von 97 verstorbenen Patienten starben 55 Patienten an krebsunabhängigen Erkrankungen. Die Begleiterkrankungen des Patienten zeigen somit von allen Faktoren den größten Einfluss auf das individuelle Überleben. Ihre objektive Erfassung sollte mittels Komorbiditätsassessment bereits vor Therapiebeginn standardmäßig erfolgen. Schließlich zeigt sich, dass Patienten mit HNC trotz intensiver Tumorbehandlung eine vergleichsweise hohe Gesamtmortalität

aufweisen. Die TNM-Klassifikation bewertet jedoch lediglich die tumorspezifischen Faktoren und erfasst somit nur einen Teil der prognoserelevanten Faktoren. Sie reicht alleine nicht aus, um dem Bedürfnis der behandelnden Ärzte und der Patienten nach einer aussagekräftigen Prognose nachzukommen.⁷⁴

4.4 Komorbidität und Tumortherapie bei Patienten mit HNC

Komorbiditäten haben einen direkten Einfluss auf die Behandlung von Krebspatienten.⁹¹ Eine leitliniengerechte Therapie kann auf Grund des reduzierten Gesundheitszustandes des Patienten eventuell nicht durchführbar sein.^{99,75,73,101} Göllnitz et al. befanden in ihrer Erhebung, dass Patienten mit Komorbiditäten seltener eine operative Therapie oder eine Radiotherapie bekamen und häufiger eine unimodale Therapie erhielten.⁹⁹ Es zeichnet sich zudem ab, dass Komplikationen bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten wahrscheinlicher sind und den Therapieerfolg zusätzlich beeinträchtigen können.¹⁰⁴ Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für krebsunabhängige Mortalität und Morbidität könnten folglich von einer intensivierten Therapie weniger profitieren als gesündere Patienten.⁵⁸ In der vorliegenden Arbeit wirkte sich Komorbidität nicht auf Dauer und Dosis der Radiotherapie aus. Jedoch wurde die Wahl der Chemotherapie beeinflusst. Patienten mit schweren Komorbiditäten erhielten seltener die Chemotherapie der Wahl mit Cisplatin und 5-Fluoruracil. Es musste häufiger auf Mitomycin C als Monotherapie ausgewichen werden. Dennoch beeinflussten Komorbiditäten den Behandlungserfolg in der vorliegenden Arbeit nicht. Weder verstarben Patienten mit Komorbiditäten häufiger am Tumor, noch wiesen sie häufiger ein Rezidiv auf. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich Patienten aufgenommen wurden, die nach einer operativen Therapie eine adjuvante Radiatio erhielten. Patienten, die auf Grund ihrer Komorbidität für eine operative Therapie nicht in Frage kamen oder noch vor Beginn der Bestrahlung verstarben, sind in der Erhebung nicht enthalten. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass Komorbidität die Wahl der Therapie und den Therapieerfolg zu einem früheren Zeitpunkt während der Behandlung, beispielsweise bereits bei Therapieplanung, beeinflusst. An dieser Stelle ließen sich mit weiteren Untersuchungen, die bereits zum Zeitpunkt der Therapieplanung ansetzen, zusätzliche Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Komorbidität und Wahl der Therapie bzw. Outcome gewinnen.

Des Weiteren kann eine hohe Inzidenz krebsunabhängiger Mortalität und Morbidität die Auswertung klinischer Studien erschweren und deren Aussagekraft schmälern, da der tatsächliche Therapieerfolg hierdurch verfälscht werden kann.^{58,6} Um dieser Verfälschung entgegenzuwirken, empfiehlt sich die Aufnahme von zusätzlichen Endpunkten, wie beispielsweise tumorspezifisches Überleben (DSS) und tumorunabhängiges Überleben

(DUS). Dies kann insbesondere im Hinblick auf die Untersuchung von zusätzlichem Nutzen einer intensivierten Therapie eine Rolle spielen.

4.5 Anämie bei Patienten mit HNC

Patienten mit HNC leiden häufig an Anämie.¹⁰⁵ 58,1% der Patienten wiesen in der vorliegenden Arbeit vor Beginn der Radiotherapie eine Anämie auf. Eine Anämie ist bei Tumorpatienten meist multifaktoriell bedingt und kann durch die Therapie selbst ausgelöst oder verschlechtert werden.⁵⁶ In der vorliegenden Arbeit wurde ein durchschnittlicher Hämoglobinabfall pro Patient von 1,3g/dl zwischen OP und Radiotherapie beobachtet. Es zeigte sich zudem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anämie und bestehenden Komorbiditäten.

4.5.1 Anämie und Überleben bei Patienten mit HNC

Zahlreiche Auswertungen belegen, dass eine Anämie bei Patienten mit HNC zu einem schlechteren Gesamtüberleben führt.^{54,53} In der vorliegenden Arbeit zeigte die Anämie im multivariaten Modell, unabhängig von Komorbiditäten und Tabakkonsum, einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OAS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS). Als einziger patientenspezifischer Faktor zeigte die Anämie einen multivariat signifikanten Einfluss auf das tumorspezifische Überleben (DSS). Dies macht die Relevanz einer bestehenden Anämie während der Tumorbehandlung deutlich. Da es sich bei der Anämie um einen Faktor handelt, der zum einen behoben werden kann und zum anderen iatrogen durch eine operative Tumorentfernung mit begründet sein kann, sollten diesem Prognosefaktor weitere Untersuchungen gewidmet werden.

