

Retrospektive Kohortenanalyse fortgeschrittener HNO-Tumore am Universitätsklinikum Bonn

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Sarina Grote, geb. Thelen

aus Bielefeld

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Brossart
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Friedrich Bootz

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.10.2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. P. Brossart

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	Einleitung	10
1.1	Überblick	10
1.2	Epidemiologie.....	11
1.3	Einfluss von HPV auf den menschlichen Zellzyklus	17
1.4	Stadieneinteilung.....	19
1.5	Therapieoptionen	22
1.5.1	Grundlegende Therapieprinzipien	22
1.5.2	Therapie der Kopf-Hals-Tumore nach klinischen Gruppen	28
1.6	Prognostische Parameter.....	31
1.7	Herleitung der Aufgabenstellung	35
2.	Methoden	37
2.1	Patienten und Datenakquirierung.....	37
2.2	Statistische Methoden.....	38
2.3	Variablen	38
2.4	Experimentelle Methodik: Bestimmung des HPV-Status.....	40
2.4.1	DNA-Extraktion	41
2.4.2	Gelelektrophorese	42
2.4.3	Polymerasekettenreaktion.....	42
2.4.4	PCR-Kontrolle	44
2.4.5	LCD-Array HPV-Chip	45
2.4.6	Auswertung	46
3.	Ergebnis	48
3.1	Patientencharakteristika	48
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	48
3.1.2	Nikotin- und Alkoholkonsum.....	51
3.1.3	Komorbiditäten	55
3.2	Krankheitscharakteristika	56
3.2.1	Primärlokalisationen	56

3.2.2	Histologie	57
3.2.3	TNM-Stadien	58
3.2.4	Grading	61
3.2.5	UICC-Stadien und klinische Gruppen.....	62
3.2.6	Extrakapsuläres Lymphknotenwachstum (ece-Status).....	64
3.2.7	Hochrisikopatienten.....	64
3.2.8	HPV-Status der Oropharynxkarzinome	65
3.3	Therapiewahl.....	67
3.3.1	Therapien aufgetrennt nach Stadieneinteilung.....	67
3.3.2	Erstlinientherapien.....	68
3.3.2.1	Resektion	68
3.3.2.1.1	Primäre Resektion.....	71
3.3.2.1.2	OP mit adjuvanter Bestrahlung	73
3.3.2.1.3	OP mit adjuvanter Radiochemotherapie.....	75
3.3.2.2	Primäre Bestrahlung.....	78
3.3.2.3	Primäre Chemotherapie	80
3.3.2.4	Primäre Radiochemotherapie.....	82
3.3.2.5	Erstlinientherapie bei M1	86
3.4	Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Patienten- und Tumorcharakteristika	90
3.4.1	Gesamtüberleben.....	90
3.4.2	Übersicht relevanter Variablen	91
3.4.3	Einfluss des UICC-Stadiums	95
3.4.4	Einfluss der klinischen Gruppe.....	96
3.4.5	Einfluss der Tumor-Primärlokalisation.....	98
3.4.6	Einfluss des T-Stadiums.....	99
3.4.7	Einfluss des Lymphknotenstatus.....	101
3.4.8	Einfluss des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinomen	102
3.4.8.1	Vergleich des Überlebens von positiven HPV-Status und N1-3 mit negativen HPV-Status und N0 unter den Oropharynxkarzinompatienten	104
3.4.9	Einfluss einer Hochrisiko-Situation	105
3.4.10	Einfluss des klassierten Alters bei Erstdiagnose	107

3.4.11	Einfluss einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge oder Kopf-Hals	108
3.4.12	Einfluss des Staging-Ergebnisses nach Erstlinientherapie.....	110
3.4.13	Einfluss einer operativen Erstlinientherapie	111
3.5	Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Therapie	116
3.5.1	Erstlinientherapie: OP	116
3.5.1.1	Erstlinientherapie: Primäre OP	117
3.5.1.2	Erstlinientherapie: OP mit adjuvanter Bestrahlung.....	118
3.5.1.3	Erstlinientherapie: OP mit adjuvanter Radiochemotherapie	119
3.5.1.3.1	Vergleich von Carboplatin und Cisplatin.....	120
3.5.1.3.2	Zweitlinientherapie	125
3.5.1.4	Vergleich der adjuvanten Therapie unter allen in Erstlinie operierten Patienten	127
3.5.2	Konservative Erstlinientherapie.....	129
3.5.3	Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie	133
3.5.4	Analyse der Nephrotoxizität in Abhängigkeit vom Therapieschema.....	134
3.5.5	Überlebensanalyse der Erstlinientherapie bei M1	136
3.5.6	Zweitlinientherapie der Gesamtkohorte.....	137
3.5.7	Vergleich von Hochrisikopatienten mit Normalrisikopatienten.....	140
4.	Diskussion	143
4.1	Diskussion der Methoden.....	143
4.1.1	Patienten- und Datenakquirierung.....	143
4.1.2	Statistische Methoden.....	143
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	145
5.	Zusammenfassung.....	158
6.	Abbildungsverzeichnis	159
7.	Tabellenverzeichnis	165
8.	Literaturverzeichnis	168
9.	Danksagung.....	178

Abkürzungsverzeichnis

HPV	Humanes Papilloma Virus
RNA	Ribonukleinsäure
UICC	Union internationale contre le cancer / Internationale Vereinigung gegen Krebs
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy / Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
IORT	Intraoperative Radiation Therapy / Intraoperative Strahlentherapie
5-FU	5-Fluoruracil
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Ligand
US-FNAC	Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology
PF	Cisplatin + 5-Fluoruracil
TPF	Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluoruracil
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)
FDA	Food And Drug Administration
TGF- α	Transforming Growth Factor α
HNC	Head And Neck Cancer / Kopf-Hals-Tumor

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen
CIO	Centrum für integrierte Onkologie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
AKIN	Acute Kidney Injury Network
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
UKB	Universitätsklinikum Bonn
RKI	Robert Koch Institut
JÜR	Jahresüberlebensrate
AJCC	American Joint Committee on Cancer
kb	Kilobasen
nm	Nanometer
bp	Basenpaare
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
HRP	Horseradish peroxidase / Merettichperoxidase
OP	Operation
RT	Radiotherapie / Bestrahlungstherapie
RCT	Radiochemotherapie
CUP	Cancer Of Unknow Primary / Krebs bei unbekanntem Primärtumor

1. Einleitung

1.1 Überblick

Es werden weltweit jährlich über 500.000 Kopf-Hals-Tumore diagnostiziert, die Zahl der Todesfälle wird auf 300.000 pro Jahr geschätzt (Jemal et al., 2011). Damit stehen Kopf-Hals-Tumore weltweit an sechster Stelle der tumorbedingten Sterblichkeit (Goon et al., 2009). In den letzten Jahrzehnten stieg die Rate an Neuerkrankungen, insbesondere bei Frauen, weiter an. In Europa wurden im Jahr 2008 180.000 neue Fälle registriert, etwa 70.000 Menschen starben daran. In Deutschland schätzt man, dass pro Jahr etwa 50 von 100.000 Einwohnern neu an einem Kopf-Hals-Tumor erkranken (Kaatsch et al., 2015). Jährlich sterben allein in Deutschland ca. 7.000 Menschen an einem Kopf-Hals-Tumor (Kaatsch et al., 2015).

Da der Begriff „Kopf-Hals-Tumor“ eine Vielzahl von Krebserkrankungen zusammenfasst ist es schwierig, exakte Zahlen darzustellen. Die meisten Gesamtzahlen in der Literatur belaufen sich auf Schätzungen. Genaue Zahlen existieren lediglich zu Untergruppen oder zusammengefassten Untergruppen. Die Kenntnis der Gruppenzusammensetzung ist insbesondere für die behandelnden Kliniker wichtig, da die Subgruppen unterschiedliche Prognosen aufweisen und somit auch unterschiedliche Therapien erfordern. Um eine gezielte und effektive Therapie durchführen zu können, ist es unabdingbar über eine genaue Kenntnis der Patientenklientel zu verfügen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Gesamtgruppe der Kopf-Hals-Tumore im Hinblick auf die Patientenklientel, ihr Risikoprofil, die Untergruppen der Tumorentitäten sowie die Therapie und das Outcome am Universitätsklinikum Bonn in einem definierten Zeitraum detailliert zu beschreiben und zu analysieren. Die Daten wurden retrospektiv erfasst, analysiert und ausgewählte fehlende Daten nachträglich erhoben. In die Untersuchung wurden alle Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einbezogen, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 Kontakt mit der Abteilung Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Bonn hatten. Die Kohorte bestand aus 223 Patienten, deren Daten recherchiert, untersucht und deskriptiv der Verlauf sowie das Outcome analysiert wurden. Dem HPV-Status wurde, insbesondere in der Gruppe der Oropharynxkarzinome, in den letzten Jahren eine immer größere prognosebestimmende Bedeutung beigemessen. Da die Analyse der Daten retrospektiv erfolgte, bestand die Problematik, dass nur 5 der 85

Oropharynx Tumore einer HPV-Diagnostik unterzogen wurden. Daher wurde ein experimenteller Studienteil eingeschoben, in dem ich die 80 fehlenden HPV-Bestimmungen von Oropharynx Tumoren mit freundlicher Unterstützung der Molekularpathologie Bonn laborchemisch nachholte. Um Überlebensanalysen zu erstellen und somit das Outcome der untersuchten Kohorte bewerten zu können, kontaktierte ich sämtliche hinterlegte Hausarztpraxen, um den Überlebensstatus der Patienten einzuholen.

1.2 Epidemiologie

Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumore werden verschiedene Tumore zusammengefasst. Hierzu zählen Mundhöhlenkarzinome, Oropharynxkarzinome, Larynx-/Hypopharynxkarzinome, Nasopharynxkarzinome, Nasennebenhöhlenkarzinome und Speicheldrüsenkarzinome. In der erweiterten Definition werden auch Tumore des äußeren Halses sowie der Schilddrüse hinzugezählt. Diese werden jedoch in der folgenden Arbeit nicht berücksichtigt. Unter dem Begriff Mundhöhlenkarzinom werden Karzinome des Mundbodens, der oralen Zunge, der Wange, der Mundhöhle, des Gaumens und der Lippen zusammengefasst. Karzinome der Tonsillen und des Zungengrundes werden unter Oropharynxkarzinomen subsumiert.

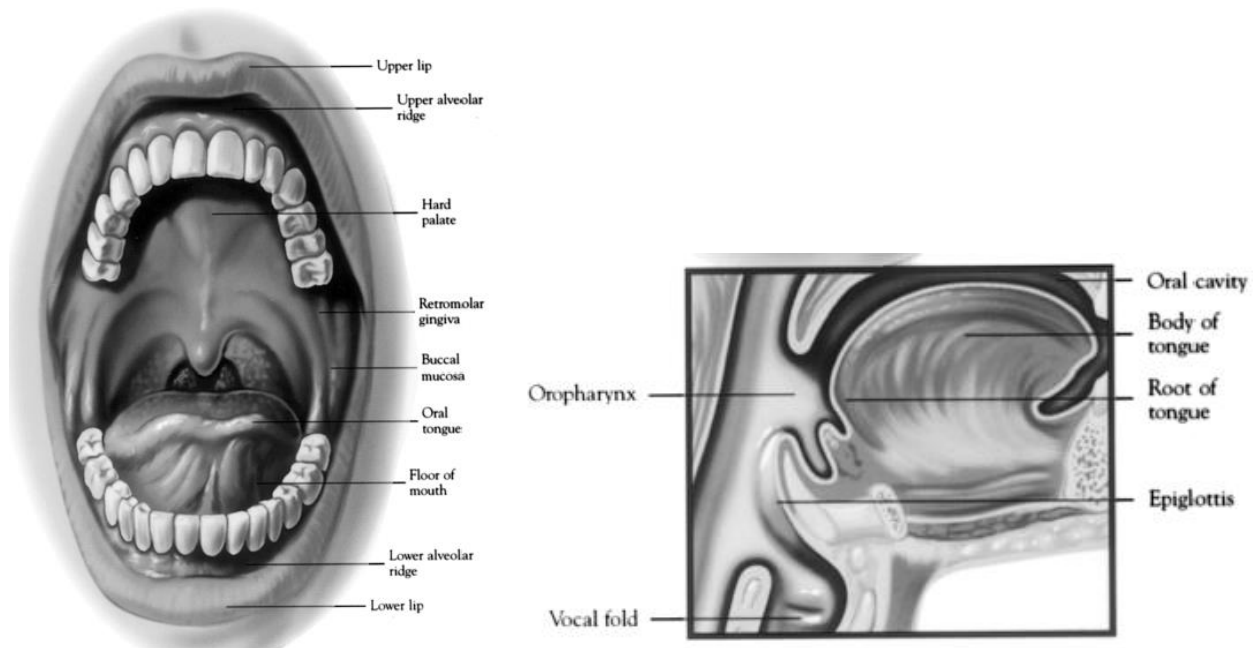


Abb. 1: Anatomie der Lippe und Mundhöhle. MedImmune Oncology, Inc., Gaithersburg, MD (Patel und Shah, 2005)

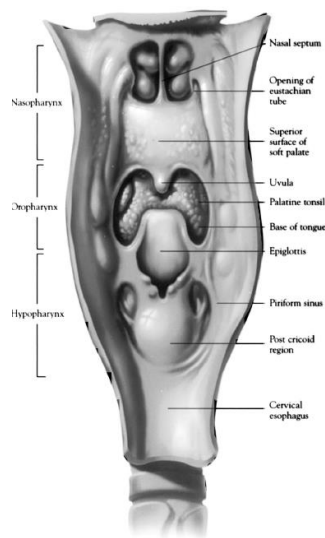


Abb. 2: Anatomie des Pharynx. MedImmune Oncology, Inc., Gaithersburg, MD (Patel und Shah, 2005)

Trotz eines deutlichen Rückgangs des Tabakkonsums wurde in den letzten drei Jahrzehnten eine stetig steigende Inzidenz der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich verzeichnet (Goon et al., 2009). Untenstehend ist die geografische Verteilung im Jahr 2012 anhand einer Weltkarte mit der altersstandardisierten Inzidenz (blau) und Todesrate (rot) für Mundhöhlen- und Lippenkarzinome einerseits und Larynxkarzinome andererseits dargestellt.

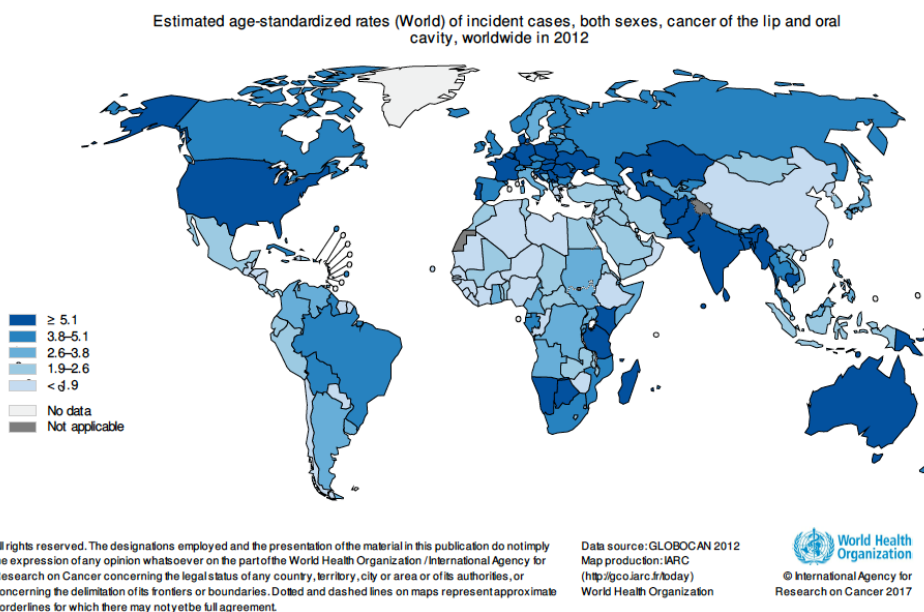
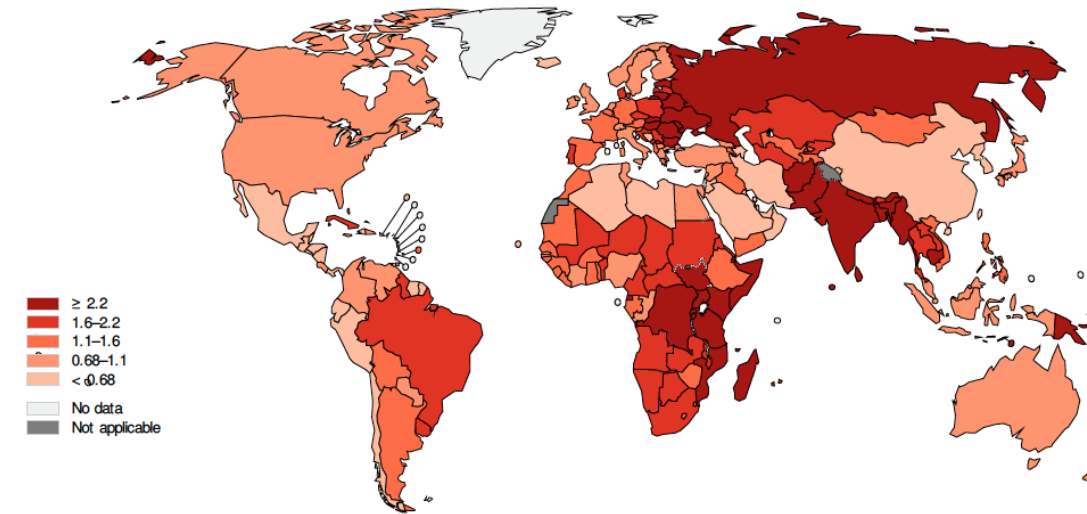


Abb. 3: Weltkarte mit altersstandardisierter Inzidenz der Mundhöhlen- und Lippenkarzinome (Ferlay J et al., 2012)

Estimated age-standardized rates (World) of deaths, both sexes, cancer of the lip and oral cavity, worldwide in 2012



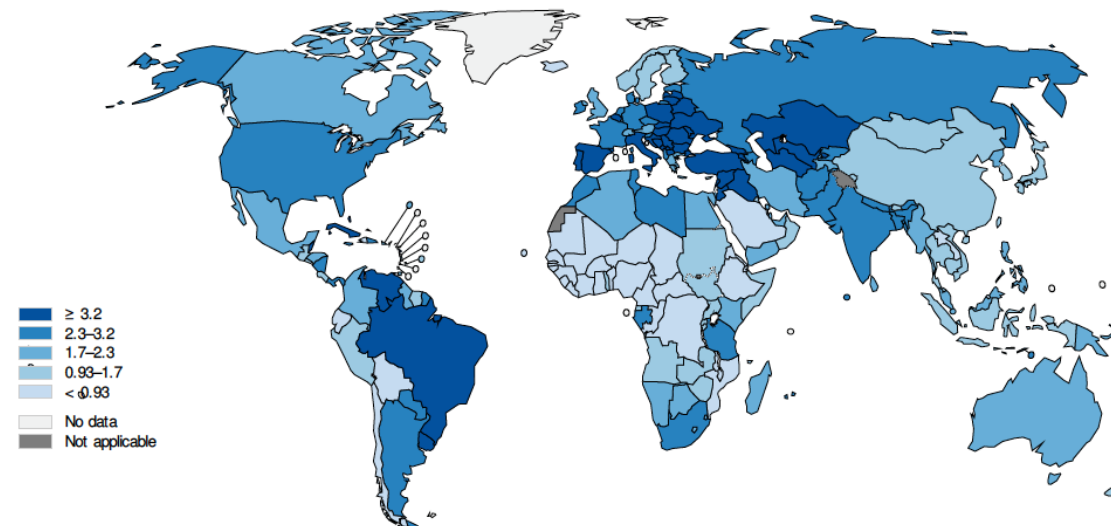
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

 World Health Organization
© International Agency for Research on Cancer 2017

Abb. 4: Weltkarte mit altersstandardisierter Todesrate der Mundhöhlen- und Lippenkarzinome (Ferlay J et al., 2012)

Estimated age-standardized rates (World) of incident cases, both sexes, laryngeal cancer, worldwide in 2012



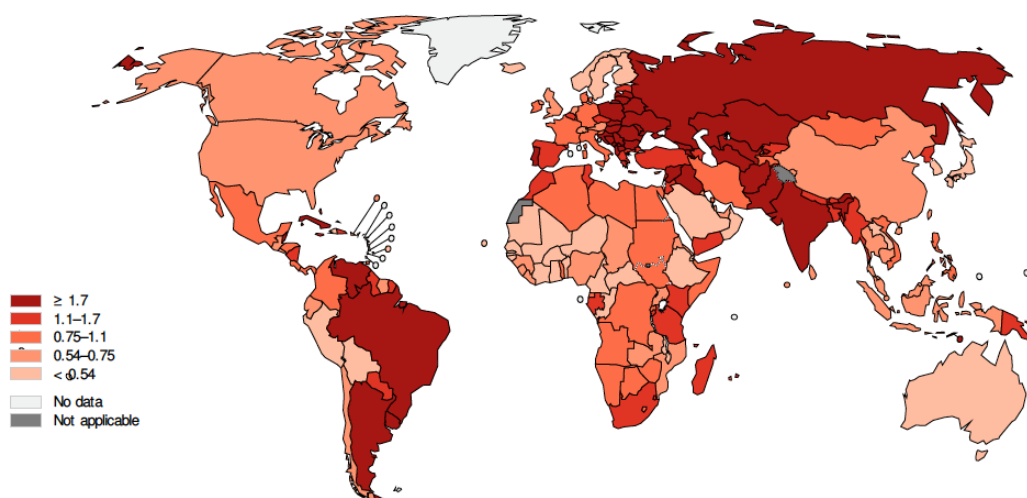
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

 World Health Organization
© International Agency for Research on Cancer 2017

Abb. 5: Weltkarte mit altersstandardisierter Inzidenz der Larynxkarzinome (Ferlay J et al., 2012)

Estimated age-standardized rates (World) of deaths, both sexes, laryngeal cancer, worldwide in 2012



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012
Map production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

 World Health Organization
© International Agency for Research on Cancer 2017

Abb. 6: Weltkarte mit altersstandardisierter Todesrate der Larynxkarzinome (Ferlay J et al., 2012)

Das Robert Koch Institut bezifferte im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ die Neuerkrankungen von Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege im Jahr 2013 auf etwa 17.500 Fälle (Barnes et al., 2016). Hierbei ist zu erwähnen, dass Männer häufiger (12.992 Neuerkrankungen im Jahr 2013) und früher (im Mittel im Alter von 63,8 Jahren) erkranken als Frauen (4532 Neuerkrankungen, mittleres Erkrankungsalter 66,2 Jahre) (Barnes et al., 2016). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist bei Frauen mit 61 % höher als bei den Männern mit 51 % (Barnes et al., 2016). Die absoluten Sterbefälle beliefen sich im Jahr 2013 auf 1.698 bei Frauen mit einem mittleren Sterbealter von 71,0 Jahren und 5.494 Sterbefälle bei Männern mit einem mittleren Sterbealter von 65,4 Jahren (Barnes et al., 2016). Dabei sind Krebserkrankungen von Lippen und Speicheldrüsen mit einer günstigeren Prognose verbunden, als Karzinome des Pharynx (Barnes et al., 2016). Seit der Jahrtausendwende geht die Erkrankungs- und Sterberate unter den Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens in Deutschland bei Männern leicht zurück, während sie bei Frauen weiterhin leicht ansteigt (Barnes et al., 2016).

Bei den Oropharynxkarzinomen fällt im internationalen Vergleich auf, dass die Zahl der Neuerkrankungen, trotz Rückgang anderer tabakassoziiertes Tumore, insbesondere bei

Männern zunimmt. Es wird vermutet, dass die Zunahme an Oropharynxkarzinomen mit einer Zunahme der Verbreitung von chronischen HPV-Infektionen in Zusammenhang steht (Barnes et al., 2016, Marur et al., 2010).

Das Larynxkarzinom ist nach Angaben des Robert Koch Instituts der häufigste Tumor unter den Kopf-Hals-Tumoren. Für Larynxkarzinome verzeichnete das RKI 3.600 Neuerkrankung und 1.434 Sterbefälle im Jahr 2012. Männer sind aufgrund ihres höheren Tabak- & Alkoholkonsums häufiger betroffen (3.110 Neuerkrankungen und 1.265 Sterbefälle), allerdings sind die Erkrankungs- und Sterberaten der Männer rückläufig (Barnes et al., 2016). Frauen sind bislang zwar seltener betroffen (490 Neuerkrankungen und 178 Sterbefälle), jedoch sind die Erkrankungs- und Sterberaten der Frauen konstant. Im Mittel erkranken Frauen mit 64 und Männer mit 66 Jahren. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Männern 49 % und bei Frauen 55 % (Barnes et al., 2016). Auch bei den Larynxkarzinomen ist die mit Abstand größte Gruppe die der Plattenepithelkarzinome (Barnes et al., 2016). In Deutschland fällt insgesamt ein Ost-West-Gefälle auf. In den neuen Bundesländern ist bei unter 60-Jährigen die Sterblichkeit durch diese Tumore seit Ende der 1990er Jahre erheblich gestiegen (Barnes et al., 2016).

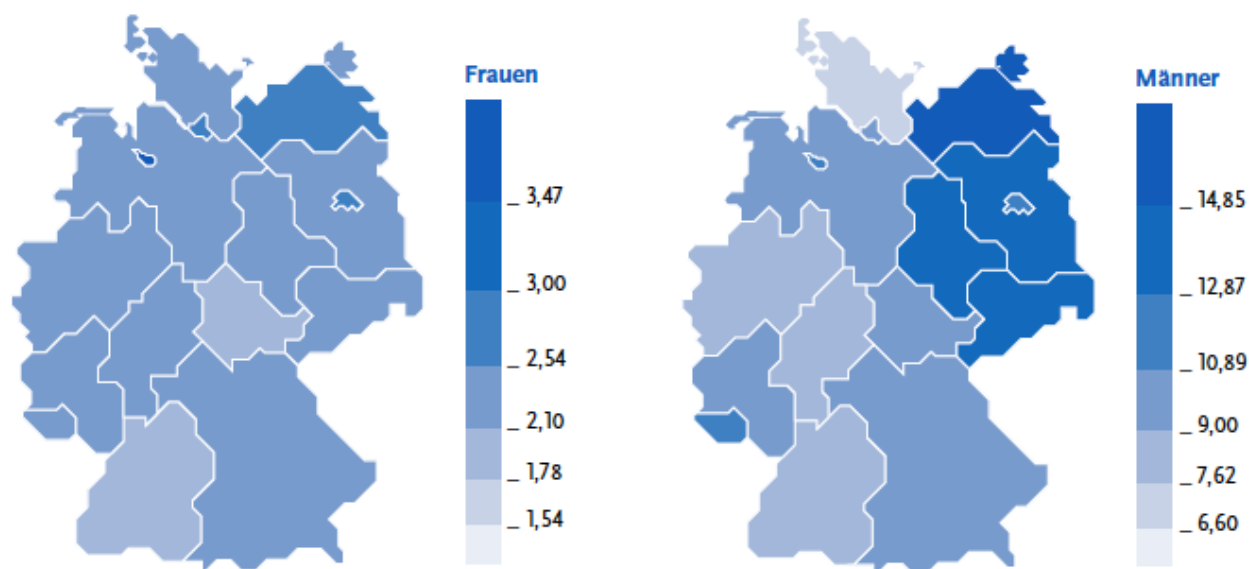


Abb. 7: Altersstandardisierte Sterberaten je 100.000 Einwohner für bösartige Kopf-Hals-Tumoren nach Bundesland und Geschlecht (2012-2014). Es fällt insbesondere bei den Männern ein deutliches Ost-West-Gefälle auf (Barnes et al., 2016)

Risikofaktoren

Die beiden wichtigsten Risikofaktoren für Tumore im Kopf-Hals-Bereich sind der Tabak- und Alkoholkonsum. Insbesondere in Kombination wirken sie synergistisch und erhöhen das Erkrankungsrisiko erheblich (Goon et al., 2009). Der Tabakkonsum setzt Nitrosamine und Benzpyrene frei, welche durch Umsetzung im Organismus aktiviert werden und DNA schädigend wirken (Goon et al., 2009). Diese Schädigungen können zu p53-Mutationen führen, die im Rahmen von Kopf-Hals-Tumoren beobachtet werden. Der Effekt von Alkohol ist im Detail noch nicht geklärt. Vermutlich kommt es durch dessen Verstoffwechslung zu Acetaldehyd zu einer weiteren Schädigung der DNA und zu einer Verringerung von Glutathion, einem wichtigen Antioxidans (Goon et al., 2009). Eine Studie konnte zeigen, dass sich das Risiko an Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen zu erkranken, um das Fünffache bei alleinigem starken Alkoholkonsum und um das Zwanzigfache bei alleinigem starken Tabakkonsum erhöht. Bei gleichzeitigem starken Konsum von Alkohol und Tabak erhöht sich das Risiko an Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen zu erkranken, bis um das Fünzigfache (Rodriguez et al., 2004).

Weitere Faktoren sind ballaststoffarme, vitaminarme und fleischreiche Ernährung (Macfarlane et al., 1995). Schlechte Mundhygiene, mechanische Irritationen, sowie berufliche Belastungen zeigen ebenfalls eine Assoziation zu Kopf-Hals-Tumoren (Barnes et al., 2016, Rosenquist et al., 2009). Zu beruflichen Belastungen zählen, insbesondere beim Nasopharynxkarzinom, Holzstäube. Asbest, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe spielen die größte Rolle bei Larynxkarzinomen.

Durch Nichtraucherkampagnen ist die Zahl der Raucher stark zurückgegangen und mit ihr auch die Inzidenz vieler Subgruppen von Kopf-Hals-Tumoren. Oropharynxkarzinome, insbesondere Zungen- und Tonsillenkarzinome, sind unterdessen stetig weiter angestiegen (Goon et al., 2009). Die steigende Anzahl der Zungen- und Tonsillenkarzinome lässt sich vermutlich durch die steigende Durchseuchung der Gesellschaft mit humanen Papillomaviren erklären (Ang und Sturgis, 2012, Marur et al., 2010). Viele Studien haben bereits eine Assoziation von Kopf-Hals-Tumoren mit humanen Papilloma-Virus-Infektionen nachgewiesen (Collen et al., 2011, de Villiers et al., 1985, Wagner et al., 2012). Von 14 Millionen neuen Krebs-Fällen in 2012, waren 2,2

Millionen einer karzinogenen Infektion zurechenbar (Plummer et al., 2016). Darunter war die HPV-Infektion mit 640.000 Fällen die zweithäufigste Ursache infektiös bedingter Tumorerkrankungen (Plummer et al., 2016). Mehr als 180 Papilloma-Virustypen sind bekannt, von denen 150 beim Menschen vorkommen. Nach einer internationalen Metaanalyse ist der Hochrisiko-HPV-Typ 16 in bis zu 86,7 % der Oropharynxkarzinome (95 % Konfidenzintervall), in 68,2 % der Mundhöhlenkarzinome (95 % Konfidenzintervall) und in 69,2 % der Larynxkarzinome (95 % Konfidenzintervall) nachgewiesen worden (Bruni et al., 2017, Kreimer AR, 2005, Termine et al., 2008). In deutschen Studien, welche zwischen 1998 und 2011 veröffentlicht wurden, wurden HPV-Raten von 2,9 % bis 43,2 % unter den Mundhöhlenkarzinomen angegeben (Bruni et al., 2017). Unter den Oropharynxkarzinomen lagen die HPV-Raten sogar zwischen 25,3 % und 54,8 % (Bruni et al., 2017). Am häufigsten vertreten war der humane Papilloma-Virustyp 16 (Bruni et al., 2017, Pfister und Fury, 2014). Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome eine eigene Tumorentität im Gegensatz zu HPV-negativen oropharyngealen Tumoren darstellen (Ang und Sturgis, 2012). Patienten mit HPV-positiven Tumoren sind häufig jünger, weißer Hautfarbe, Nichtraucher, zeigen ein besseres Ansprechen auf die Therapie und haben somit eine bessere Prognose als Patienten mit HPV-negativen Tumoren (Ang et al., 2010, Fakhry und Gillison, 2006, Fakhry et al., 2008). Es gibt bereits Schätzungen, dass die Anzahl der von HPV verursachten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumore im Jahr 2020 die Anzahl der HPV bedingten Zervixkarzinome übersteigen wird (Chaturvedi et al., 2011). Die Zunahme der HPV-bedingten Kopf-Hals-Tumore wird vermutlich durch verändertes Sexualverhalten begünstigt (Pytynia et al., 2014).

1.3 Einfluss von HPV auf den menschlichen Zellzyklus

Die humanen Papillomaviren (HPV) gehören zur Familie der Papillomaviridae und sind kleine (55 nm), nackte Viruspartikel, die in einem ikosaedrischen Kapsid ihre doppelsträngige, zirkuläre, 8 kb große DNA tragen. Das Kapsid setzt sich aus den beiden Strukturproteinen L1 und L2 zusammen, wobei das L1 das Hauptkapsidprotein darstellt (Hof et al., 2014). Bisher sind über 150 HPV-Typen bekannt, nur wenige sind kanzerogen. Im Folgenden wird insbesondere auf die Eigenschaften der kanzerogenen HPV-Typen eingegangen.

In der gesunden menschlichen Zelle besteht der Zellzyklus aus vier Phasen. In der G₁-Phase (G aus dem englischen für Gap) findet die Ribonukleinsäure- (RNA) und Proteinbiosynthese für die anschließende Replikation in der S-Phase (Synthese-Phase) statt. Die G₂-Phase bereitet auf die anschließende M-Phase vor, in der die Mitose stattfindet. Anschließend können die Zellen in ein (vorübergehendes) Ruhestadium, die G₀-Phase, eintreten. Die Zellen „ruhen“ solange, bis erneut ein Wachstumssignal gegeben wird.

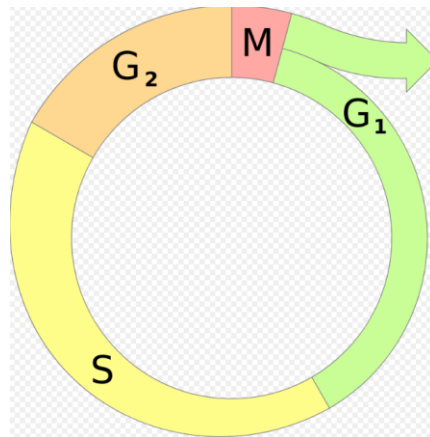


Abb. 8: Schematischer Zellzyklus (Ural und Wikipedia-Autoren, 2018)

Der Übergang in die S-Phase wird in der gesunden Zelle über die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb-Protein) gesteuert. Das phosphorylierte Rb-Protein setzt wiederum den Transkriptionsfaktor E2F frei, welcher den Übergang in die S-Phase bewirkt. Die Phosphorylierung des Rb-Proteins erfolgt über den cdk4/Cyklin-D-Komplex, welcher über p53 inhibiert wird. HPV 16 und HPV 18 besitzen jeweils zwei virale Proteine E6 und E7 welche in diese Regulation eingreifen und eine ungehemmte Proliferation der infizierten Zellen bewirken. E7 bindet das Rb-Protein wodurch der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt wird und die Zelle in die S-Phase übergeht. Gleichzeitig wird der körpereigene Schutzmechanismus, welcher über die Expression von p53 die Apoptose der befallenen Zelle einleiten würde, durch das zweite virale Protein unterbunden. E6 bindet p53, führt es dem Ubiquitin-Proteasom-Abbauweg zu und ermöglicht somit die Proliferation der Wirtszelle.