4.5.2 Anämie und Tumorthherapie

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit Anämie im Vergleich zu Patienten mit normalen Hämoglobinwerten ein ähnliches Ausmaß der Tumorerkrankung. Die durchgeführte Radiotherapie unterschied sich nicht in Dosis und Dauer bei Patienten mit Anämie im Vergleich zur restlichen Kohorte mit normwertigem Hämoglobinwert. Außerdem unterschied sich die Chemotherapie nicht in der Anzahl der Zyklen oder der Wahl der Chemotherapeutika und die Therapieabbruchrate war nicht erhöht. Dennoch zeigten Patienten mit Anämie ein deutlich höheres Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln oder am Tumor selbst zu versterben. Es wird seit längerem in Studien festgestellt, dass das Vorliegen einer Anämie den Therapieerfolg einer Radiotherapie verringert.^{54,53} Eine Anämie begünstigt das Auftreten einer Tumorphoxie.¹⁰⁶ Dies wiederum vermindert die Wirksamkeit der Radiotherapie, deren Erfolg auf der Bildung von Sauerstoffradikalen beruht.^{54,107,108} Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen Tumorphoxie und Strahlenresistenz sowie verminderter lokaler

Kontrolle bzw. der Entstehung von Fernmetastasen.^{106,46} Die vorliegende Arbeit bestätigt die Annahme, dass die Anämie einen direkten negativen Einfluss auf den Therapieerfolg und die Wirksamkeit der veranschlagten Therapie hat.

Einen möglichen Lösungsansatz stellt die Behebung der Anämie dar, bevor mit der Radiotherapie begonnen wird. Die offiziellen Guidelines aus Großbritannien von 2016 empfehlen im Falle einer Anämie eine Substitution mit Eisen und Vitamin B12 bzw. Folsäure. Eine Bluttransfusion sollte wenn möglich vermieden werden aufgrund der bislang ungenügend erforschten Negativauswirkungen von Fremdbluttransfusionen auf den Behandlungserfolg.¹⁰⁹ Die Behandlung mittels rekombinantem Erythropoetin wird ebenfalls nicht empfohlen, da mehrere Untersuchungen und klinische Studien auf eine erhöhte Sterblichkeit und eine vermehrte Tumorprogression hinweisen.^{110,111,112}

4.6 Tabak und Alkohol bei Patienten mit HNC

Trotz einer steigenden Anzahl an HPV induzierten Tumoren der Kopf-Hals-Region, bleiben Alkohol- und Tabakkonsum die führenden Risikofaktoren für die Entstehung eines HNC.^{109,7} In der vorliegenden Arbeit gaben 84% der Patienten an, Raucher zu sein, 52,9% der Patienten berichteten von einem bestehenden oder früheren Alkoholabusus. Alkohol- und Tabakkonsum korrelierten stark. Im Vergleich zu Tabak zeigte sich Alkoholkonsum in der vorliegenden Arbeit jedoch als schwacher Prädiktor. Dies könnte daran liegen, dass die Erfassung des tatsächlichen Alkoholkonsums mittels Patientenbefragung schwierig ist. Es existiert keine standardisierte Dokumentation von Alkoholkonsum wie dies bei Tabak durch die Einheit „Packyears“ möglich ist. Scham und die Negierung der tatsächlichen Trinkmenge können eine Erhebung zusätzlich erschweren.

In der vorliegenden Arbeit erwies sich Tabakkonsum als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität. Dieser negative Effekt von Rauchen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit HNC wird in der Literatur vielfach beschrieben.^{50,97,109} Rauchen bedingt eine höhere Rate an Komorbidität, welche einen erwiesenen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.^{60,99,113} Hatten Patienten in der vorliegenden Arbeit schwere Komorbiditäten, wirkte sich der Raucherstatus allerdings nicht zusätzlich negativ auf das Gesamtüberleben aus. Zwar stellt Tabakkonsum einen unabhängigen Prognosefaktor dar, es besteht jedoch ein gewisser Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Komorbidität. Mit zunehmender Zahl an Packyears konnte die vorliegende Arbeit sowohl eine höhere Gesamtmortalitätsrate als auch ein höheres Risiko für tumorspezifische Mortalität feststellen. Dies verdeutlicht die weiterhin große Bedeutung der Noxe Tabak für die Entstehung von HNC und den Einfluss auf den Behandlungserfolg. An dieser Stelle sei angemerkt, dass sich ein Zusammenhang zwischen der Menge konsumierten Tabaks und der Mortalitätsrate zeigte, was verdeutlicht, wie wichtig an dieser Stelle

konsequente Primärprävention ist. Eine standardisierte Erhebung des Tabakkonsums von Patienten mit HNC ist sowohl für die Prognose als auch für klinische Studien eindeutig zu empfehlen.

4.7 Patientenspezifische Risikofaktoren bei Patienten mit HNC

In der vorliegenden Arbeit waren weniger als 10% der Patienten untergewichtig, ein geringer Anteil im Vergleich zu anderen Datenauswertungen, in denen bis zu 60% der Patienten mit HNC als untergewichtig beschrieben werden.⁴⁹ Untergewicht wird in der Literatur als unabhängiger Prognosefaktor für Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben bezeichnet.^{47,49,114,115} Die vorliegende Arbeit bestätigt den negativen Einfluss eines BMI < 18,5 auf OAS, DFS und das Auftreten von Rezidiven. Für das tumorspezifische Überleben hat sich dies nicht bestätigt. Gewichtsverlust vor Diagnose als Zeichen für tumorbedingte B-Symptomatik wird ebenfalls als negativer Prädiktor bewertet.⁷⁵ In der vorliegenden Arbeit kann dies aufgrund der mangelnden Datenlage lediglich als Tendenz bestätigt werden. Da Untergewicht und B-Symptomatik standardmäßig Teil jeder onkologischen Anamnese sind, können sie dem behandelnden Arzt wichtige Hinweise geben und bei der Entscheidungsfindung helfen.

4.8 Schwächen der vorliegenden Untersuchung

Für die Diagnose eines HPV induzierten Oropharynxkarzinoms existieren verschiedene Testverfahren.¹¹⁶ Ein Standardverfahren zur Feststellung einer HPV-Beteiligung bei der Tumorgenese von Oropharynxkarzinomen existiert bisher nicht.¹¹⁷ In der vorliegenden Arbeit wurde die p16-Immunhistochemie verwendet, um Oropharynxkarzinome auf HPV zu testen. HP-Viren mit p16 Expression scheinen hauptverantwortlich für die Karzinogenese von Oropharynxtumoren zu sein.¹⁶ Das Verfahren der p16-Immunhistochemie stellt eine zuverlässige Methode zur Detektion von transkriptionell aktivem HP-Virus dar und ist mittlerweile weit verbreitet.^{118,116} Dennoch müssen falschpositive und falschnegative Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren handelt es sich bei der durchgeführten Datenerhebung um eine retrospektive Auswertung und die Ergebnisse sind in diesem Kontext zu interpretieren. Es handelt sich um eine monozentrische Erhebung. Darüber hinaus wurden lediglich Patienten in die Arbeit aufgenommen, die nach OP eine adjuvante Radiatio erhielten. Der, wenn auch kleinere Anteil von Patienten, bei denen eine adjuvante Therapie nicht durchgeführt werden konnte, sowie Patienten, die noch vor Beginn der Radiatio verstarben, sind in der vorliegenden Erhebung nicht repräsentiert. Somit können alle Aussagen lediglich für diese selektive – wenn auch weit größere – Patientengruppe getroffen werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Weltweit stellen Tumore der Kopf-Hals-Region (HNC) die sechsthäufigste Tumorerkrankung dar. Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines HNC sind Tabak- und Alkoholkonsum sowie zunehmend eine Infektion mit HPV. Neben HPV-Status gelten Tumorausbreitung und Lymphknotenmetastasen als wichtige Prognosefaktoren. Ein einheitliches onkologisches Assessment für Patienten mit HNC existiert bislang nicht. Der Einfluss patientenspezifischer Prognosefaktoren ist Gegenstand aktueller Forschung. Die vorliegende Studie wird retrospektiv ein onkologisches Assessment mittels dreier Komorbiditätsindizes durchführen: Der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists), dem ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) und dem ACE-27 Score (Adult Comorbidity Evaluation-27). Auf diese Weise soll die Auswirkung patientenspezifischer Faktoren auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, tumorspezifisches Überleben und Rezidivrate bei Patienten mit HNC untersucht werden. Ziel ist es, die Entwicklung eines praktikablen onkologischen Assessments zu unterstützen, welches eine optimale Patientenversorgung ermöglicht. Insbesondere die Kombination von signifikanten tumorspezifischen Parametern und patientenspezifischen Parametern wie Komorbiditäten könnte helfen, eine individualisierte Prognose abzugeben. Diese könnte bei der Entscheidung für eine spezifische Therapie, sowie bei der grundsätzlichen Entscheidung für einen kurativen versus palliativen Therapieansatz, dem hohen Anspruch einer am Patientenwohl orientierten Therapie gerecht werden.

Durchführung: Für 302 Patienten mit HNC, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, wurden Tumor- und Patientencharakteristika sowie drei Komorbiditätsindizes (ACE-27, ASA, ECOG) in einer retrospektiven Studie erfasst. Untersucht wurde der Einfluss einzelner Variablen auf Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, tumorspezifisches Überleben und Rezidivrate. Statistische Auswertung der Daten in Bezug auf das Outcome erfolgten mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven, sowie in der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verstarben 97 von 302 Patienten. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Gesamtkohorte lag bei 70,5%, die Rezidivrate bei 20,8%. Trotz eines vermehrten Auftretens von Lymphknotenmetastasen zeigte die Subgruppe der Patienten mit HPV positivem Oropharynxkarzinom (HPVORO) eine geringere Rezidivrate von 6,2% und ein deutlich besseres Gesamtüberleben mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 88,6%. Trotz ähnlichem Lebensalter wiesen Patienten mit HPVORO ein deutlich geringeres Maß an Komorbidität auf, konsumierten weniger Tabak und litten seltener an einer Anämie. Dies berücksichtigt die Weiterentwicklung der TNM-Klassifikation in ihrer achten Version. Die

hierin erstmals gesonderte Betrachtung der HPV positiven Oropharynxkarzinome als eigene Tumorentität ist in Anbetracht der deutlich besseren Prognose notwendig. Erste Überlegungen und Versuche einer Deeskalation der Therapie sollten weiter verfolgt werden. Ebenso das langfristige Ziel einer Modifikation der Behandlungsleitlinien.