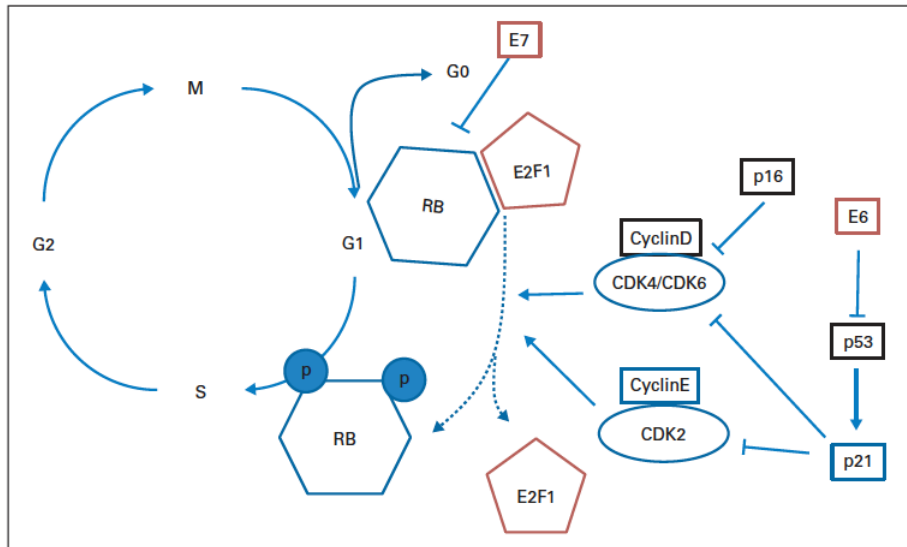


Fig 1. Role of E6 and E7 in the cell cycle pathways and gene alterations as a function of human papillomavirus (HPV) tumor status. Genes altered in HPV-positive or viral oncogenes (red) or in HPV-negative tumors (black). RB, retinoblastoma tumor-suppressor protein.

Abb. 9: Funktionen der Proteine E6 und E7 in dem menschlichen Zellzyklus (Hayes et al., 2015)

Helicobacter pylori könnte ebenfalls einen Risikofaktor für Larynxkarzinome darstellen, allerdings konnte dies bislang in Studien nicht belegt werden (Kaatsch et al., 2015, Morand et al., 2016). Außerdem gibt es Hinweise auf eine genetische Prädisposition, welche jedoch noch nicht abschließend geklärt ist (Morand et al., 2016).

1.4 Stadieneinteilung

Die TNM-Stadien (TNM steht für Tumor, Nodalstatus und Metastasen) wurden von Pierre Denoix in den Jahren 1943 bis 1952 entwickelt und von der UICC (Union internationale contre le cancer) kontinuierlich weiterentwickelt (Wittekind, 2017). Die Einstufung anhand TNM erlaubt prognostische Aussagen und bildet daher die Grundlage der Diagnostik und weiterer Therapien. Bei den TNM-Stadien wird zwischen klinischen oder prätherapeutischen Stadien (cTNM) und postoperativen histopathologischen Stadien (pTNM) unterschieden (National Comprehensive Cancer Network, 2017). Hier soll lediglich das grobe Prinzip der Klassifizierung erläutert werden. Während der Erstellung dieser Arbeit wurde die TNM-Klassifikation aktualisiert. Wir richten uns an dieser Stelle nach der alten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Klassifikation, da die neue Klassifikation auf unsere Daten dementsprechend nicht sinnvoll anzuwenden ist.

Die Größe des Primärtumors (T) wird folgendermaßen kodiert (Wittekind und Meyer, 2010):

Tab. 1: TNM-Klassifikation, Tumorstadien

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 2cm in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor $>$ 2cm und \leq 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T3	Tumor $>$ 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

Die Ausdehnung und Anzahl von Lymphknotenmetastasen wird im N-Stadium (Nodal-Stadium) beziffert und wie folgt kodiert (Wittekind und Meyer, 2010):

Tab. 2: TNM-Klassifikation, Nodalstadien

Nx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, \leq 3 cm in größter Ausdehnung
N2	Lymphknotenmetastase(n) $>$ 3cm und \leq 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Lymphknotenmetastase(n) $>$ 6 cm in größter Ausdehnung

Hinzu kommt die Kodierung über das Vorliegen von Fernmetastasen (Wittekind und Meyer, 2010):

Tab. 3: TNM-Klassifikation, Fernmetastasen

Mx	keine Aussage über das Vorliegen von Fernmetastasen möglich
M0	kein Hinweis auf das Vorhandensein von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Die Stadieneinteilung nach UICC drückt die eigentliche Prognosegruppe aus und variiert zwischen den Tumorentitäten. Hier soll ein Überblick über die Gruppierung bei Kopf-

Hals-Tumoren gegeben werden, diese können jedoch zwischen den einzelnen Entitäten geringfügig abweichen (Wittekind und Meyer, 2010):

Tab. 4: UICC-Stadien

UICC I	T1	N0	M0
UICC II	T2	N0	M0
UICC III	T2 T1-3	N0 N1	M0 M0
UICC IV A	T1-3 T4	N2 N0-2	M0 M0
UICC IV B	T4b T1-4	N0-3 N3	M0 M0
UICC IV C	T1-4	N0-3	M1

Die klinischen Gruppen, die vor allem zum Therapieentscheid genutzt werden, werden wie folgt gegliedert (National Comprehensive Cancer Network, 2017):

Tab. 5: Stadieneinteilung in klinische Gruppen

klinische Gruppe 1	UICC I + II, lokal begrenzter Tumor
klinische Gruppe 2	UICC III + IV, lokal fortgeschritten, operabel
klinische Gruppe 3	lokal fortgeschritten inoperabel aber M0
klinische Gruppe 4	M1

Zusätzlich werden postoperativ das Grading (G), die vaskuläre (V) und lymphogene Ausbreitung (L) sowie der Tumorzellbefall der Resektionsränder (R0 bzw. R1) angegeben.

Tab. 6: Grading, Einteilung nach Grad der Differenzierung

Gx	Grad der Differenzierung nicht beurteilbar
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	anaplastisch, undifferenziert

1.5 Therapieoptionen

Die drei Säulen der konventionellen Tumorthherapie sind die operative Entfernung, die Radiotherapie und die medikamentöse Chemotherapie. Hinzu kommen neue Methoden, wie die zielgerichtete Therapie („Targeted Therapies“), die bereits in der Behandlung anderer Malignome Erfolg hat. Die Therapiesäulen werden in den meisten Fällen nicht alleinig, sondern kombiniert im Sinne einer multimodalen Therapie angewendet. Die Therapieentscheidung bei Kopf-Hals-Tumoren gestaltet sich aufgrund der anatomischen Funktions- und Lageverhältnisse häufig schwierig. In Zusammenarbeit mit Kopf-Hals-Chirurgen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, plastischen Chirurgen und Zahnärzten erfolgt eine interdisziplinäre Therapieplanung. Berücksichtigt werden bislang Lokalisation, Art, Größe und Ausbreitungsgrad des Tumors sowie individuelle Patientenfaktoren wie Alter, Komorbidität, Zustand der Luft- und Speisewege und der Wunsch nach Organ- bzw. Funktionserhalt. Ziel der Therapie ist eine kurative und komplette Entfernung des Tumorgewebes, einschließlich der Entfernung befallener Lymphknoten oder anderer involvierter Strukturen, bei gleichzeitig möglichst umfangreichem funktionellem Erhalt.

1.5.1 Grundlegende Therapieprinzipien

Im Folgenden sollen kurz die grundlegenden Prinzipien der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren erläutert werden, bevor die stadiengerechte Therapie *lege artis* beschrieben wird. Die Krebstherapie der Zukunft wird von dem amerikanischen Biomediziner Leroy Hood in seinem Konzept der P4-Medizin mit den Adjektiven präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ umrissen (Schmoll et al., 2006, Stasche et al., 2010).

Prinzip der Operation

Die operative Resektion hat zum Ziel, das Tumorgewebe, bei gleichzeitigem Funktionserhalt, möglichst vollständig zu entfernen. Es sollte so umfangreich wie nötig und so schonend wie möglich reseziert werden. Anhand von Gewebeproben erfolgt im Anschluss eine Abschätzung des Rückfallrisikos. Hierbei werden unter anderem die Histologie, der Befall von Resektionsrändern und gegebenenfalls molekular-pathologische Gewebeeigenschaften mitberücksichtigt. Bei Verdacht auf eine

lymphogene Metastasierung erfolgt eine Neck-Dissektion, die je nach Schwere der Ausbreitung unterschiedliche Level umfasst.

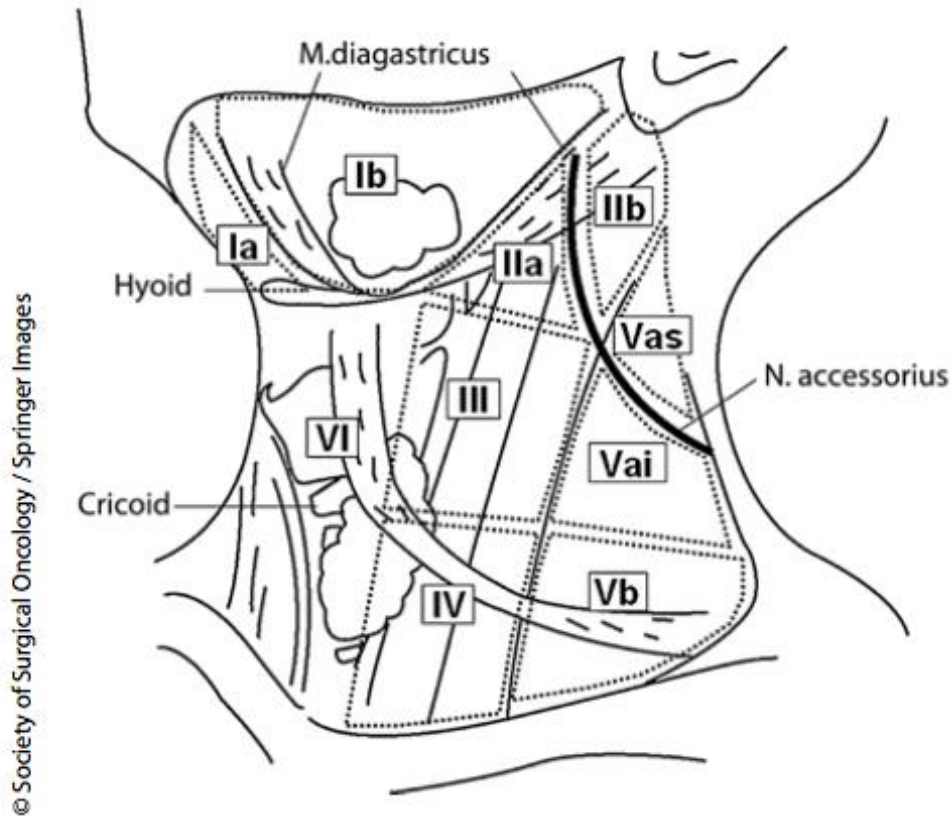


Abb. 1: Topographische Aufteilung der Lymphknotenregionen mit schematischer Darstellung der relevanten Halsmuskulatur. Die Gl. submandibularis, die Schilddrüse und der M. omohyoideus sind schematisch dargestellt. Der N. accessorius teilt den Level II und durchläuft den Level V.

Abb. 10: Lymphknotenregionen der Kopf-Hals-Region. American Head and Neck Society (Kaschke und Zakarneh, 2012)

Prinzip der Strahlentherapie

Die Radiotherapie ist eine lokale Maßnahme, die als Monotherapie in dem klinischen Stadium I, in Kombination mit der Chemotherapie (Radiochemotherapie), adjuvant (nach der operativen Resektion) oder als primäre Radiochemotherapie, anstatt einer Operation, angewendet werden kann. Die neoadjuvante Radiochemotherapie (vor der operativen Resektion) kommt nur in Ausnahmefällen zu Anwendung. Bei der Strahlentherapie handelt es sich um ionisierende Strahlung durch einen Teilchenbeschleuniger von außen oder um eine Bestrahlung mittels umschlossener

Radionuklide von innen (Christmann et al., 2014). In der nuklearmedizinischen Bestrahlung kommen außerdem Behandlungen mit offenen Radionukliden zum Einsatz. Die Strahlen schädigen die DNA in den Zellen und verhindern somit deren Replikation. Da dies gesunde Zellen und Krebszellen gleichermaßen betrifft, ist es wichtig, möglichst gezielt das Tumorgewebe, oder nach Resektion das Tumorbett, zu bestrahlen. Die Regenerationsfähigkeit von gesunden Zellen ist denen der Krebszellen überlegen, sodass durch fraktionierte Bestrahlungen ein Zeitintervall gewählt wird, in dem sich die physiologischen Zellen bereits regenerieren können, die Krebszellen jedoch noch nicht regeneriert sind (Christmann et al., 2014). So bleiben die Nebenwirkungen möglichst gering, bei gleichzeitig maximalem Effekt auf die neoplastischen Zellen. Man unterscheidet zwischen konventioneller Bestrahlung, Konformationsbestrahlung, intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) und stereotaktischer Bestrahlung (Christmann et al., 2014). Diese Techniken unterscheiden sich im Hinblick auf die Strahlenpräzision. Während die konventionelle Bestrahlung eine hohe Strahlenlast auf das umliegende Gewebe mit sich bringt, ist dies durch die Möglichkeit der 3D-Bestrahlung in der Konformationsbestrahlung verbessert worden. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie ermöglicht außerdem, durch eine 3D-Bestrahlung mit ständig wechselnder Strahlrichtung, ein Maximum an Strahlung im Tumor selbst bei einem Minimum an Strahlung im umliegenden Gewebe zu erreichen. Eine genauere Präzision bietet nur die stereotaktische Bestrahlung, welche aufgrund ihrer Genauigkeit auch als „Gamma-Knife“ oder „Strahlenchirurgie“ bezeichnet wird. Eine Sonderform der Bestrahlung stellt die intraoperative Radiotherapie (IORT) dar, welche eine offene und direkte Organbestrahlung unter Sicht darstellt (Christmann et al., 2014). Die Brachytherapie beinhaltet eine Bestrahlung durch lokal eingebrachte Radionuklide und erfordert eine geringe Strahlendosis, da die Nuklide direkt an den Zielort eingebracht werden (Christmann et al., 2014).

Prinzip der Chemotherapie

Die systemische Therapie mittels zytostatischer Substanzen hat zum Ziel, Metastasen und Mikrometastasen, welche durch diagnostische Verfahren nicht erfasst werden können, zu eliminieren. Auch die Chemotherapie kann als Monotherapie, adjuvant oder neoadjuvant erfolgen. Die meisten zytostatischen Substanzen haben ihren Angriffspunkt

in der Zellteilung. Dies hat zur Folge, dass ausschließlich Zellen zugrunde gehen, welche sich zum Zeitpunkt der Chemotherapie teilen. Um möglichst alle Krebszellen eliminieren zu können, werden Chemotherapien in Zyklen verabreicht. Dadurch wird es möglich, auch die Zellen anzugreifen, die sich beim vorherigen Zyklus nicht in Teilung befanden und somit unbeschadet zurückblieben. Viele Tumorzellen bilden über die Zeit Resistenzmechanismen aus. Um dies zu verhindern, erfolgt eine Chemotherapie in der Regel als Polychemotherapie mittels verschiedener Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Da die Substanzen häufig in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus angreifen, wird die Wirkung der Chemotherapie durch verschiedene Wirkstoffe weiter maximiert. Unter den Zytostatika, welche in der Kopf-Hals-Tumor-Onkologie eingesetzt werden, zählen folgende Wirkstoffgruppen: Antimetabolite wie 5-Fluoruracil (5-FU) und Gemcitabine ähneln körpereigenen Metaboliten und führen zur Blockade des physiologischen Stoffwechselweges. Zum Beispiel wird 5-FU aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen anstatt Cytosin und Thymin in die DNA eingebaut (von Kieseritzky, 2014). Durch Enzyme wird es weiter um- und in die Erbsubstanz eingebaut, was letztendlich in einer fehlerhaften Proteinbiosynthese resultiert beziehungsweise diese gehemmt wird und es zum Zelluntergang kommt. Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel hemmen das Tumorstadium über eine Hemmung des Abbaus des Spindelapparates in der Mitose. Die Zellteilung kann nicht fortgesetzt werden und somit sistiert das Tumorstadium. Die Platinanaloga Cisplatin und Carboplatin gehören zu den effektivsten zytostatischen Substanzen. Sie bewirken über ihre hohe Elektrophilie eine Querverknüpfung von DNA-Strängen, wodurch es in der Folge zum programmierten Zelltod (Apoptose) kommt.

Prinzip der zielgerichteten Therapie

Die zielgerichtete Therapie versucht spezifisch auf Krebszellen zu wirken, indem sie in die molekularpathologischen Vorgänge von Krebszellen eingreift. Dies ist bislang klinisch über drei Formen möglich. Therapeutika gegen Liganden, Rezeptoren oder den Eingriff in Signalwege (Dietz et al., 2017). Dies erfolgt zum Beispiel über die Gabe von monoklonalen Antikörpern, welche Wachstumsrezeptoren auf Zelloberflächen blockieren. Zum einen verhindern sie dadurch die Signaltransduktion und hemmen somit die Zellteilung, zum anderen markieren sie die Krebszelle und ermöglichen damit eine

gezielte Immunantwort. Außerdem besteht die Möglichkeit der Hemmung von Tyrosinkinase. Tyrosinkinase sind maßgeblich an der Signalübertragung einer Zelle beteiligt, indem sie die Hydroxygruppe eines anderen Proteins reversibel phosphorylieren und somit die Proteinaktivität beeinflussen. Man unterscheidet membrangebundene Tyrosinkinase (Signalübertragung in die Zelle) von nicht membrangebundenen Tyrosinkinase (Signalübertragung innerhalb der Zelle). Die membrangebundenen Tyrosinkinase können wiederum unterteilt werden in Kinase mit intrinsischer Aktivität (die Kinase ist Teil des Rezeptors und die Übertragung der Phosphatgruppe erfolgt durch den Rezeptor selbst) und Kinase mit assoziierter Kinaseaktivität (die Kinase bindet an den Rezeptor und überträgt anschließend Phosphatgruppen). Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) unterbinden die Signaltransduktion und in der Folge die Zellteilung, weshalb sie in der Tumorthherapie eingesetzt werden. So hat sich gezeigt, dass der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), ein Tyrosinkinase-Rezeptor (mit intrinsischer Kinaseaktivität) der Erb-Familie, in Tumorgewebe häufig überexprimiert ist und dies mit einer kürzeren Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert (Haddad und Shin, 2008). Unter Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab zeigten Patienten ein signifikant längeres Überleben. Unter der Kombinationsbehandlung mit Cetuximab, Platin-Chemotherapie und 5-FU konnte das Überleben von Patienten mit rezidivierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren weiter gesteigert werden (Vermorken et al., 2008). Mit Ausnahme eines Hautausschlages zeigte Cetuximab keine signifikanten Nebenwirkungen (Vermorken et al., 2008). Ob EGFR-selektive Tyrosinkinaseinhibitoren wie Erlotinib oder Gefitinib das Überleben im Vergleich zur Standardtherapie verlängern, ist noch unklar (Vermorken et al., 2008). Afatinib, ein irreversibler Inhibitor der ErbB-Familien-Rezeptoren, zeigte in Phase-3-Studien ein signifikant längeres, progressionsfreies Überleben, bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil im Vergleich mit MTX (Machiels et al., 2015). So zeigte sich bei einem mittleren Follow-Up nach 6,7 Monaten ein progressionsfreies Überleben von 2,6 Monaten unter Afatinib und von 1,7 Monaten unter MTX (Machiels et al., 2015). Auch Her2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), ebenfalls ein Rezeptor aus der Erb-Familie, ist in einem Teil der Kopf-Hals-Tumore signifikant erhöht. Lapatinib, ein kombinierter Her2- und EGFR-Inhibitor, wird aktuell im Einsatz gegen rezidivierte oder metastasierte Tumore untersucht, verzeichnet bisher aber keine

signifikanten Erfolge (Goon et al., 2009). Insgesamt zeigen EGFR-gerichtete-Therapien zwar signifikante, aber sehr limitierte Ansprechraten (Goon et al., 2009).