In der Gesamtkohorte zeigte sich insbesondere die krebsunabhängige Mortalität als ein maßgeblicher Faktor für das Gesamtüberleben. Von 97 verstorbenen Patienten starben 55 Patienten an krebsunabhängigen Erkrankungen. Die krebsunabhängige Mortalität (DUS) korrelierte stark mit dem Ausmaß der Komorbidität der Patienten. Die Erhebung zeigt, dass Tabakkonsum und Anämie mit einer erhöhten Komorbiditätsrate einhergehen. Tumorspezifische Endpunkte wie tumorspezifisches Überleben, Rezidivrate oder krankheitsfreies Überleben zeigten keinen Zusammenhang mit Komorbiditäten. Hier zeigten sich das Vorhandensein einer extrakapsulären Extension (ECE), der Lymphknotenstatus, das Vorhandensein eines HPV positiven Oropharynxkarzinoms und der Hb-Wert vor der ersten Bestrahlung als wichtige prädiktive Faktoren. In der vorliegenden Arbeit bestand bei 58% der Patienten eine Anämie vor Beginn der Bestrahlung. Eine Anämie führte bei den betroffenen Patienten zu einem reduzierten tumorspezifischen Überleben. Es zeigte sich ein negativer Einfluss auf den Therapieerfolg und die Wirksamkeit der veranschlagten Therapie. Der Hämoglobinwert sollte als objektiver, leicht zu ermittelnder Prognosefaktor Gegenstand weiterer Forschung sein. Darüber hinaus sollte sein Einfluss auf den onkologischen Therapieerfolg genauer untersucht werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen des Weiteren die Hypothese, dass für eine optimale Patientenbehandlung die standardisierte Erfassung aller Komorbiditäten mittels Komorbiditätsassessment bereits vor Therapiebeginn erfolgen sollte. Es konnte gezeigt werden, dass ein standardisiertes Komorbiditätsassessment vor Therapiebeginn einen prädiktiven Wert besitzt und zu Prognosezwecken herangezogen werden kann. Hierfür erweist sich der ACE-27 Score im Vergleich zur ASA-Klassifikation und zum ECOG Performance Status als überlegen. Der ACE-27 Score ist ein objektiver, leicht zu ermittelnder Komorbiditätsindex, welcher sich in der vorliegenden Untersuchung als einziger der verwendeten Indizes im uni- als auch multivariaten Modell als signifikant für das Gesamtüberleben erwies. Er stellt eine objektive Erfassung relevanter Begleiterkrankungen dar, ist leicht zu evaluieren und an Hand von Krankenakten gut retrospektiv zu Forschungszwecken zu erheben. Zusätzlich kann durch die vorliegende Arbeit gezeigt werden, dass krebsunabhängige Mortalität und tumorspezifisches Überleben sinnvolle zusätzliche Endpunkte in der klinischen Forschung darstellen, gerade im Hinblick auf die Erforschung eines Zusatznutzens einer intensivierten Therapie.

6 Literaturverzeichnis

1. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014;50(5):387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten R-K-I.
<http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/D>.
4. Arnold W, Ganze U. *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 5. Georg Thieme Verlag; 2005.
5. Corrêa GTB, Bandeira GA, Cavalcanti BG, et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2679-2685. doi:10.1007/s00520-012-1386-y.
6. Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):81-90. doi:10.1016/j.radonc.2013.07.005.
7. Bøje CR, Dalton SO, Grønberg TK, et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish Head and Neck Cancer Patients: A population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol (Madr).* 2013;52(2):285-293. doi:10.3109/0284186X.2012.742964.
8. Almeida AÁ de, Bandeira CM, Gonçalves AJ, Araújo AJ. Nicotine dependence and smoking habits in patients with head and neck cancer. *J Bras Pneumol.* 40(3):286-293. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029652>. Accessed April 6, 2017.
9. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(3):159-163. doi:10.1056/NEJM199301213280302.

10. Landis SH, El-Hariry IA, van Herk-Sukel MPP, et al. Prevalence and incidence of acute and chronic comorbidity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2012;34(2):238-244. doi:10.1002/hed.21720.
11. Svider PF, Blasco MA, Raza SN, et al. Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Neck Surg*. 2017;156(1):10-13. doi:10.1177/0194599816674672.
12. Kiyota N, Tahara M, Fujii M. Adjuvant treatment for post-operative head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(1):2-6. doi:10.1093/jjco/hyu195.
13. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. September 2012:S13-33. doi:10.1002/lary.23493.
14. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol*. 2012;6 Suppl 1(S1):S16-24. doi:10.1007/s12105-012-0377-0.
15. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-137. doi:10.3322/caac.21389.
16. Boscolo-Rizzo P, Del Mistro A, Bussu F, et al. New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(2):77-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23853396>. Accessed March 1, 2017.
17. Javadi P, Sharma A, Zahnd WE, Jenkins WD. Evolving disparities in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Cancer Causes Control*. April 2017. doi:10.1007/s10552-017-0889-8.
18. Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget*. 2014;5(12):3956-3969. doi:10.18632/oncotarget.1934.
19. Nguyen NP, Chi A, Nguyen LM, Ly BH, Karlsson U, Vinh-Hung V. Human

- papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity. *QJM*. 2010;103(4):229-236. doi:10.1093/qjmed/hcp176.
20. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Dijkstra G, et al. High prevalence of cachexia in newly diagnosed head and neck cancer patients: An exploratory study. *Nutrition*. 2017;35:114-118. doi:10.1016/j.nut.2016.11.008.
 21. Iyer NG, Tan DSW, Tan VK, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-1607. doi:10.1002/cncr.29251.
 22. Lenarz T, Boenninghaus H-G. *HNO*. 14. Auflag. Springer-Verlag; 2012.
 23. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):92-98. doi:10.1200/JCO.2003.01.008.
 24. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.036.
 25. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014.
 26. Kao J, Lavaf A, Teng MS, Huang D, Genden EM. 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*. 2008;71(2):362-370. doi:10.1016/J.IJROBP.2007.09.058.
 27. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, 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*. 1993;26(1):3-11. doi:10.1016/0360-3016(93)90167-T.

28. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):399-412. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738315>. Accessed June 17, 2016.
29. Ang KK, Trotti A, Brown BW, 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):571-578. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597795>. Accessed April 9, 2017.
30. Beesley R, Rieger J, Compton S, Parliament M, Seikaly H, Wolfaardt J. Comparison of tooth loss between intensity-modulated and conventional radiotherapy in head and neck cancer patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(6):389-395. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700583>. Accessed April 21, 2017.
31. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(9):824-831. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.06.009.
32. Harari PM. Promising new advances in head and neck radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16 Suppl 6(suppl_6):vi13-vi19. doi:10.1093/annonc/mdi453.
33. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):367-375. doi:10.1016/S1470-2045(08)70098-6.
34. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH, et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(2):319-329. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457816>. Accessed June 17, 2016.
35. R. Fietkau , C. Lautenschläger , R. Sauer , J. Dunst , A. Becker , M. BaumannT. Wendt , K. Grünschow , C. Hess , V. Budach HI. Postoperative concurrent

- radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3.
36. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641.
 37. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641.
 38. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, 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):1937-1944. doi:10.1056/NEJMoa032646.
 39. <http://www.erbitux.com/healthcare-professionals/extreme-rec-met-scchn.html>.
 40. Daugaard R, Kjaer T, Johansen C, et al. Association between late effects assessed by physicians and quality of life reported by head-and-neck cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)*. 2017;56(2):342-347. doi:10.1080/0284186X.2016.1267873.
 41. Mortensen HR, Overgaard J, Specht L, et al. Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103(1):69-75. doi:10.1016/j.radonc.2012.01.002.
 42. Govender R, Smith CH, Gardner B, Barratt H, Taylor SA. Improving swallowing outcomes in patients with head and neck cancer using a theory-based pretreatment swallowing intervention package: protocol for a randomised feasibility study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014167. doi:10.1136/bmjopen-2016-014167.
 43. Tribius S, Raguse M, Voigt C, et al. Residual deficits in quality of life one year after intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer. *Strahlentherapie und Onkol*. 2015;191(6):501-510. doi:10.1007/s00066-015-0824-4.

44. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. *J Clin Oncol*. February 2017;JCO.2016.71.847. doi:10.1200/JCO.2016.71.8478.
45. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596.
46. Narayanaswamy RK, Potharaju M, Vaidhyswaran AN, Perumal K. Pre-radiotherapy Haemoglobin Level is A Prognosticator in Locally Advanced Head and Neck Cancers Treated with Concurrent Chemoradiation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XC14-XC18. doi:10.7860/JCDR/2015/11593.6102.
47. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(11):1853-1860. doi:10.1016/j.joms.2013.04.028.
48. Varlotto J, Stevenson MA. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):25-36. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.049.
49. Moon H, Roh J-L, Lee S, et al. Prognostic value of nutritional and hematologic markers in head and neck squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016;118(2):330-334. doi:10.1016/j.radonc.2015.10.029.
50. McCarter K, Martínez Ú, Britton B, et al. Smoking cessation care among patients with head and neck cancer: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(9):e012296. doi:10.1136/bmjopen-2016-012296.
51. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2203-2208. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0880.
52. Sonveaux P, Sonveaux, Pierre. ROS and radiotherapy: more we care.

- Oncotarget*. 2017;5(0). doi:10.18632/oncotarget.16613.
53. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2005;61(4):1087-1095. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.710.
 54. van de Pol SMG, Doornaert PAH, de Bree R, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. The significance of anemia in squamous cell head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Oral Oncol*. 2006;42(2):131-138. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.06.021.
 55. Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M, et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1008-1017. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.04.063.
 56. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;2008(1):159-165. doi:10.1182/asheducation-2008.1.159.
 57. Paleri V, Wight RG. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. *J Laryngol Otol*. 2002;116(3):200-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893262>. Accessed March 9, 2017.
 58. Rose BS, Jeong J-H, Nath SK, Lu SM, Mell LK. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3503-3509. doi:10.1200/JCO.2011.35.7301.
 59. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>. Accessed February 1, 2018.
 60. Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O, et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(5):736-742.

doi:10.1002/hed.23947.

61. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol.* 2016;2016:6186543. doi:10.1155/2016/6186543.
62. M. S. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;(2):281-284.
63. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996;77(2):217-222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881629>. Accessed March 7, 2017.
64. Menke H, Klein A, John KD, Junginger T. Predictive value of ASA classification for the assessment of the perioperative risk. *Int Surg.* 78(3):266-270. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8276556>. Accessed March 7, 2017.
65. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Koch WM, Samet JM. The American Society of Anesthesiologists' class as a comorbidity index in a cohort of head and neck cancer surgical patients. *Head Neck.* 2001;23(11):985-994. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754504>. Accessed March 7, 2017.
66. Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(1):27-32. doi:10.1001/archotol.131.1.27.
67. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7-8):387-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>. Accessed April 4, 2017.
68. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(4):593-602. doi:10.1097/00005537-200004000-00011.
69. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T. Comorbidity as predictor poor prognosis for patients with advanced head and neck cancer treated with major surgery. *Head Neck.* 2016;38(3):364-369. doi:10.1002/hed.23897.

70. Ankola AA, Smith R V., Burk RD, Prystowsky MB, Sarta C, Schlecht NF. Comorbidity, human papillomavirus infection and head and neck cancer survival in an ethnically diverse population. *Oral Oncol.* 2013;49(9):911-917. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.07.001.
71. Robson A, Sturman J, Williamson P, Conboy P, Penney S, Wood H. Pre-treatment clinical assessment in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S13-S22. doi:10.1017/S0022215116000372.
72. <http://www.hoofdhalskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/ACE-27.pdf>.
73. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004;291(20):2441-2447. doi:10.1001/jama.291.20.2441.
74. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck.* 2010;32(6):728-736. doi:10.1002/hed.21245.
75. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer.* 1996;77(5):834-842. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<834::AID-CNCR5>3.0.CO;2-E.
76. de Cássia Braga Ribeiro K, Kowalski LP. APACHE II, POSSUM, and ASA scores and the risk of perioperative complications in patients with oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(7):739-745. doi:10.1001/archotol.129.7.739.
77. Maihoefer C, Schüttrumpf L, Macht C, et al. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck – clinical results from the cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer.” *Radiat Oncol.* 2018;13(1):123. doi:10.1186/s13014-018-1067-1.
78. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.

79. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ*. 2010;340(mar25 1):c1439-c1439. doi:10.1136/bmj.c1439.
80. Baumeister P, Rauch J, Jacobi C, et al. Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. *Head Neck*. 2017;39(1):7-16. doi:10.1002/hed.24528.
81. Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, et al. Haemoglobin and creatinine values as prognostic factors for outcome of concurrent radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancers: Secondary results of two European randomized phase III trials (ARO 95-06, SAKK 10/94). *Strahlenther Onkol*. 2016;192(8):552-560. doi:10.1007/s00066-016-0999-3.
82. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1982;7(3):185-192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7105450>. Accessed March 27, 2017.
83. Shaw RJ, Lowe D, Woolgar JA, et al. Extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2010;32(6):714-722. doi:10.1002/hed.21244.
84. Koch WM, Ridge JA, Forastiere A, Manola J. Comparison of Clinical and Pathological Staging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009;135(9):851. doi:10.1001/archoto.2009.123.
85. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer*. 2001;92(12):3030-3036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753980>. Accessed March 29, 2017.
86. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, et al. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on rtog #85-03 and #88-24: Targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck*. 1998;20(7):588-594. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199810)20:7<588::AID-HED2>3.0.CO;2-F.
87. Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008;112(3):535-543.

doi:10.1002/cncr.23206.

88. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, 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):843-850. doi:10.1002/hed.20279.
89. Sinha P, Lewis JS, Piccirillo JF, Kallogjeri D, Haughey BH. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012;118(14):3519-3530. doi:10.1002/cncr.26671.
90. Owadally W, Hurt C, Timmins H, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15(1):602. doi:10.1186/s12885-015-1598-x.
91. Yung KC, Piccirillo JF. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(10):1045-1049. doi:10.1001/archotol.134.10.1045.
92. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-775. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8471434>. Accessed June 17, 2016.
93. Pellini Ferreira B, Redman M, Baker KK, et al. Predictors of outcome with cetuximab and paclitaxel for head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. November 2016. doi:10.1002/lary.26422.
94. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-775. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8471434>. Accessed March 10, 2017.
95. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/697077>. Accessed March 9, 2017.

96. HAYNES SR, LAWLER PGP. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 1995;50(3):195-199. doi:10.1111/j.1365-2044.1995.tb04554.x.
97. Lee Y-CA, Hashibe M. Tobacco, alcohol, and cancer in low and high income countries. *Ann Glob Heal*. 2014;80(5):378-383. doi:10.1016/j.aogh.2014.09.010.
98. Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, et al. A comparison of three comorbidity indexes in a head and neck cancer population. *Oral Oncol*. 2002;38(2):187-194. doi:10.1016/S1368-8375(01)00044-6.
99. Göllnitz I, Inhestern J, Wendt TG, et al. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Med*. 2016;5(11):3260-3271. doi:10.1002/cam4.882.
100. Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(1):27-32. doi:10.1001/archotol.131.1.27.
101. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1172-1179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365889>. Accessed April 5, 2017.
102. Mell LK, Dignam JJ, Salama JK, et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):15-20. doi:10.1200/JCO.2008.20.9288.
103. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2004;10(6):1956-1962. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041712>. Accessed April 5, 2017.
104. Genther DJ, Gourin CG. Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. *Head Neck*. 2015;37(5):685-693. doi:10.1002/hed.23651.

105. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist*. 2000;5 Suppl 2:13-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896324>. Accessed April 6, 2017.
106. Clavo B, Robaina F, Fiuza D, et al. Predictive value of hypoxia in advanced head and neck cancer after treatment with hyperfractionated radio-chemotherapy and hypoxia modification. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(4):419-424. doi:10.1007/s12094-016-1541-x.
107. Reichel O, Panzer M, Wimmer C, Dühmke E, Kastenbauer E, Suckfüll M. Prognostic implications of hemoglobin levels before and after surgery as well as before and after radiochemotherapy for head and neck tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(5):248-253. doi:10.1007/s00405-002-0513-7.
108. Welsh L, Panek R, Riddell A, et al. Blood transfusion during radical chemoradiotherapy does not reduce tumour hypoxia in squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer*. 2017;116(1):28-35. doi:10.1038/bjc.2016.386.
109. Robson A, Sturman J, Williamson P, Conboy P, Penney S, Wood H. Pre-treatment clinical assessment in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S13-S22. doi:10.1017/S0022215116000372.
110. Miller CP, Lowe KA, Valliant-Saunders K, et al. Evaluating Erythropoietin-Associated Tumor Progression Using Archival Tissues from a Phase III Clinical Trial. *Stem Cells*. 2009;27(9):2353-2361. doi:10.1002/stem.156.
111. Vukelic J, Dobrila-Dintinjana R, Jonjic N, Dekanic A, Ilijic V. The role of erythropoietin and erythropoietin receptor in malignant laryngeal tumors. *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1155-1158. doi:10.1016/j.mehy.2013.09.030.
112. Shenouda G, Zhang Q, Ang KK, et al. Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 9903: A Randomized Phase 3 Trial to Assess the Effect of Erythropoietin on Local-Regional Control in Anemic Patients Treated With Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol*. 2015;91(5):907-915. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.12.018.
113. Wyss AB, Hashibe M, Lee Y-CA, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of

- Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016;184(10):703-716. doi:10.1093/aje/kww075.
114. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, Tosti M, Palladino A, Di Palma M. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):433-437. doi:10.1007/s00520-009-0681-8.
115. Lundberg M, Renkonen S, Haglund C, et al. Association of BMI-1 and p16 as prognostic factors for head and neck carcinomas. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(5):501-505. doi:10.3109/00016489.2015.1122227.
116. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, et al. A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*. 2011;24(10):1295-1305. doi:10.1038/modpathol.2011.91.
117. Jordan RC, Lingen MW, Perez-Ordenez B, et al. Validation of methods for oropharyngeal cancer HPV status determination in US cooperative group trials. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):945-954. doi:10.1097/PAS.0b013e318253a2d1.
118. Lewis JS. p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2012;6 Suppl 1(S1):S75-82. doi:10.1007/s12105-012-0369-0.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Darstellung der Auswirkung des N-Status, auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,004$.</i>	30
<i>Abbildung 2: Darstellung der Auswirkung einer B-Symptomatik auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,005$.</i>	30
<i>Abbildung 3: Darstellung der Auswirkung einer extrakapsulären Expansion auf das Gesamtüberleben (OAS) mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. $p=0,007$.</i>	30
<i>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben der Subgruppe mit HPVORO. $p<0,001$.</i>	30
<i>Abbildung 5: Darstellung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) von Patienten mit ECE versus restliche Kohorte mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p<0,001$.</i>	31
<i>Abbildung 6: Darstellung des krankheitsfreien Überleben von Patienten mit HPVORO versus restliche Kohorte mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p<0,001$.</i>	31
<i>Abbildung 7: Darstellung der Auswirkung von ECE auf das krankheitsspezifische Überleben (DSS) mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,004$.</i>	31
<i>Abbildung 8: Darstellung der Auswirkung von HPVORO auf das krankheitsspezifische Überleben (DSS) mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,001$.</i>	31
<i>Abbildung 9: Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Auswirkungen von Komorbiditäten erfasst mittels ACE-27 Score auf das OAS der Subgruppe HPVORO. $p= 0,005$.</i>	32
<i>Abbildung 10: Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das OAS der Subgruppe HPVORO. $p= 0,029$.</i>	32
<i>Abbildung 11.: Untersuchung der Auswirkung eines ECE auf die Rezidivrate. Graphische Darste Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p<0,001$.</i>	36
<i>Abbildung 12.: Untersuchung der Rezidivrate bei Vorliegen eines Hypopharynxkarzinoms versus restliche Kohorte. Graphische Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,008$.</i>	36
<i>Abbildung 13.: Untersuchung der Rezidivrate der Subgruppe HPVORO versus restliche Kohorte. Graphische Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,002$.</i>	36
<i>Abbildung 14: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das Gesamtüberleben. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,001$.</i>	39
<i>Abbildung 15: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das krankheitsspezifische Überleben. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,687$.</i>	39
<i>Abbildung 16: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf das Disease-unrelated survival. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve $p<0,001$.</i>	40
<i>Abbildung 17: Untersuchung der Auswirkung von Komorbidität (ACE-27 0-1 versus ACE-27 2-3) auf die Rezidivrate. Darstellung mittels inverser Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,953$.</i>	40

Abbildung 18: Untersuchung der ASA-Klassifikation auf Korrelation mit dem OAS der Gesamtkohorte (ASA 1-2 vs. ASA3-4). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,003$	43
Abbildung 19: Untersuchung des ECOG Performance Status auf Korrelation mit dem OAS der Gesamtkohorte (ECOG 0 vs. ECOG 1-3). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p=0,015$	43
Abbildung 20: Graphische Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. Untersuchung der Korrelation zwischen einer bestehenden Anämie vor der ersten Bestrahlung und dem Overall Survival (OAS). $p<0,001$	46
Abbildung 21: Untersuchung der Auswirkung einer bestehenden Anämie auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichter versus schwerer Komorbidität ermittelt mit dem ACE-27 Score. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p<0,001$	46
Abbildung 22: Untersuchung der Auswirkung einer bestehenden Anämie vor der ersten Bestrahlung auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichter bzw. schwerer Komorbidität ermittelt mit dem ACE-27 Score. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,566$	47
Abbildung 23: Untersuchung der Auswirkung einer Anämie auf das krankheitsfreie Überleben (DFS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurve. $p<0,001$	47
Abbildung 24: Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das Gesamtüberleben (OAS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,130$ für 0-20 PY vs. 21-49 PY. $p=0,001$ für 0-20 PY vs. ≥ 50 PY.	49
Abbildung 25: Untersuchung der Auswirkung von Tabakkonsum auf das krankheitsfreie Überleben (DFS). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,024$	49
Abbildung 26: Untersuchung der Auswirkung von starkem Tabakkonsum (≥ 50 PY) auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit leichten Komorbiditäten (ACE-27 Score 0-1). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p<0,001$	50
Abbildung 27: Untersuchung der Auswirkung von starkem Tabakkonsum (≥ 50 PY) auf das Gesamtüberleben (OAS) bei Patienten mit moderaten bis schweren Komorbiditäten (ACE-27 Score 2-3). Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,747$	50
Abbildung 28: Untersuchung der Auswirkung von Alkoholkonsum auf das Überleben der Gesamtkohorte. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,008$	51
Abbildung 29: Untersuchung der Auswirkung von Alkoholkonsum auf das Overall survival der Subgruppe HPVORO. Darstellung mittels Kaplan-Meier Überlebenskurven. $p=0,842$	51