Eine weitere Form der zielgerichteten Therapie ist die Immunmodulation. Das Immunsystem verfügt sowohl über aktivierende als auch über inhibierende Signalwege. Die inhibierenden Signalwege werden auch als ko-inhibitorische Checkpoints bezeichnet, sie bewirken eine Herabregulation der T-Zell-Aktivierung oder der T-Zell-Effektorfunktion (Shih et al., 2014). Tumorzellen bedienen sich der ko-inhibitorischen Immuncheckpoints um der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen (Immunevasion). Durch die Produktion von hemmenden Zytokinen, der Rekrutierung von immunsuppressiven Immunzellen und der Hochregulation von ko-inhibitorischen Rezeptoren, wird ein immunsuppressives Milieu erzeugt. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) binden an die ko-inhibitorischen Rezeptoren, verhindern damit die Entstehung des immunsuppressiven Milieus und markieren gleichzeitig die Tumorzellen für das Immunsystem (Shih et al., 2014). Molekulare Ziele auf T-Zellen sind unter anderem das CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), und der PD-1-Rezeptor (programmed cell death protein 1). Der Ligand von PD-1 (PD-L1), welcher sich sowohl in Krebs- als auch in Immunzellen befindet, ist ein weiteres molekulares Ziel der ICI. Bereits zugelassene PD-1-Antikörper sind die monoklonalen Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab. Ipilimumab, ein monoklonaler Antikörper der an CTLA-4 bindet, ist in der Therapie des malignen Melanoms seit 2011 zugelassen. Neuere Forschungen zeigen erste Erfolge bei Patienten mit platinumrefraktären, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter der Therapie mit Nivolumab (Ferris et al., 2016). Das mediane Gesamtüberleben war unter der Therapie mit Nivolumab im Vergleich zur Standard-Monotherapie (MTX, Docetaxel oder Cetuximab) erhöht (7,5 Monate versus 5,1 Monate) (Ferris et al., 2016). Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate war unter Nivolumab ebenfalls 19 % höher als unter der Standardtherapie. Das progressionsfreie Überleben hingegen betrug 2,0 Monate unter Nivolumab und 2,3 Monate unter der üblichen Standardtherapie (Ferris et al., 2016). Das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten war unter Nivolumab mit 19,7 % der Standardtherapie mit 9,9 % deutlich überlegen. Die Ansprechrate betrug 13,3 % unter Nivolumab versus 5,8 % unter Standardtherapie (Ferris et al., 2016).

1.5.2 Therapie der Kopf-Hals-Tumore nach klinischen Gruppen

Klinische Gruppe 1

Die klinische Gruppe 1 umfasst Fälle mit einem lokal begrenzten Tumor der UICC-Stadien I und II. Als kurativer Ansatz kommt die primäre OP oder die primäre Radiotherapie in Betracht. Das Outcome bei beiden Methoden ist nahezu identisch, weshalb die Entscheidung nach Komorbidität und funktionellem Outcome erfolgt. Trotz der guten Prognose von Patienten der klinischen Gruppe 1 besteht eine hohe Rezidivgefahr oder die Gefahr eines Zweittumors, weshalb diese Patienten engmaschige Kontrollen benötigen (Haddad und Shin, 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass der klinische N0 Patient bereits okkulte Metastasen im Halsbereich trägt. Die Entscheidung ob eine Neck-Dissektion anstelle einer Watch-and-Wait-Strategie durchgeführt wird, sollte sorgfältig getroffen werden (Rao et al., 2016). Hilfreich können hierbei die US-FNAC (Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration Cytology) und die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sein, welche bislang die bestmöglichen Ergebnisse liefern, um den Nodalstatus des Halses zu erfassen (Rao et al., 2016). Neuere Forschungen favorisieren eine elektive Neck-Dissektion bei N0. Die Watch-and-Wait-Strategie sollte ausschließlich Patienten angeboten werden, welche über die nötige Compliance für ein sehr enges Follow-Up-Regime verfügen (Rao et al., 2016).

Klinische Gruppe 2

Die Klinische Gruppe 2 umfasst lokal fortgeschrittene, operable Tumoren der UICC-Stadien III und IV. Tumore die zwar resektabel, jedoch bereits lokal fortgeschritten sind, werden operativ entfernt und postoperativ nachbestrahlt. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen in der Gruppe der resezierten und nachbestrahlten Patienten bei 45 %, wobei insbesondere Patienten mit einem Tumor der Mundhöhle von der OP zu profitieren scheinen (Iyer et al., 2015). Eine postoperative Radiotherapie wird in der Regel durchgeführt, wenn positive Resektionsränder (R1), ein kleiner Sicherheitsabstand, Knochenerosionen oder ein Lymphknoten-Befall vorliegen (Haddad und Shin, 2008). Die Cancer Care Ontario Clinical Practice Guidelines (staatlich geförderte kanadische Leitlinien, welche in der Tumorthherapie international anerkannt sind) empfehlen, anstatt der adjuvanten Radiotherapie eine konkomitante Radiochemotherapie durchzuführen, um die Chancen auf Heilung zu maximieren (Winqvist et al., 2017). Andere Studien

belegen außerdem ein verbessertes Outcome unter konkomitanter Radiochemotherapie bei Hochrisikopatienten. Eine Hochrisiko-Situation liegt vor, wenn positive Resektionsränder (R1) oder ein extrakapsuläres Tumorstadium (e_{ce}+) vorliegen. Bei Niedrigrisikopatienten oder Hochrisikopatienten in schlechtem Allgemeinzustand wird aufgrund der hohen Toxizität der Radiochemotherapie postoperativ ausschließlich nachbestrahlt (Argiris et al., 2008).

Patienten der klinischen Gruppe 2 und dem Wunsch nach Larynxerhalt kommen für einen nicht-operativen Ansatz mittels konkomitanter Radiochemotherapie in Frage. Platinhaltige Chemotherapeutika wie Carboplatin oder Cisplatin stellen die Erstlinien-Therapie dar. Cisplatin wird häufig mit 5-Fluoruracil kombiniert (Argiris et al., 2008). Die Ontario-Guidelines sprechen in diesem Fall außerdem eine Empfehlung für eine Induktionschemotherapie aus. Die Induktionschemotherapie wird lediglich als Einleitung vor einer Bestrahlung, beziehungsweise vor einer operativen Resektion, je nach Tumoransprechen, empfohlen (Winqvist et al., 2017).

Um die Rate an Fernmetastasen bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in Hochrisikosituationen (e_{ce}-Positivität, R1) zu senken, untersuchten multiple Studien den Nutzen einer Induktionschemotherapie vor der Radiochemotherapie. Der Stellenwert einer Induktionschemotherapie konnte hinsichtlich dieser Fragestellung bislang jedoch nicht gesichert werden (Vidal et al., 2017). Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Überlebenszeit gesteigert werden kann, wenn das bisherige Schema mit Cisplatin und 5-Fluoruracil (PF) durch Docetaxel ergänzt wird (TPF) (Haddad und Shin, 2008). Die Ontario Guidelines kommen zu dem Schluss, dass sich die Induktionschemotherapie lediglich zur Verringerung der Tumormasse vor einer operativen Resektion empfehlen lässt, nicht jedoch als neoadjuvantes Routine-Verfahren zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (Winqvist et al., 2017).

Klinische Gruppe 3

Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore, die den UICC-Stadien III und IV entsprechen, jedoch nicht mehr resektabel sind, wurden bislang entweder mittels primärer Radiotherapie behandelt oder mittels konkomitanter Radiochemotherapie. Die Ontario-Guidelines sprechen eine klare Empfehlung bezüglich der Radiochemotherapie aus, da sie in Metaanalysen der alleinigen Radiotherapie überlegen war (Winqvist et al., 2017).

Eine mögliche Alternative zur primären Radiochemotherapie könnte die Radiotherapie mit konkomitanter Cetuximab-Gabe darstellen (Winqvist et al., 2017), die allerdings in einigen Studien das Outcome nicht verbesserte (Ang et al., 2014).

Klinische Gruppe 4

Rezidive und Fernmetastasen werden abhängig von der Initialtherapie behandelt. Im Falle eines Rezidivs oder einer Fernmetastasierung kann bei initial operativem Vorgehen eine Radiotherapie erfolgen, während nach initialer Bestrahlung eine Operation erfolgen sollte. Ist dies nicht möglich, kommt eine wiederholte Radiotherapie oder eine palliative Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU oder Taxanen in Betracht. Höhere Ansprechraten können mit einer Doublet-Chemotherapie (Taxane/Platin) erzielt werden (Mehanna et al., 2010).

2008 wurde eine Studie veröffentlicht, welche die Erstlinientherapie unter den rezidierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren entscheidend beeinflusste. Die EXTREME-Studie verglich die systemische Standardtherapie (platinhaltiges Zytostatikum und 5-FU) mit der zusätzlichen Gabe von Cetuximab. Die Cetuximab-Gabe erfolgte fortwährend bis zur Progression oder einer Zunahme der Toxizität. Das EXTREME-Regime in der Erstlinientherapie verbesserte erstmals das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit rezidierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Das mittlere Überleben betrug unter der bis dahin gültigen Standardtherapie (platinhaltige Chemo in Kombination mit 5-FU) 7,4 Monate und stieg unter EXTREME auf 10,1 Monate an (Vermorken et al., 2008). Das progressionsfreie Überleben stieg von 3,3 Monaten auf 5,6 Monate (Vermorken et al., 2008). Die Ansprechraten lagen zwischen 36 % und 44 %, die Krankheitskontrollraten betragen über 80 % (Argiris et al., 2017). An dieser Stelle gilt es zu bemerken, dass das EXTREME-Regime in der Erstlinie nur für Patienten mit einem niedrigen ECOG-Status (Eastern Co-operative Oncology Group) in Frage kommt (Argiris et al., 2017). Der ECOG-Status ermöglicht die Objektivierung des Aktivitätsstatus von onkologischen Patienten in sechs Grade. Patienten in schlechterem Allgemeinzustand würden eher Monotherapien zum Beispiel mit Methotrexat, Docetaxel, Paclitaxel, Carboplatin, 5-FU oder Capecitabine erhalten (Argiris et al., 2017). Des Weiteren kommen zielgerichtete Therapien wie Cetuximab zum Einsatz (Argiris et al., 2017). Eine andere Option für

ausgewählte Patienten ist die Kombination von Cetuximab mit einem Taxan. Leider gibt es bislang keine klinischen Studien, welche den Nutzen einer dieser Therapien beweisen (Argiris et al., 2017). Noch laufende Studien könnten Antworten auf die Frage liefern, inwieweit eine Therapie mittels Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinie von rezidivierten oder metastasierten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren sinnvoll ist (Argiris et al., 2017).

Die Immuncheckpoint-Inhibitoren setzen sich zurzeit in der Zweitlinientherapie von rezidivierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren durch. Normalerweise nutzen Krebszellen immunsuppressive Pfade, die sogenannten inhibitorischen Checkpoints, um der Detektion und Elimination durch das Immunsystem zu entgehen. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) setzen hier an und unterbrechen diese Pfade. Nivolumab und Pembrolizumab waren die beiden ersten Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) 2016 die Zulassung für Patienten mit platinrefraktären rezidivierten oder metastasierten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren im Progress erhielten. Argiris et al empfiehlt in seinem 2017 erschienen „Review zur Evidenzbasierten Therapie von rezidivierten oder metastasierten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren“ die Erstlinientherapie nach dem oben beschriebenen EXTREME-Regime und in Zweitlinie die Verwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab (2017). Zahlreiche Studien untersuchen derzeit den Nutzen einer Zweitlinientherapie mittels ICI bei platinumrefraktären Patienten in Monotherapie und in Kombination mit anderen ICIs oder Chemotherapie (Argiris et al., 2017). Die Ergebnisse dieser Studien könnten einen Paradigmenwechsel in der Therapie von rezidivierten oder metastasierten plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren auslösen.

1.6 Prognostische Parameter

„Prognostische Faktoren sind definitionsgemäß Prädiktoren für das Überleben oder das rezidivfreie Überleben“ (Hiddemann und Bartram, 2010). Sie ermöglichen auch die Wahl der geeigneten, patientenindividuellen Therapie. So können zum Beispiel Niedrigrisikopatienten mit geringerer Dosis behandelt werden, während bei Hochrisikopatienten eine höhere Toxizität der Therapie in Kauf genommen werden kann.

TNM und UICC-Stadien

Die wichtigsten Prognosefaktoren bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches sind Tumorgröße, Tumorlokalisierung, zervikaler Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung. Diese Prognosefaktoren werden für die Einteilung in die UICC-Stadien genutzt, welche dadurch zum wichtigsten prognostischen Parameter werden. Die Grafik stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung dar.

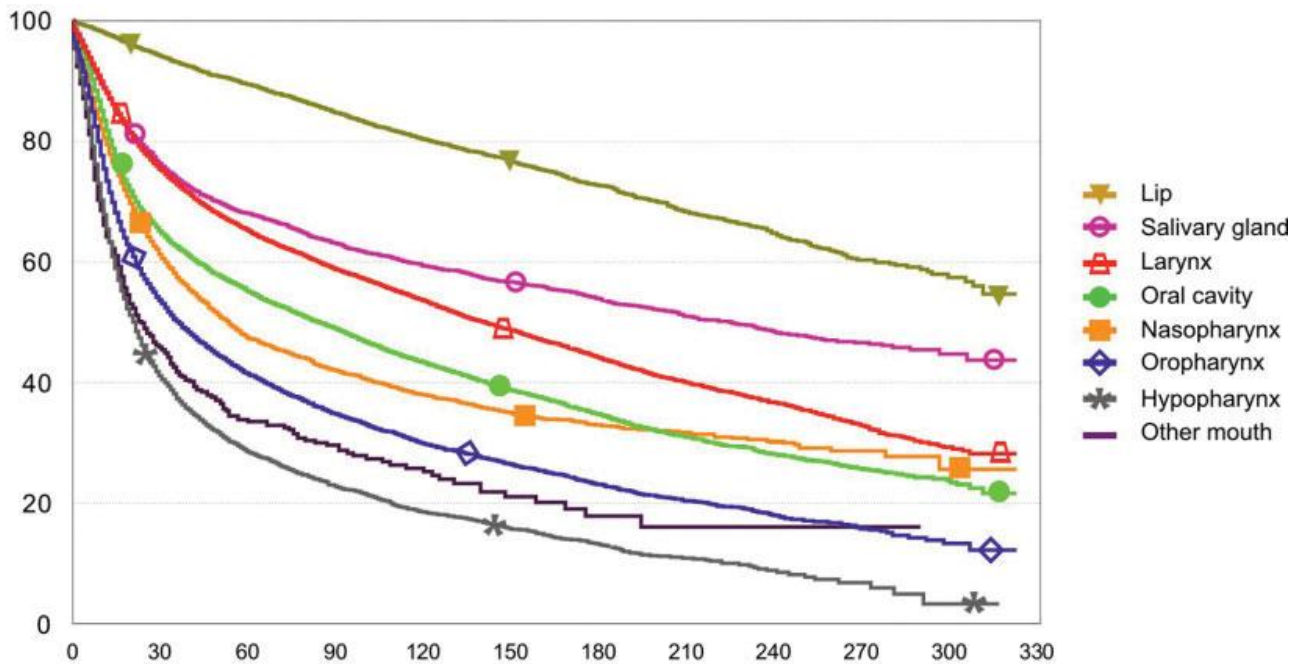


Abb. 11: Gesamtüberleben nach Primärlokalisierung des Tumors (Carvalho et al., 2005)

Patienten mit größeren Tumoren, welche sich in Lymphknoten oder andere Gewebe ausgebreitet haben, zeigen ein schlechteres Überleben (Argiris et al., 2008). Der wichtigste einzelne, unabhängige Parameter ist hierbei der Lymphknotenstatus (Puri SK, 2003). Durch einen positiven Lymphknotenstatus sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate um durchschnittlich 50 % (Johnson et al., 1981). Liegt ein extrakapsuläres Wachstum vor (ece-Positivität), wird die 5-Jahres-Überlebensrate sogar noch stärker beeinflusst und weist auf eine schlechte Prognose hin. Erwähnenswert ist, dass nicht nur Patienten mit fortgeschrittenen zervikalen Lymphknotenmetastasen ein extrakapsuläres Wachstum aufweisen können, sondern dieses auch bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Frühstadium, sowie sogar bei Patienten mit klinischem N0-Stadium, nachgewiesen werden kann. Patienten mit extrakapsulärem Wachstum haben ein hohes Risiko für Lokalrezidive und Fernmetastasen und damit eine geringe Überlebens-

wahrscheinlichkeit (Matsumoto et al., 2017, Puri SK, 2003). Die extrakapsuläre Ausbreitung wird damit zum wichtigsten Prädiktor in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Lokalrezidivrate und die Fernmetastasierung (Matsumoto et al., 2017).