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ECOG Performance Status.....	12
Tabelle 2: ASA-Score	12
Tabelle 3: ACE-27-Score.....	13
Tabelle 4: Grenzwerte der erhobenen Laborwerte nach WHO.....	17
Tabelle 5: BMI-Einteilung nach WHO.....	17
Tabelle 6: Darstellung aller erfassten patientenspezifischen Parameter der Gesamtkohorte in Anzahl und Prozent. Erfasst wurde Alter, Geschlecht, Komorbidität mittels ASA, ECOG und ACE-27, sowie Laborwerte, Tabak- und Alkoholkonsum.....	21
Tabelle 7: Beschreibung der Tumorcharakteristiken der Gesamtkohorte in Anzahl und Prozent.....	23
Tabelle 8: Darstellung der durchgeführten Tumorthherapie bei der Gesamtkohorte. Auflistung in Anzahl und Prozent. LR: Laser-Resektion, ND: Neck-Dissection, TE: Tumorentfernung.....	25
Tabelle 9: Vergleichende Darstellung zwischen der Subgruppe der Patienten mit HPVORO und der restlichen Kohorte. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	27
Tabelle 10.: Vergleichende Darstellung der Tumorthherapie der Subgruppe der Patienten mit HPVORO und der restlichen Kohorte. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	27
Tabelle 11: Untersuchung der Auswirkungen patientenspezifischer und tumorspezifischer Parameter auf Gesamtüberleben (OAS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	29
Tabelle 12: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern und dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	34
Tabelle 13: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern und dem Auftreten eines lokoregionären bzw. distanten Rezidivs (M1) im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	35
Tabelle 14: Untersuchung der Patientenkohorte nach Erhebung des ACE-27 Score mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. t-Test. Dichotomisierung der Variablen in ACE-27 0/1 und ACE-27 2/3. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	38
Tabelle 15: Einfluss des ACE-27 Score auf Überleben (OAS, DFS, DSS, DUS) und Rezidiv im univariaten Modell. Untersuchung mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.....	39

Tabelle 16: Untersuchung der Gesamtkohorte auf Korrelation zwischen ASA-Wert und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	41
Tabelle 17: Untersuchung der Gesamtkohorte auf Korrelation zwischen ECOG Performance Status und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels χ^2 -Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	42
Tabelle 18: Untersuchung auf Korrelation zwischen ASA- bzw. ECOG-Wert und Überleben, bzw. Rezidiv im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	43
Tabelle 19: Untersuchung des Gesamtkollektivs auf Korrelation zwischen dem Bestehen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	44
Tabelle 20: Auswertung des Zusammenhangs zwischen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und Überleben im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	45
Tabelle 21: Auswertung des Zusammenhangs zwischen einer Anämie vor Beginn der Radiotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	46
Tabelle 22: Darstellung des Tabakkonsums im Gesamtkollektiv und Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und patientenspezifischen bzw. tumorspezifischen Parametern. Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	48
Tabelle 23: Untersuchung im univariaten Modell mittels Cox-Regressions-Analyse auf Korrelation zwischen Tabakkonsum und Überleben bzw. dem Auftreten eines Rezidivs. Untersuchung sowohl linear pro 10PY, als auch dichotomisiert (starke Raucher mit ≥ 50 PY vs. restliche Kohorte). Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	49
Tabelle 24: Untersuchung des Gesamtkollektivs auf Korrelation zwischen Alkoholabusus und Überleben bzw. dem Auftreten eines Rezidivs im univariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	51
Tabelle 25: Untersuchung der Gesamtkohorte im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigten (OAS,DFS). # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.	52
Tabelle 26: Untersuchung im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, welche im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das tumorunabhängige Überleben	

(DUS) und das Disease-specific survival (DSS) zeigten. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **.

..... 53

Tabelle 27: Untersuchung im multivariaten Modell mittels Cox-Regressionsanalyse. Getestet wurden Parameter, welche im univariaten Modell signifikant mit dem Auftreten von Rezidiven korrelierten. # Hb-Wert kont. in 1g/dl = kontinuierlicher Hb-Wert in g/dl. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * gekennzeichnet, hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) mit **..... 53

7.3 Abkürzungen

ACE-27	Engl. Adult Comorbidity Evaluation-27
ANOVA	Engl. Analysis of Variance entspr. Einfaktorielle Varianzanalyse
ASA	Engl. American Society of Anesthesiologists
Cox	Cox-Regressionsanalyse
DUS	Engl. disease-unrelated survival entspr. Tumorunabhängiges Überleben
DSS	Engl. disease-specific survival entspr. Tumorspezifisches Überleben
ECE	Extrakapsuläre Expansion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
D/d	Engl. Drinks per day
Gy	Gray
HNC	Engl. Head and Neck Cancer entspr. Tumor der Kopf-Hals-Region
HPVORO	HPV (Human Papilloma Virus) positives Oropharynxkarzinom
IHC	Immunhistochemie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
L	Lymphgefäßinvasion
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
OAS	Engl. Overall Survival entspr. Gesamtüberleben
PTV	Engl. Planning Target Volume entspr. Planungszielvolumen
PY	Packyears
Pn	Perineurale Invasion
RT	Radiotherapie

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Claus Belka, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren. Besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. med. Ute Ganswindt für die Überlassung des Themas und ihre Betreuung. Größter Dank gilt Herrn Dr. med. Cornelius Maihöfer für seine unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit, für die ausgezeichnete fachliche Betreuung, alle guten Ratschläge und das offene Ohr. Herzlicher Dank gilt abschließend Omi Ilse und meinen Eltern für ihre verständnisvolle und bedingungslose Unterstützung während meines Studiums und dieser Promotion.