Performance-Status

Der patientenindividuelle Performance-Status ist einer der wichtigsten prognosebestimmenden Parameter. Der prognostische Wert des Performance-Status überwiegt sogar dem des biologischen Alters des Patienten (West und Jin, 2015). Patienten mit einem besseren Performance-Status tolerieren die Therapie besser und haben unabhängig von der Behandlung ein besseres Outcome als Patienten mit einem niedrigeren Performance-Status (West und Jin, 2015). Die beiden gängigsten Skalen zur Ermittlung des Performance Status sind der Karnofsky- und der ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group). Der Karnofsky-Score beschreibt Gesundheit auf einer Skala von 100 (perfekte Gesundheit ohne Einschränkungen) bis 0 (Tod), wohingegen der ECOG-Score von 0 (perfekte Gesundheit) bis 5 (Tod) reicht.

HPV-Status

Patienten mit HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren unterscheiden sich von denen mit HPV-negativen Tumoren. Sie sind häufiger jünger, weißer Hautfarbe und Nichtraucher, reagieren besser auf die Therapie und haben insgesamt eine bessere Prognose (Ang et al., 2010, Fakhry und Gillison, 2006, Fakhry et al., 2008). Der HPV-Status konnte als starker, unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen identifiziert werden (Ang et al., 2010). Hierbei hatten Patienten mit einem positiven HPV-Status eine signifikant höhere 3-Jahres-Überlebensrate als Patienten mit einem negativen HPV-Status (82.4 % versus 57.1 %) (Ang et al., 2010).

EGFR-Status

Der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ist eine transmembrane Rezeptor-Tyrosinkinase aus der ErbB-Familie. Die Aktivierung und Dimerisierung erfolgt durch den Epidermal Growth Factor (EGF) sowie den Transforming Growth Factor α (TGF- α). Die beiden bekanntesten darauffolgenden Signalwege sind der Ras-Raf-MEK-ERK- und

der PI3K-AKT-mTOR-Signalweg, welche letztendlich beide den apoptotischen Zelltod verhindern und die Proliferation der Zelle stimulieren.

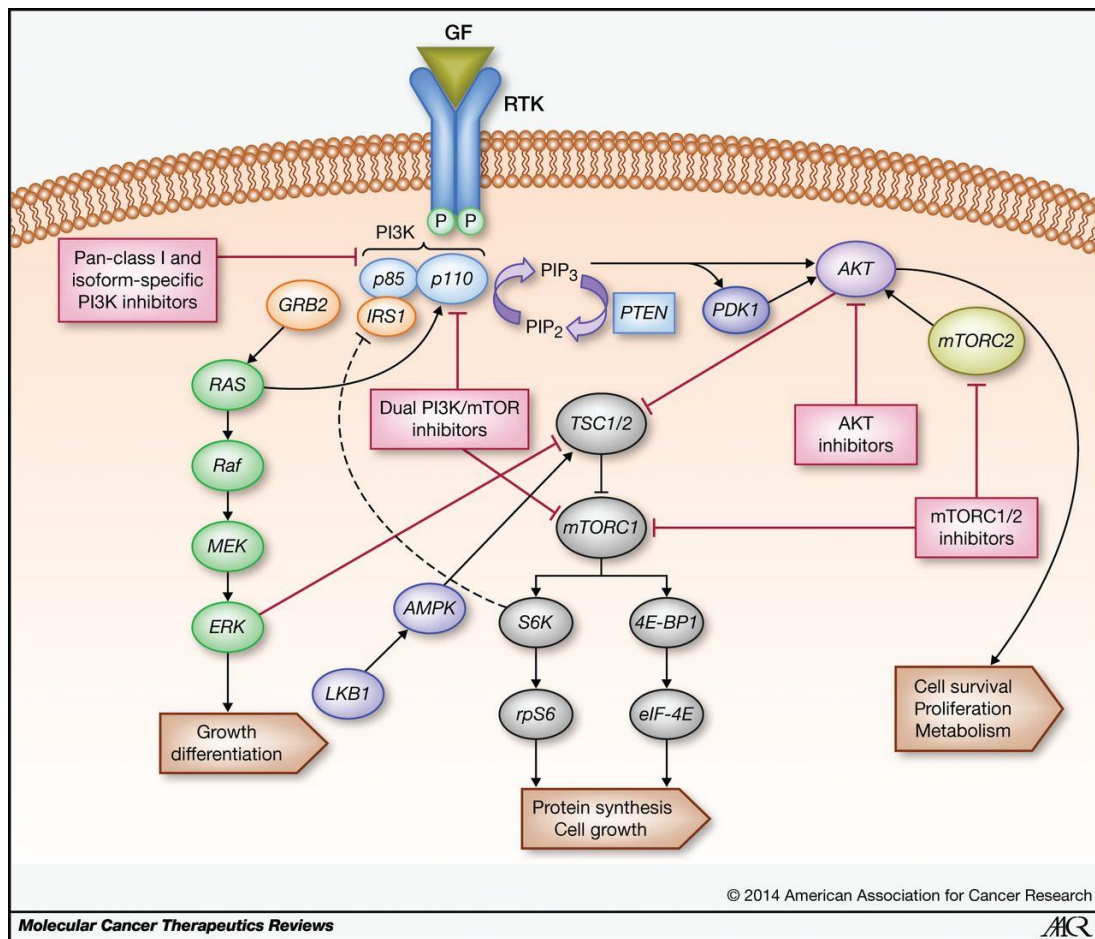


Abb. 12: Intrazelluläre Signalwege, welche an der Tumorentstehung beteiligt sind (Dienstmann et al., 2014)

Außerdem begünstigen diese beiden Signalwege die Invasion, die Angiogenese und die metastatische Ausbreitung des Tumors. In 80-90 % der Tumorgewebe von Kopf-Hals-Tumoren ist der EGFR und sein Ligand TGF- α überexprimiert (Zimmermann et al., 2006). Studien untersuchten die prognostische Bedeutung von tumorbiologischen Parametern, wie zum Beispiel der EGFR-Expression. Patienten mit einer EGFR-Überexpression im Kopf-Hals-Tumorgewebe hatten hierbei ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben sowie ein geringeres krankheitsfreies Überleben und häufiger Lokalrezidive als Patienten mit geringerer EGFR-Expression (Ang et al., 2002). Hierbei sollte jedoch die inverse Korrelation von EGFR-Überexpression und HPV-Positivität beachtet werden. HPV-positive Oropharynxkarzinome neigen dazu, eine verminderte

EGFR-Expression aufzuweisen (Hong et al., 2010, Kumar B et al., 2008, Won et al., 2012). Der biologische Zusammenhang ist noch nicht genau verstanden und bedarf weiterer Forschung. Ebenso bedarf es weiterer Studien mit der Fragestellung, inwieweit die EGFR-Überexpression tatsächlich einen unabhängigen, prognostischen Parameter darstellt. Klarheit herrscht darüber, dass Patienten mit einer Überexpression von EGFR in ihrem Tumorgewebe ein schlechteres Ansprechen auf konventionelle Radiotherapie zeigen und häufiger Lokalrezidive bekommen (Baumann und Krause, 2004, Zimmermann et al., 2006). In einer Studie mit 140 Larynxkarzinom-Patienten zeigte sich, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne EGFR-Überexpression 81 % betrug, während die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit EGFR-Überexpression bei nur 25 % lag (Maurizil et al., 1996). Andere Studien zeigten, dass durch konventionelle Radiotherapie die EGFR-Aktivierung durch TNF- α Freisetzung induziert wird (Dent et al., 1999). Die EGFR-Überexpression ist ein frühes Ereignis in der Tumorentstehung und kann bereits in gesundem Gewebe von Tumorpatienten nachgewiesen werden. Sie nimmt im Verlauf der Tumorentstehung stetig zu und korreliert mit den histologisch nachgewiesenen Veränderungen, von Hyperplasie bis zum invasiven Karzinom sowie von Dysplasie bis hin zum in-situ-Karzinom (Grandis et al., 1996).

1.7 Herleitung der Aufgabenstellung

Um eine adäquate Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu ermöglichen, ist die Kenntnis der zu behandelnden Kohorte hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Variablen sowie des zugehörigen Risikoprofils unabdingbar. Risikoprofile schwanken sowohl geographisch als auch über die Zeit. Aufgrund der Forschung der letzten Jahre sind sowohl neue Risikofaktoren (zum Beispiel HPV-Status), als auch Prognoseparameter (zum Beispiel EGFR Überexpression) entdeckt worden, welche für die Therapieentscheidung relevant sein könnten. Außerdem wurden die Therapiemöglichkeiten durch den Fortschritt der Technik (insbesondere im Bereich der Radiotherapie) sowie die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie, aber auch neue OP-Methoden, wie zum Beispiel der Laserresektion, erweitert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Aufschlüsselung der Patienten des Universitätsklinikums Bonn, um ein Risikoprofil dieser zu erstellen und zeitliche Veränderungen zu erfassen.

Aufgrund der neuen Erkenntnisse, insbesondere hinsichtlich des HPV-Status der Oropharynxkarzinome und den damit einhergehenden Veränderungen des Risikoprofils, stellte sich die Problematik, dass aufgrund der retrospektiven Datenerfassung dieser Risikofaktor in 80 von 85 Fällen bei Erstdiagnose nicht erfasst wurde. Aufgrund der Relevanz war es unumgänglich, die fehlenden HPV-Status nachträglich zu erheben. Soweit noch Tumormaterial vorhanden war, bestimmte ich mit freundlicher Unterstützung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn, Abteilung molekularpathologische Diagnostik, unter der Leitung von PD Dr. rer. nat. Jutta Kirfel, nachträglich die fehlenden HPV-Status sämtlicher Oropharynxkarzinome.

Besondere Aufmerksamkeit galt außerdem der Therapie. Diese Arbeit analysiert das Behandlungskonzept, untersucht inwieweit die Therapieleitlinien umgesetzt werden konnten und welche Problematiken sich gegebenenfalls in der Umsetzung ergaben. Anhand von Überlebensanalysen, aufgeschlüsselt nach Risikoprofil, Tumorentitäten und Therapieschema, soll deskriptiv der Einfluss der Therapiemodalitäten auf das Überleben untersucht werden.

2. Methoden

2.1 Patienten und Datenakquirierung

Erfasst wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2013, im Rahmen eines Kopf-Hals-Tumors Kontakt mit der hämatologisch-onkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn hatten. Mithilfe des Medizincontrollings wurden die zutreffenden Fälle anhand von Abrechnungszahlen gefiltert. So wurden alle Patienten, welche eine Kopf-Hals-Tumor-ICD-Hauptdiagnose (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) aufwiesen, eingeschlossen. Anschließend wurden die Fälle gefiltert, welche der Organisationseinheit der medizinischen Klinik III (Centrum für integrierte Onkologie (CIO), Tagesklinik, Ambulanz und Stationen) zugehörig waren. Der jeweils erste Fall eines Patienten wurde selektiert und als Behandlungsbeginn festgelegt. Es wurde jeder Patientenkontakt zur hämatologisch-onkologischen Abteilung des Uniklinikums Bonn zwischen 2008 und 2013 berücksichtigt. So wurden beispielsweise auch Fälle mit auswärtiger Erstdiagnose im Jahr 1998 und anschließendem Follow-Up am Universitätsklinikum Bonn im Jahr 2005 eingeschlossen. Zu beachten ist außerdem, dass das Kriterium der Kontaktaufnahme zur hämatologisch-onkologischen Abteilung vorzugsweise Fälle mit lokal fortgeschrittenen Tumoren selektierte, da lokal begrenzte Stadien ausschließlich operiert werden und somit ein Kontakt zur hämatologisch-onkologischen Abteilung sehr selten ist. Als Ergebnis ermittelten wir 240 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, welche zwischen 2008 und 2013 mit der hämatologisch-onkologischen Abteilung des Universitätsklinikum Bonns in Kontakt waren. 17 dieser Patienten mussten wir aus der Kohorte ausschließen. Gründe hierfür waren eine falsch kodierte Diagnose (zum Beispiel Ösophaguskarzinom) oder die Kontaktaufnahme beschränkte sich auf nur einen einzelnen Termin (Zweitmeinungen, Therapieverweigerer, Wohnortwechsel).

Die übrigen 223 Patientendaten wurden recherchiert, untersucht und deskriptiv der Verlauf sowie das Outcome der Patienten analysiert. Zur Recherche der Patientendaten wurde das digitale Archiv der Universität Bonn genutzt. Die Speicherung, Kodierung und Auswertung der Daten erfolgte mittels der SPSS Statistik-Software.

Für die Erhebung der Überlebensdaten wurden sämtliche hinterlegte Hausarztpraxen kontaktiert, um zu erfahren, ob ein Patient lebte oder bereits verstorben war. Über das

Todesdatum beziehungsweise den letzten Kontakttermin konnte die Überlebenszeit der Patienten errechnet, und anhand dieser Kaplan-Meier-Kurven erstellt werden.

2.2 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 24.0.0.). Im ersten Teil der statistischen Auswertung wurden die Daten deskriptiv analysiert. Kategoriale Variablen wurden über die Häufigkeiten ihrer Kategorien in Tabellen zusammengefasst sowie gegebenenfalls zusätzlich mit Balken- oder Kreisdiagrammen visualisiert. Stetige Variablen wurden über Mittelwert, Median, Maximum und Minimum sowie die Standardabweichung beschrieben und teilweise durch Balkendiagramme bzw. Histogramme dargestellt. Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte über den t-Test. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde der Einfluss einzelner Variablen auf die Überlebenszeit dargestellt und über Log-Rank-Test getestet. Der Gruppenvergleich binärer Variablen wurde mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Multivariate Überlebenszeitanalysen wurden mittels Cox-Regression berechnet. Als Signifikanzniveau wurde für alle Testverfahren eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

2.3 Variablen

Folgende Variablen wurden zu jedem einzelnen Patienten recherchiert und erfasst:

Persönliche Daten wie, Nachname, Vorname, Wohnort, Geschlecht und Geburtsdatum, falls verstorben Todesdatum und Todesursache, alternativ das Datum des letzten Follow-Ups. Mit diesen Daten ließen sich Altersberechnungen sowie Überlebenszeitanalysen erstellen. Darüber hinaus wurden patientenspezifische Daten, wie Größe und Gewicht sowie Begleiterkrankungen erfasst. Das Gewicht wurde einerseits als numerischer Wert kodiert, andererseits wurde es vereinfacht gruppiert. Patienten mit einem Body Mass Index (BMI) unter 30 kg/m^2 wurden als normalgewichtig und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m^2 als adipös kodiert. Anhand dieser Daten sollte die untersuchte Patienten Klientel näher charakterisiert werden.

Außerdem wurden tumorspezifische Daten erfasst, wie die primäre Lokalisation des Tumors, Histologie, T-Stadium (Tumor, Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors), N-Stadium (Nodus, Stadium der regionäre Lymphknotenmetastasen), M-Stadium

(Metastasen, Stadium der Fernmetastasen), Grading (Grad der Differenzierung; gut differenziert (G1) bis anaplastisch (G4)), R-Status (Resektionsränder befallen bzw. frei von Tumorgewebe), L-Status (Lymphgefäßinvasion), V-Status (Veneninvasion), UICC-Stadium, ece-Status bei Erstdiagnose (extrakapsuläres Lymphknotenwachstum), Lokalisation eventueller Metastasen bei Erstdiagnose, sowie der HPV-Status bei allen Patienten mit Oropharynxkarzinomen. Diese Daten waren insbesondere zur Risikostratifizierung interessant. Darüber hinaus erfasste ich chronologische Daten, wie das Datum der Erstdiagnose und das Datum des Erstkontaktes zum Universitätsklinikum Bonn, um zeitliche Verläufe und chronologische Geschehen darstellen zu können. Risikofaktoren bzw. prädisponierende Faktoren wie Raucherstatus mit Packungsjahren (packyears) und Alkoholkonsum wurden ebenfalls erhoben. Die Packungsjahre beschreiben die inhalierte Rauch-Dosis eines Zigarettenrauchers. Die Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen wird mit der Anzahl der Raucherjahre multipliziert (Liebers und Pschyrembel Redaktion, 2018).

Zusätzlich kodierte ich therapiespezifische Daten, zum Beispiel die Anlage einer PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) oder eines Tracheostomas. Die Kodierung der Therapie stellte eine besondere Herausforderung dar und wurde durch eine chronologische Nummerierung realisiert. Demnach wurde alles als Erstlinientherapie bezeichnet, was als erster Therapieversuch verabreicht wurde (einschließlich Therapieumstellungen aufgrund von Nebenwirkungen oder anderem). Alles, was nach einem Staging, einem Progress, einem Rezidiv oder neu aufgetretenen Metastasen verabreicht wurde, wurde als Zweitlinientherapie bezeichnet. Die Zweitlinie ist in dieser Arbeit als zweiter Versuch der Therapie zu verstehen. Auf diese Weise blieb die chronologische Reihenfolge der Therapieschritte nachvollziehbar. Zusätzlich zu den einzelnen Therapien erfasste ich Datum, Dosis und Nebenwirkungen der Therapie sowie den Kreatininwert, bzw. das Auftreten eines akuten Nierenversagens. Hierbei wurde sich an den Serum-Kreatininwerten der Patienten und den AKIN-Stadien (Acute Kidney Injury Network) orientiert. Über das AKIN-Stadium 3 hinaus wurden außerdem Dialysepflichtigkeit und der Tod durch Nierenversagen kodiert.

Tab. 7: RIFLE/AKIN-Stadien des akuten Nierenversagens (Chang et al., 2010)

RIFLE	AKIN	Serum-Kreatinin
Risk	1	1,5 bis 2-facher Kreatininanstieg (RIFLE / AKIN) oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl (AKIN)
Injury	2	2 bis 3-facher Kreatininanstieg
Failure	3	> 3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit akutem Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl
Loss	-	dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen
ESRD	-	dauerhaftes Nierenversagen > 3 Monate

Bei operativer Therapie wurde zusätzlich erfasst, ob eine Neck-Dissektion zur Anwendung kam. Den Therapieerfolg objektivierte ich mittels Staging-Ergebnissen. Progresse, Lokalrezidive und neue Metastasen wurden nach jedem Therapiezyklus erneut erfasst. Neben der Kodierung, ob eine Chemotherapie verabreicht wurde, wurde auch das Zytostatikum, die Dosis und das Therapieregime erfasst. Beispielsweise kodierte ich, ob Cisplatin wöchentlich oder als Bolustherapie an Tag 1, 22, 43 verabreicht wurde, oder nach einem anderen Schema, zum Beispiel in Kombination mit einem anderen Wirkstoff.

2.4 Experimentelle Methodik: Bestimmung des HPV-Status

Unter den erhobenen Patienten befanden sich 85 Fälle mit der Diagnose Oropharynxkarzinom. Bei 80 Patienten dieser Subgruppe lag der HPV-Status des Tumorgewebes nicht vor. Dies lag zum einen an einer fehlenden Digitalisierung der histopathologischen Befunde, zum anderen an einer nicht durchgeführten Bestimmung des HPV-Status zum Zeitpunkt der histopathologischen Untersuchung. Bei einem geringen Teil der Patienten erfolgte die histopathologische Befundung in einem anderen Krankenhaus, sodass eine nachträgliche Bestimmung des HPV-Status nicht möglich war. Aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten Jahre, welche durchweg die Wichtigkeit des HPV-Status bestätigen (Ang et al., 2010, Fakhry et al., 2008, Hayes et al., 2015, Pfister und Fury, 2014), wurde die Nachbestimmung der fehlenden HPV-Status bei Patienten mit einem Oropharynxkarzinom unabdingbar. So wurde diese Arbeit durch einen experimentellen Teil ergänzt und ich bestimmte die fehlenden HPV-

Status, in den Fällen in denen noch Tumormaterial vorhanden war, nachträglich mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR, polymerase chain reaction). Die Bestimmung der HPV-Status der Patientensubkohorte erfolgte mit freundlicher Unterstützung des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn, Abteilung molekularpathologische Diagnostik, unter der Leitung von PD Dr. rer. nat. Jutta Kirfel. Nach vorheriger Einarbeitung konnte ich 64 von insgesamt 80 fehlenden HPV-Status nachbestimmen.

2.4.1 DNA-Extraktion

Je nach Materialbeschaffenheit wurde zunächst das eingelagerte Tumorgewebe neu eingebettet und ein neuer Paraffinblock gegossen. Im zweiten Schritt wurde mit dem Mikrotom ein HE-Schnitt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) mit 2-5 μm Dicke und sechs Schnitte von 10 μm Dicke angefertigt. Das Tumorareal im HE Schnitt wurde von einem Pathologen markiert. Die sechs weiteren Schnitte wurden durch eine absteigende Alkoholreihe entparaffiniert und rehydriert, um im Anschluss mit Hilfe der markierten HE-Vorlage das Tumorareal aus den 10 μm Schnitten zu gewinnen. Das gewonnene Gewebe wurde in Eppendorfgefäße überführt und mit 180 μl ATL-Puffer (Firma Qiagen) sowie 20 μl Proteinase-K-Lösung (Konzentration 20 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, Firma Qiagen) versetzt. Dies bewirkte den Zellaufschluss sowie die notwendige Proteolyse. Der Verdau fand über Nacht bei 56 °C und 800 rpm im Thermoschüttler statt. Mittels Mehraugenprinzip wurden die verbliebenen Gewebereste auf Resttumorgewebe kontrolliert. Die anschließende Extraktion der DNA erfolgte über Nacht durch den M48-Extraktionsautomat der Firma Qiagen, nach Angaben des Herstellers mit dem Mag-Attract-DNA-Mini-M48-Kit, ebenfalls Firma Qiagen. Die Adsorption der DNA erfolgte über polare Wechselwirkungen an die positiv geladene Silikaoberfläche der magnetischen Partikel in Anwesenheit eines chaotropen Salzes. Im Anschluss wurde die DNA mittels Waschpuffer im Automaten aufgereinigt. Die Elution erfolgte in 150 μl Tris-HCl (10 mM, pH 7,6). So wurden Proteine und Proteinfragmente entfernt und als Produkt erhielt ich die aufgereinigte, eluierte DNA. Die Qualitäts- und Quantitätskontrollen der eluierten DNA wurden mittels Gelelektrophorese in einem 1 %igen Agarosegel realisiert sowie durch Messungen mit Quantus (Firma Promega) und der NanoQuant-Platte auf dem Infinite M200 Pro (Firma Tecan) ergänzt.

2.4.2 Gelelektrophorese

Zunächst wurden die Proben mit einem Probenpuffer (DNA Loading Dye 6x der Firma Thermo Fischer Scientific) zur Markierung der Laufmittelfront versetzt. Der Farbstoff stellte gleichzeitig den Probenpuffer dar, da er neben 2 Farbstoffen auch Glycerin enthält. Die Farbstoffe visualisieren die DNA und das Glycerin sorgt für das Absinken der Lösung in die Geltaschen.

Nach Anlegen eines elektrischen Feldes über 45 min unter 80 V ziehen die negativ geladenen Nukleinsäure-Moleküle entsprechend ihrer Größe zum Pluspol durch die Gelmatrix, während kleinere Moleküle aufgrund ihrer schnelleren Laufgeschwindigkeit weiterwandern als größere Moleküle. Die Gelelektrophorese diente zur groben Abschätzung der Qualität und Quantität des gewonnenen DNA-Produktes. In der Gelelektrophorese lief ein Größenmarker (pUC19 DNA/Mspl (HpaII) Marker, Firma Thermo Fisher Scientific) zur Bestimmung der Größe der DNA-Fragmente mit.

2.4.3 Polymerasekettenreaktion

Mittels PCR-Cycler (Tprofessional Trio, Firma Biometra) erfolgte die PCR-Amplifikation mit Konsensus Primern (MY11/09, ~450 bp und MIX'125' ~125 bp), welche die Fragmente aus dem L1-offenen Leseraster (engl. ORF, open reading frame) umfassen. Durch diesen PCR-Ansatz wird ein weites Spektrum an HPV-Typen detektiert.

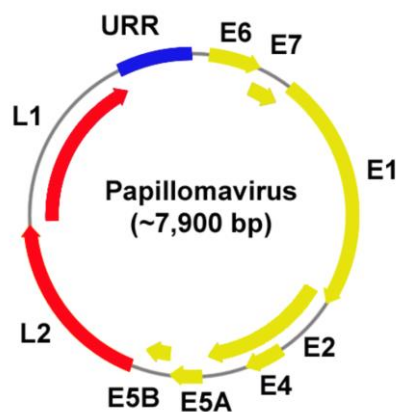


Abb. 13: HP-Virusgenom (Zekan et al., 2011)

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine Methode zur Vervielfältigung von DNA-Sequenzen. Für eine PCR werden mehrere grundlegende Komponenten benötigt. Zunächst wird die Original-DNA, die den zu vervielfältigenden Abschnitt (das Template)

enthält, benötigt. Die Primer sind kurze Oligonukleotide mit einem freien 3'-OH-Ende und bilden den Startpunkt der DNA-Synthese. Sie müssen komplementär zum 3'-Ende der DNA-Einzelstränge, die das zu amplifizierende Template enthalten, sein. Da die Reaktionen der PCR bei hohen Temperaturen ablaufen müssen, werden thermostabile DNA-Polymerasen, wie die aus *Thermus aquaticus* isolierte Taq-Polymerase, genutzt. Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTP's) dienen als Bausteine für den von der DNA-Polymerase synthetisierten DNA-Strang. Um ein optimales Milieu für das Enzym zu schaffen, werden darüber hinaus noch Magnesiumionen ($MgCl_2$) und Pufferlösungen benötigt. Für unsere PCRs nutzten wir den Primer My11/09 welcher PCR-Produkte von ungefähr 450 bp (Basenpaaren) generierte, und Primer Mix'125', dessen generierte Produkte eine ungefähre Länge von 125 bp bis 155 bp aufwiesen. Master Mix A und B wurden folgendermaßen zusammengesetzt:

Tab. 8: Zusammensetzung des Master Mix

	Master Mix My 11/09	Master Mix'125'
HotStartTaq Plus Mix	12,5 μ l	12,5 μ l
Primer Mix	1 μ l	2 μ l
H ₂ O	1,5 μ l	0,5 μ l

Jedes PCR-Tube erhielt 15,0 μ l des Mastermixes und 10,0 μ l der Patientenprobe. Die Vervielfältigungsreaktion wird in fünf spezifische Schritte eingeteilt (Initiation, Denaturierung, Annealing, Elongation und finale Elongation). Jeder Schritt benötigt seine eigene spezifische Reaktionstemperatur und -dauer. Zu Beginn der ersten Amplifikationsrunde wurde zunächst die Taq-Polymerase aktiviert und die doppelsträngige DNA-Probe, von der ein bestimmter Bereich amplifiziert werden sollte, durch Erhitzen auf 96 °C denaturiert. Nach Abkühlung auf 45 °C konnten sich die beiden Primer My11/09 und Mix'125' an ihre jeweiligen Bindungsstellen auf dem Original-DNA-Strang anlagern. Dieser Prozess wird als Annealing bezeichnet. Ein hoher Überschuss an Primern verhinderte die Renaturierung der beiden Elternstränge. Es folgte die Phase der Elongation, in der üblicherweise eine Temperatur von 72 °C, entsprechend der optimalen Arbeitstemperatur der Taq-Polymerase, zur Anwendung kommt. Um eine ausreichende Menge an amplifizierter DNA zu erhalten, wurden 43 Zyklen aus Denaturierung, Annealing und Elongation durchlaufen. Anschließend erfolgte eine finale Elongation bei 72 °C, um sicher zu gehen, dass alle Einzelstränge komplett verlängert

wurden. Diese finale Elongation ist fakultativ und nicht zwingend nötig (Giulietti et al., 2001). Folgendes Cycler Protokoll wurde zur Durchführung der PCR genutzt:

- 1) 5:00 min 95 °C
- 2) 1:00 min 95 °C (Denaturierung)
- 3) 1:30 min 45 °C (Annealing)
- 4) 1:30 min 72 °C (Elongation)
- 5) 42 x Wiederholung der Schritte 2 – 5
- 6) 3:00 min 72 °C (finale Elongation)

2.4.4 PCR-Kontrolle

Die PCR-Kontrolle erfolgte mittels Kapillarelektrophorese in dem vollautomatischen Qiaxcel-System (Firma Qiagen). Durch Mitführung von jeweils einer Positiv- und Negativkontrolle ließen sich einerseits Kontaminationen ausschließen und andererseits sicherstellen, dass die DNA-Amplifikation erfolgreich war. Die weitere Analyse erfolgte nach dem LCD-Array Kit HPV Type 3.5-Protokoll der Firma Chipron.

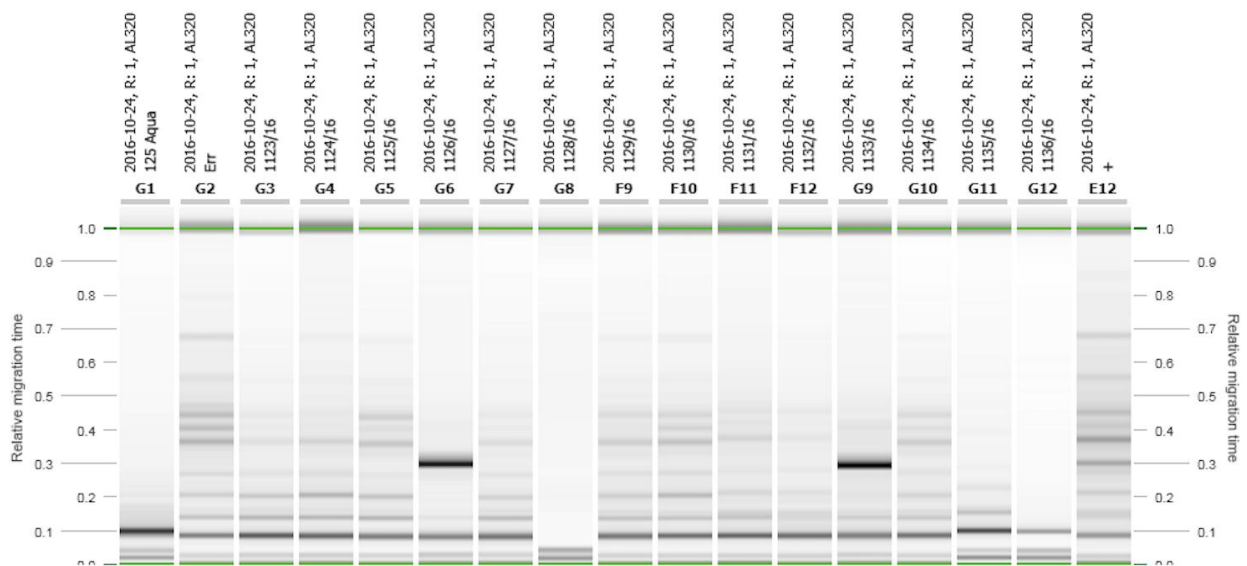


Abb. 14: Beispiel einer Gelelektrophorese der PCR-Produkte des Primers MIX'125'. Die Proben 1126/16 sowie 1133/16 sind vermutlich HPV positiv, da sie genau wie die Positivkontrolle, auf Höhe 0,3 eine Bande zeigen

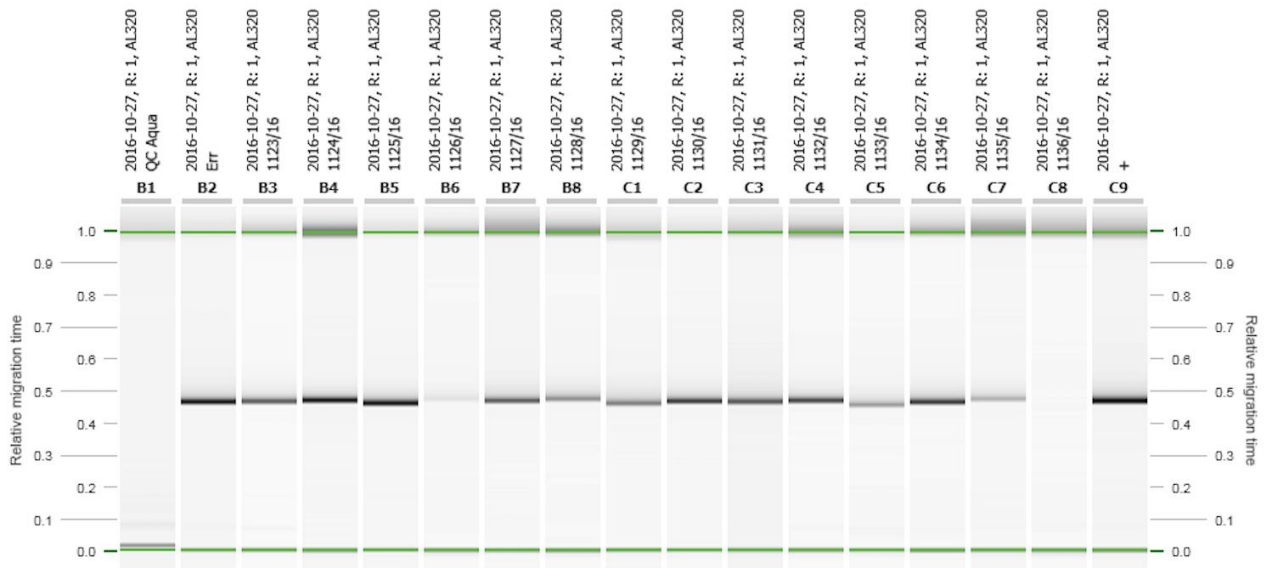


Abb. 15: Beispiel einer Gelelektrophorese der Amplifikationskontrollen. Hier wurde durch eine weitere PCR überprüft ob die DNA der Proben generell zu amplifizieren war, da dies bei HPV-negativen Proben ein falsch negatives Ergebnis aufdecken würde

2.4.5 LCD-Array HPV-Chip

Der Chip beinhaltet 8 identische Felder in denen die gebundenen erregerspezifischen Gen-Sonden von 32 HPV-Typen in Doppel-Spots liegen. Nun erfolgte die Hybridisierung der biotinylierten Amplifikons an die erregerspezifischen Sonden. Die Biotinmoleküle wurden bereits während der PCR in das PCR-Produkt eingebaut. Zur Hybridisierung der Amplifikons wurden jeweils 5 µl der PCR-Produkte MY11/09 und MIX125 pro Probe gemischt, auf ein Feld aufgegeben und 30 Minuten bei 35 °C inkubiert. Die Proben wurden nach vorheriger Waschung mit dem Labelmix Streptavidin-HRP (Meerrettichperoxidase / Horseradish peroxidase) inkubiert. Nach erneuter Waschung erfolgte die Inkubation mit dem Staining (Tetramethylbenzidine). Da Streptavidin an Biotin bindet, wird die HRP an die gebundenen PCR-Produkte gebunden. Wurde kein PCR-Produkt gebunden, konnte das Label auch nicht gebunden werden. Die Befallsstärke wurde über die photometrische Messung der Farbintensität objektiviert. Allerdings korreliert die Befallsstärke nur sehr grob mit der Farbintensität. Anhand eines zuvor festgelegten Grenzwertes (in unseren Messungen 2500) wurde die Probe von der Auswertungssoftware automatisch als positiv oder negativ bewertet.

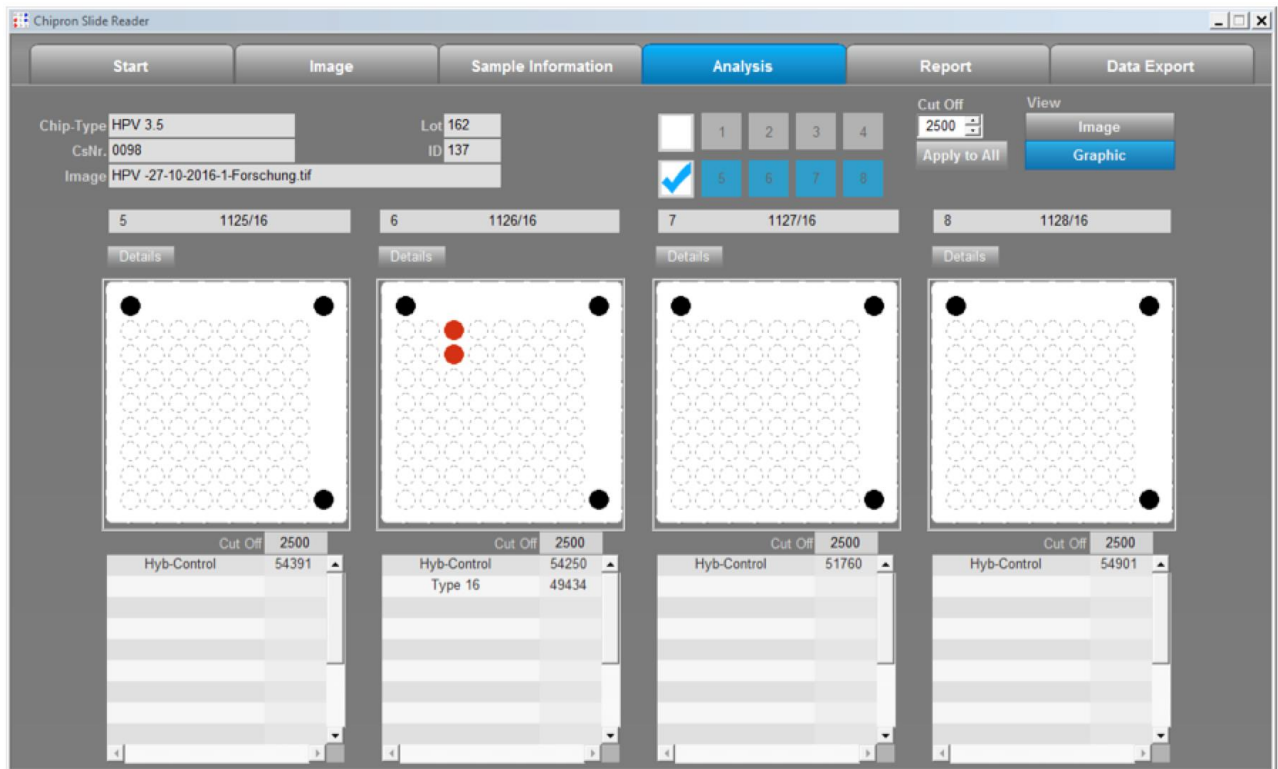


Abb. 16: Beispiel einer Ergebnisausgabe des Chipron Slide Reader. Die Doppelbestimmung der Probe 1126/16 ist HPV-Typ 16 positiv.

Die Positivbefunde der Hochrisiko-HPV-Typen (zum Beispiel HPV-Typ 16) wurden durch einen roten Punkt dargestellt, die der Niedrigrisikotypen (zum Beispiel HPV-Typ 6) durch einen grünen Punkt und die HPV-Typen der intermediären Risikogruppe (zum Beispiel HPV-Typ 66) durch einen gelben Punkt. Die drei schwarzen Punkte am Rand sind Kontrollen, die zeigen, dass die Hybridisierung und nachfolgende Färbung technisch richtig durchgeführt wurden.

2.4.6 Auswertung

In der Auswertung der Daten wurde überprüft, ob die Befunde der Gelelektrophoresen (1 % Agarosegel und Kapillarelektrophorese mittels Qiaxcel) mit denen der quantitativen Messungen des Nanoquant und Quantus sowie mit denen des HPV-Chips und der QC-PCR übereinstimmen. Lagen unterschiedliche Befunde vor, wurde eine Ursachensuche durchgeführt und ggf. der gesamte Vorgang wiederholt. Mögliche Ursachen eines falsch negativen Chip-Ergebnisses sind zum einen ein anderer, im Chip nicht erfasster HPV-Typ. Zum anderen kann eine zu stark fragmentierte Template-DNA Ursache eines falsch

negativen Chip-Ergebnisses sein. Für die Identifikation solcher Proben wird die QC-PCR durchgeführt. Zu stark fragmentierte Proben zeigen auch in dieser PCR kein Amplifikat, sodass bei negativem HPV-Nachweis ein falsch negatives Ergebnis in Betracht gezogen werden muss. Ein falsch positiver Befund kommt zum Beispiel durch Kontamination zustande.

Zur Qualitätskontrolle wurden jeweils zwei Negativkontrollen mitgeführt. Die Erregerkontrolle dient dem Ausschluss einer Kontamination während des Extraktionsvorganges. Es handelt sich dabei um eine erregerfreie Gewebeprobe, die parallel mit den zu untersuchenden Proben extrahiert wird. Die zweite Negativkontrolle (Aqua) wird ab Beginn des Pipettiervorganges der PCR mitgeführt. Eventuelle Kontaminationen können somit besser zeitlich eingeordnet werden.

3. Ergebnis

3.1 Patientencharakteristika

Wie in dem Methodenteil detailliert beschrieben, wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 Kontakt zu der hämatologisch-onkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn hatten. Dies hatte zur Konsequenz, dass präferenziell Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien erfasst wurden, da frühe Stadien ausschließlich operiert werden und somit lediglich Kontakt zu der Hals-Nasen-Ohren-Klinik bestand. Die untersuchte Patientenkohorte unterlag also einem Selektionsbias und es ist zu erwarten, dass sie im Vergleich zu dem bundesdeutschen Durchschnitt vermehrt Tumore im UICC-Stadium III/IV aufweist.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Untersucht wurden insgesamt 223 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Darunter waren 171 (77 %) Männer und 52 (23 %) Frauen. Dies entsprach einem ungefähren Geschlechterverhältnis von 3 zu 1.

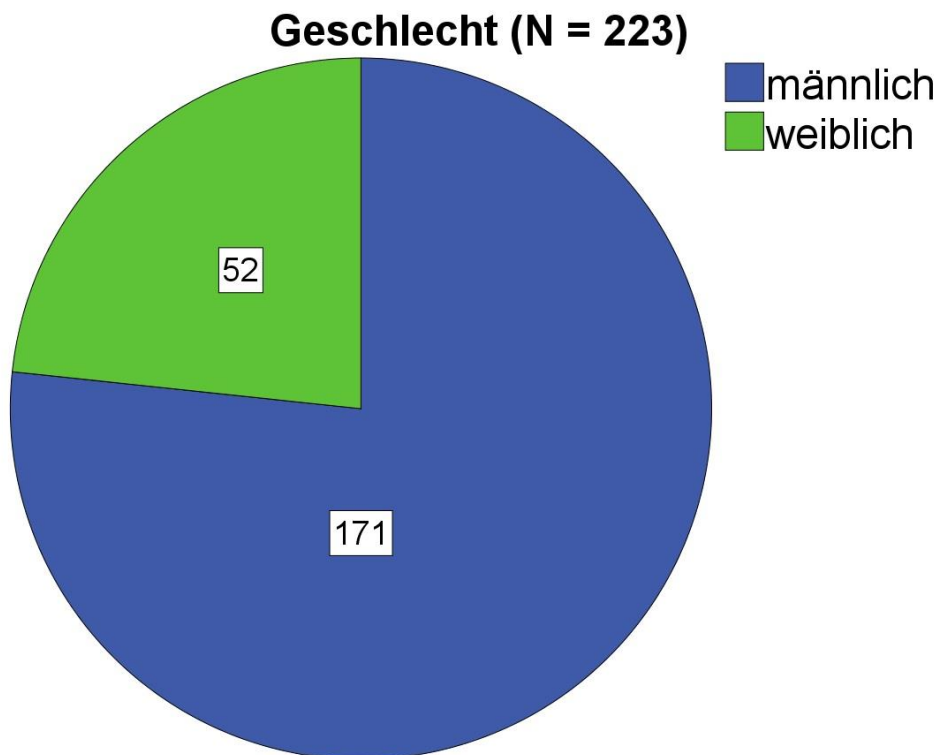


Abb. 17: Geschlechterverhältnis der Gesamtkohorte. Mit 3 zu 1 überwog der Anteil an männlichen Patienten

Das Alter der Patienten variierte von 21 bis 85 Jahren bei Erstdiagnose mit einem Altersmittelwert von 60 Jahren. Die Altersverteilung in der untersuchten Patientenkohorte war mit einer Standardabweichung von 10 Jahren normalverteilt.

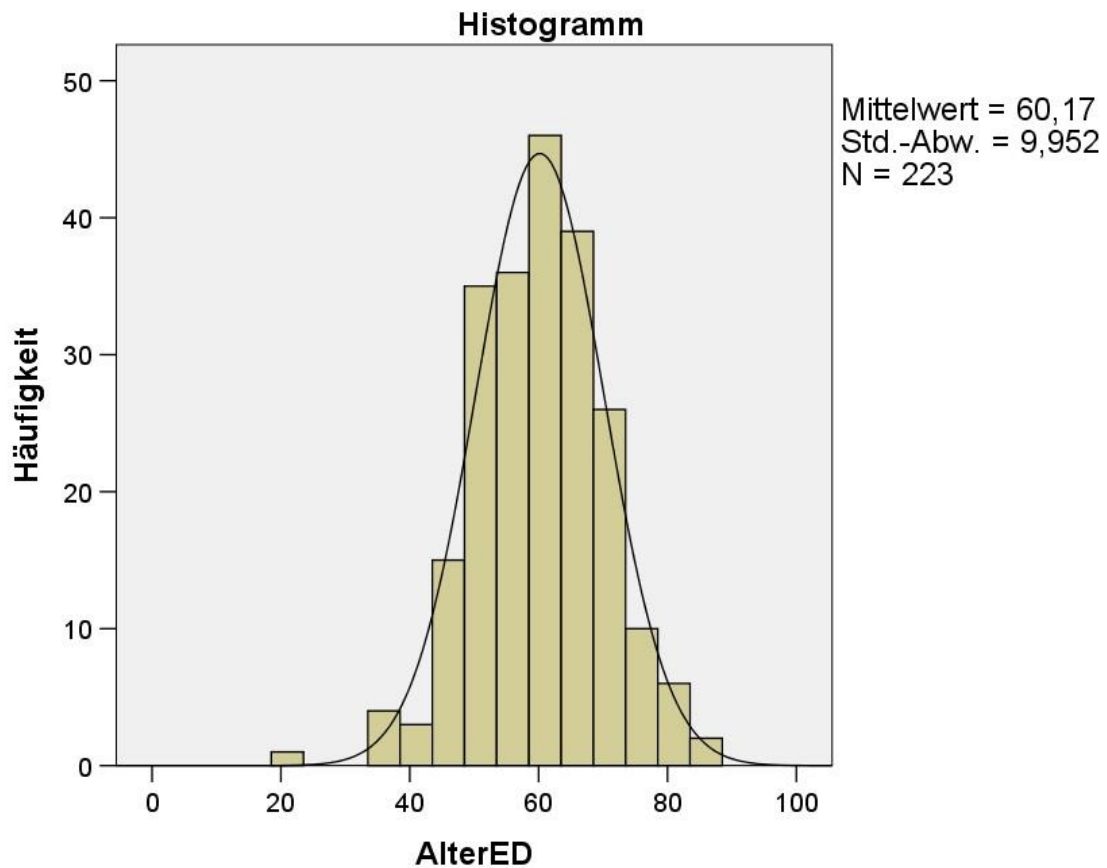


Abb. 18: Histogramm der Altersverteilung. In der untersuchten Kohorte handelte es sich um eine Normalverteilung mit dem Altersmittelwert von 60 Jahren

Männer erkrankten im Mittel mit 59,95 Jahren und damit etwas früher als Frauen, welche einen Altersmittelwert von 61,15 Jahren bei Erstdiagnose aufwiesen. Das Alter der Frauen hingegen unterlag größeren Schwankungen. Statistisch waren diese Unterschiede nicht signifikant (t-Test p-Wert 0,5).

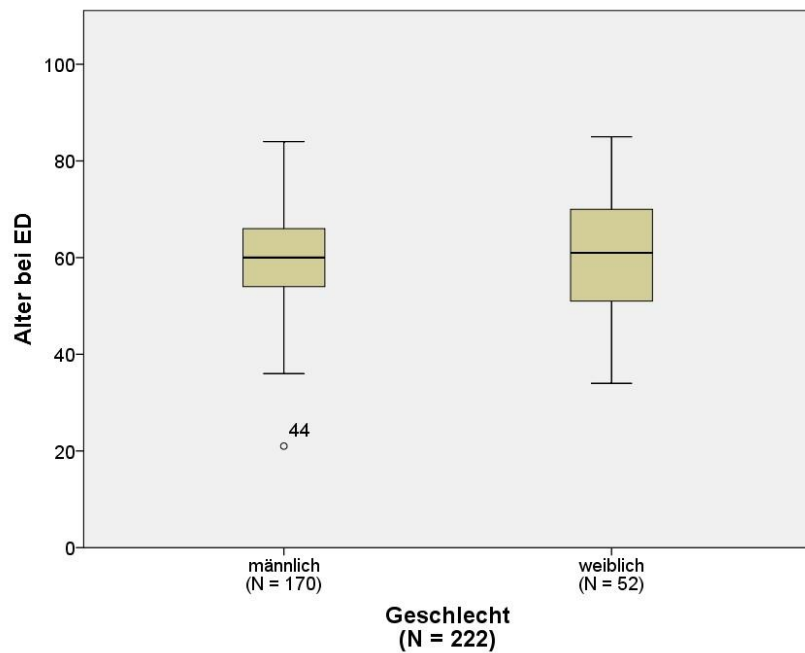


Abb. 19: Boxplot der Altersverteilung bei Erstdiagnose zwischen den Geschlechtern. Männer erkrankten im Schnitt früher, während das Alter der Frauen bei Erstdiagnose größeren Schwankungen unterlag

Das mittlere Sterbealter lag in der untersuchten Kohorte bei 66 Jahren der Frauen und 67 Jahren der Männer. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

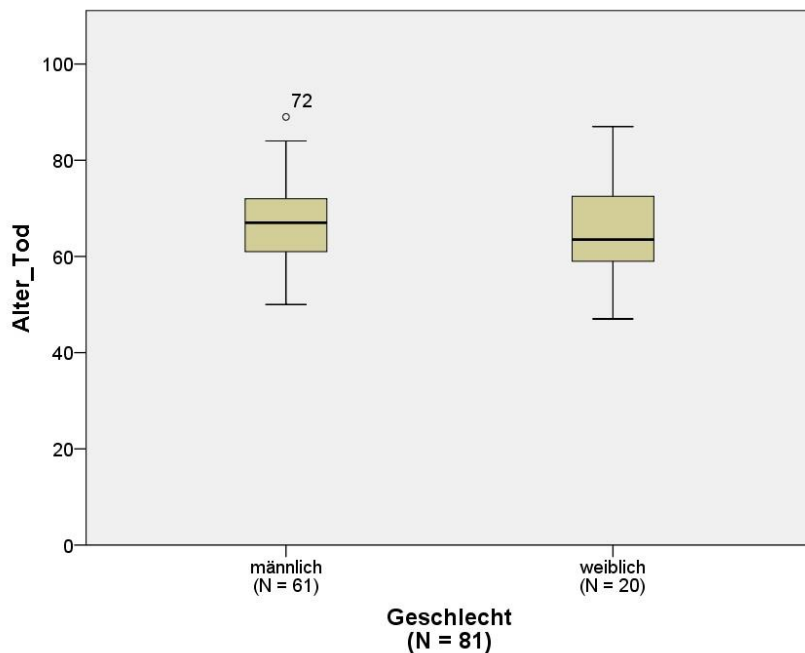


Abb. 20: Boxplot des Sterbealters zwischen den Geschlechtern. Das durchschnittliche Sterbealter der Frauen lag bei 66 Jahren, das der Männer bei 67 Jahren

3.1.2 Nikotin- und Alkoholkonsum

Von 118 Patienten war das Rauchverhalten unbekannt. 100 Patienten waren Raucher und 5 Patienten Nichtraucher.

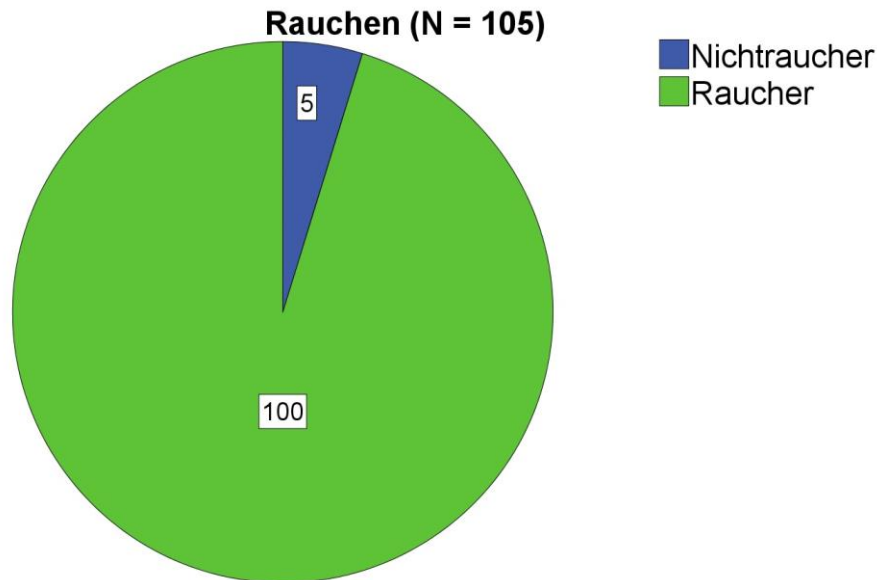


Abb. 21: Kreisdiagramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte. Unter den Patienten mit dokumentiertem Raucherstatus überwogen die Raucher

Von 100 Rauchern war bei 56 Patienten die Anzahl der Packungsjahre (= packyears) dokumentiert. Der Mittelwert der angegebenen Packungsjahre lag hierbei bei 49 Jahren allerdings mit einer großen Standardabweichung von 33 Packungsjahren. Das Minimum lag bei 0 Packungsjahren (Gelegenheitsraucher, Raucher unter einem Jahr und weniger als einem Päckchen pro Tag), das Maximum lag bei 160 Packungsjahren. Aufgetrennt nach Geschlecht gab es keinen signifikanten Unterschied im Rauchverhalten (p-Wert: 0,602).

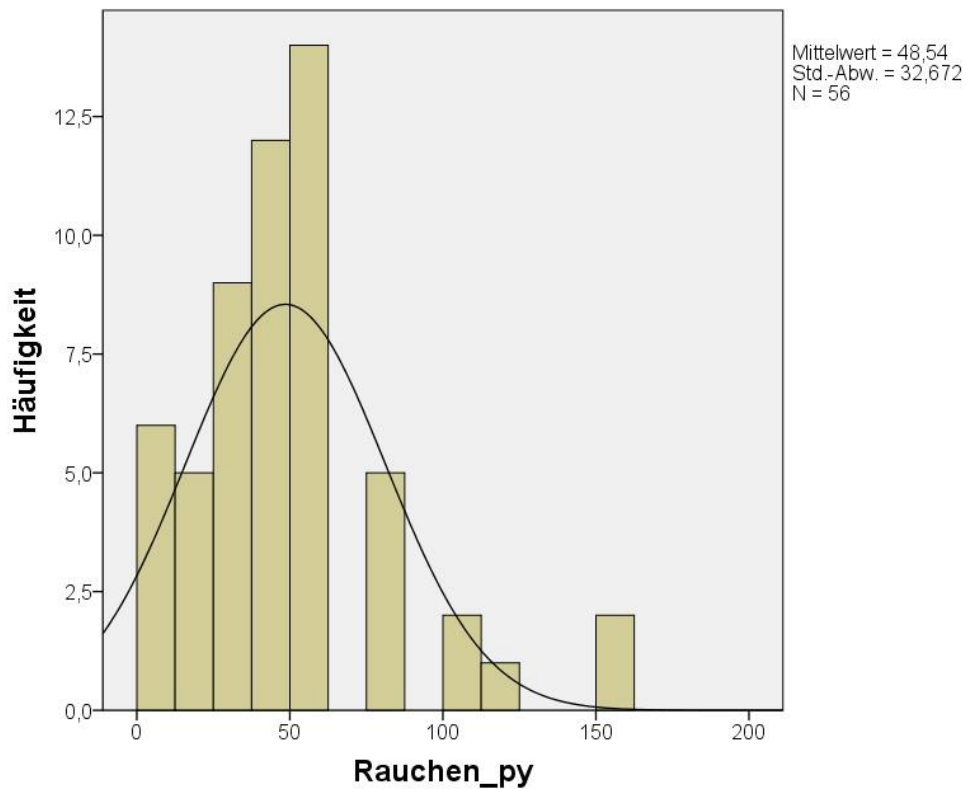


Abb. 22: Histogramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte. Der Mittelwert der dokumentierten Packungsjahre lag bei 49

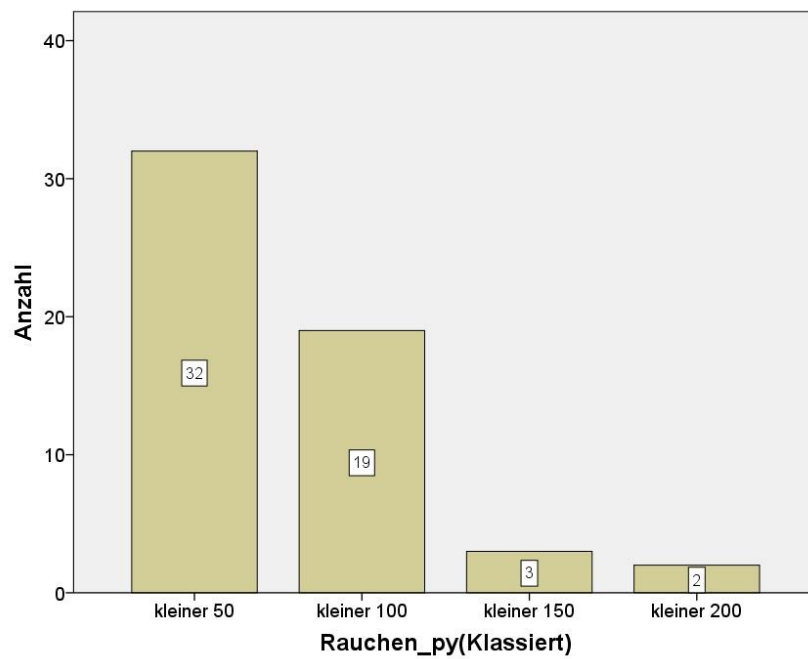


Abb. 23: Balkendiagramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte. Die Mehrheit der rauchenden Patienten rauchte weniger als 50 Packungsjahre

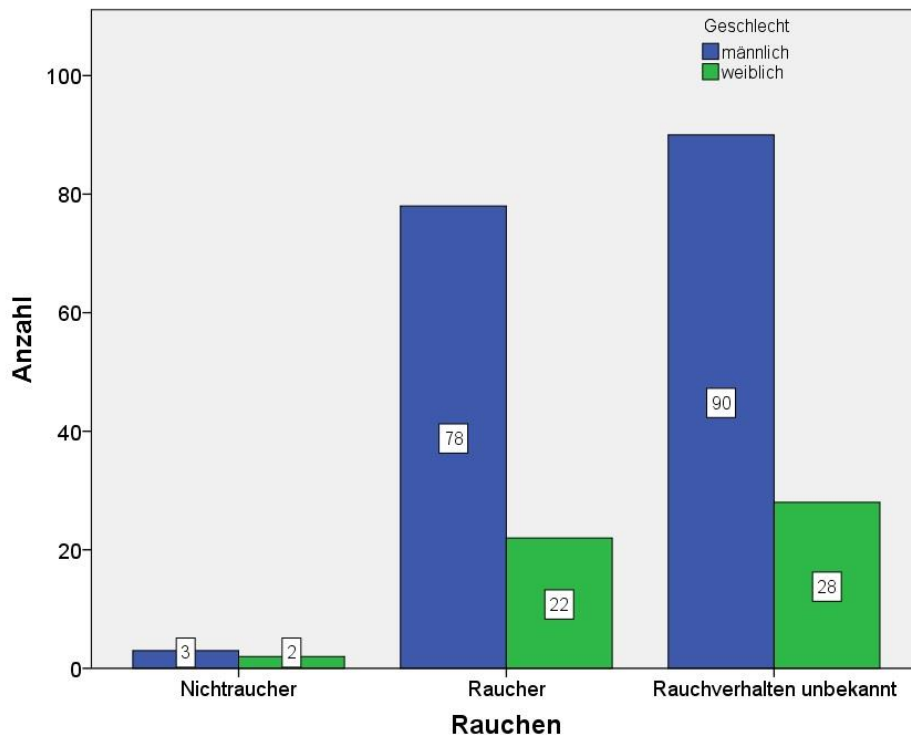


Abb. 24: Balkendiagramm des Rauchverhaltens aufgetrennt nach Geschlecht. Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied im Rauchverhalten

Von 223 Patienten konnte bei 59 Patienten das Alkoholverhalten aus den digitalen Patientenakten entnommen werden. Das Alkoholverhalten wurde in die folgenden drei Gruppen eingeteilt: „keinen Alkohol“, „gelegentlich Alkohol“ und „viel Alkohol beziehungsweise C₂H₅OH-Abusus“. Unter den 59 Patienten mit bekanntem Alkoholverhalten fanden sich 7 Patienten, die keinen Alkohol tranken, 6 Patienten tranken gelegentlich Alkohol und 46 Patienten tranken viel Alkohol oder litten unter einer Alkoholabhängigkeit. Zu bedenken ist, dass vermutlich insbesondere bei den Vieltrinkern das Alkoholverhalten dokumentiert wurde und sich unter den unbekanntem Fällen ein Großteil mit unauffälligem Alkoholverhalten (der gerade deshalb nicht dokumentiert worden ist) befinden könnte. Im Fisher's Test ergab sich kein signifikanter Unterschied im Alkoholverhalten zwischen den Geschlechtern (p-Wert 0,430).

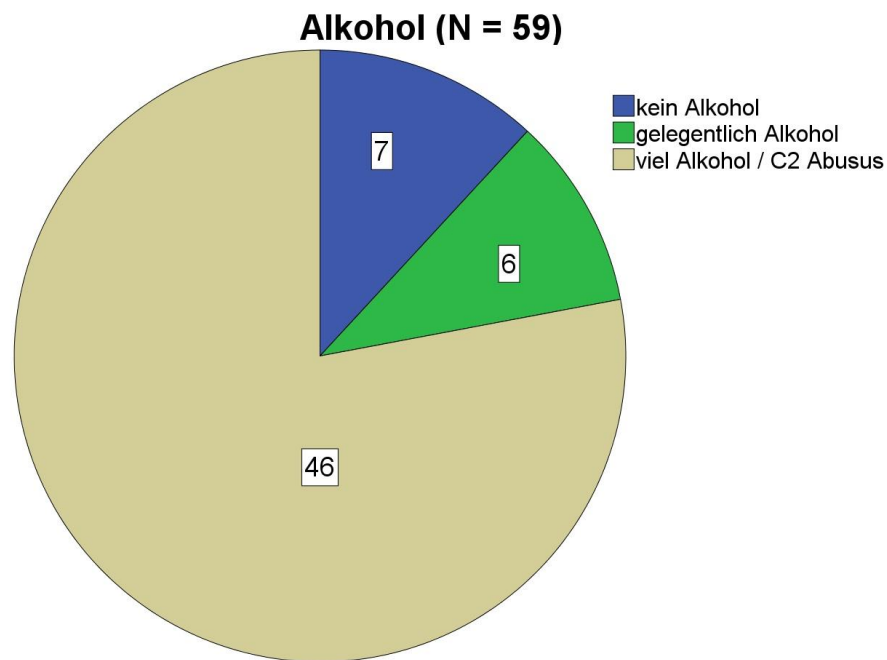


Abb. 25: Kreisdiagramm des Alkoholverhaltens. Der überwiegende Anteil der alkoholkonsumierenden Patienten trank viel Alkohol im Sinne eines C₂H₅OH-Abusus

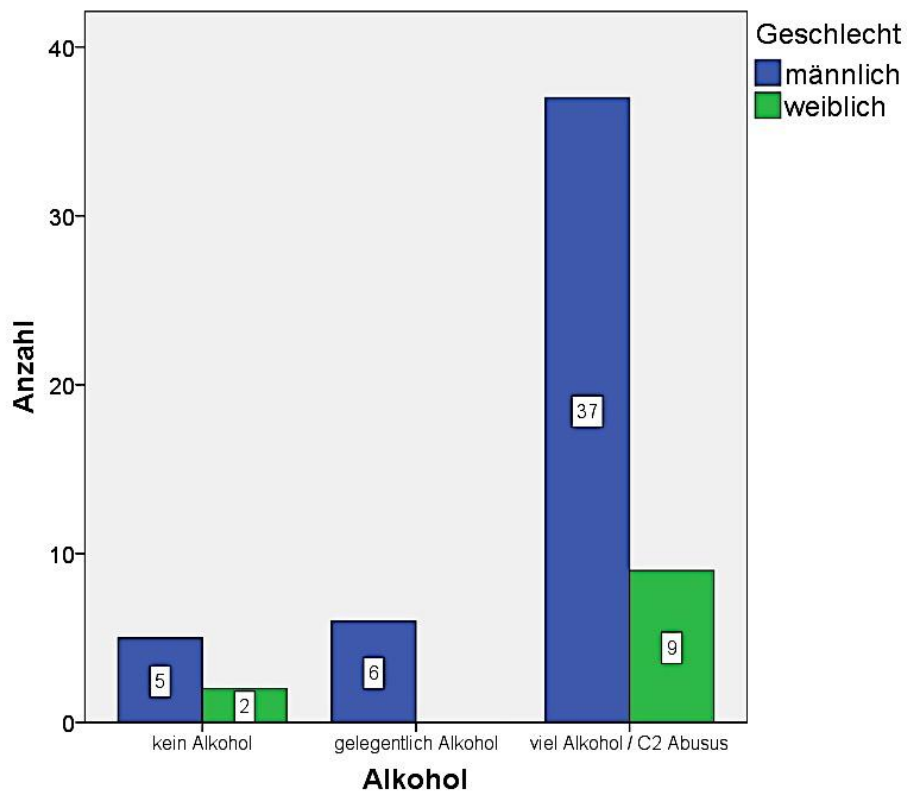


Abb. 26: Balkendiagramm des Alkoholverhaltens aufgetrennt nach Geschlecht. Zwischen den Geschlechtern gab es keinen signifikanten Unterschied im Alkoholverhalten

Unter den Rauchern gab es signifikant häufiger Vieltrinker im Vergleich zu den Nichtrauchern (p -Wert: 0,001). Ein großer Anteil der Patienten mit bekanntem Rauch- und Alkoholverhalten konsumierte sowohl Alkohol als auch Nikotin.

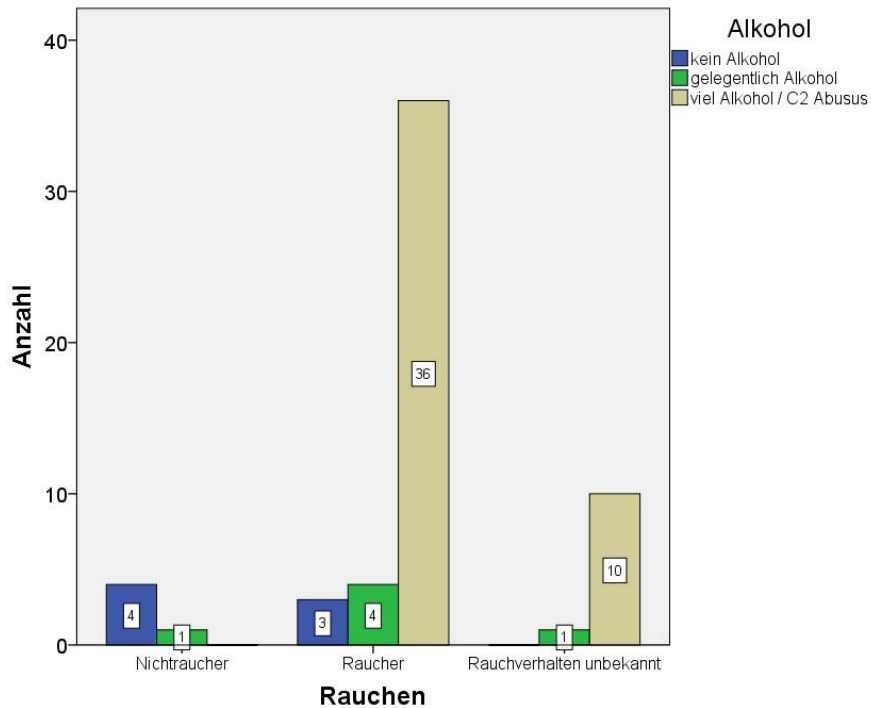


Abb. 27: Balkendiagramm des Alkoholverhaltens in Korrelation mit dem Rauchverhalten. Ein großer Anteil der Patienten konsumierte sowohl Alkohol als auch inhalativ Nikotin

3.1.3 Komorbiditäten

Zur Kodierung der Komorbiditäten verwendete ich nur die in der digitalen Patientenakte dokumentierten Diagnosen beziehungsweise deren Ausschluss. Wurde eine Erkrankung weder unter der Diagnoseliste geführt, noch deren Ausschluss dokumentiert, so wurde diese Diagnose mit fehlendem Wert kodiert. Dies brachte die Schwierigkeit mit sich, dass sehr viele fehlende Werte in der Datensammlung dokumentiert wurden und eine statistische Auswertung daher wenig aussagekräftig war. Unter Berücksichtigung dieser Argumentation waren in der untersuchten Patientenkohorte von 223 Fällen die häufigsten Komorbiditäten chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) (14,3 %), gefolgt von pulmonalen Zweitneoplasien (13,9 %) und Koronarer Herzkrankheit (KHK) (12,8 %). Von 220 erfassten Patienten hatten 60 Patienten eine Zweitneoplasie, darunter 48 Männer (28 %) und 12 Frauen (23 %). Die häufigste Zweitneoplasie war die pulmonale Neoplasie (31 Fälle, 14 %), gefolgt von einem Zweit-Kopf-Hals-Tumor (HNC)

(14 Fälle, 6 %). Außerdem waren 4 Prostatakarzinome, 2 hämatologische Neoplasien und ein gastrointestinaler Tumor vertreten. 8 Fälle ließen sich nicht den erstellten Kategorien zuordnen und wurden unter „andere“ zusammengefasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern oder dem Rauchverhalten und einer Komorbidität.

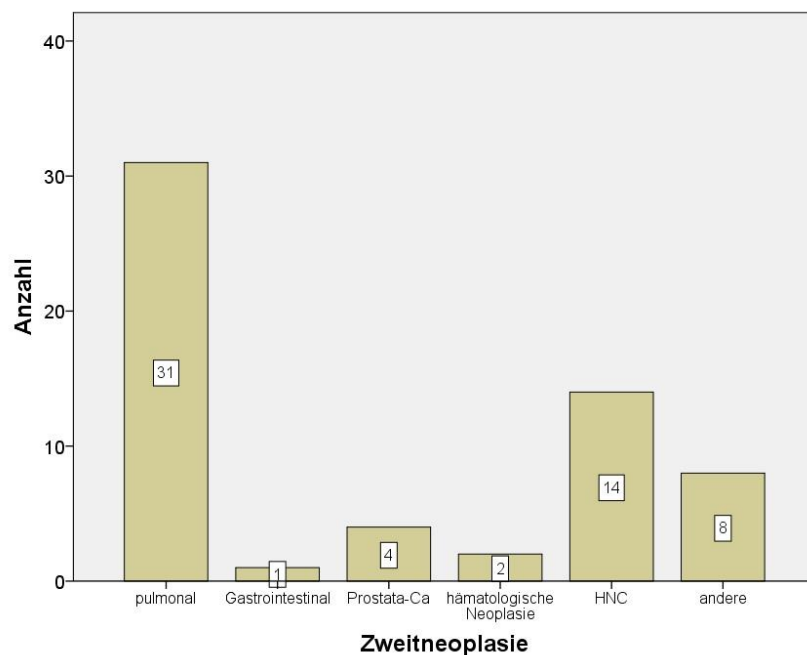


Abb. 28: Balkendiagramm der Zweitneoplasien. Unter den Zweitneoplasien waren am häufigsten die pulmonalen Neoplasien, gefolgt von HNC-Tumoren, vertreten

3.2 Krankheitscharakteristika

3.2.1 Primärlokalisationen

Da unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumore eine sehr heterogene Gruppe von Tumorentitäten zusammengefasst wird, soll zu Beginn der Betrachtung eine Subgruppierung erfolgen. Die Primärlokalisationen werden in dieser Arbeit wie folgt zusammengefasst: Das Mundhöhlenkarzinom umfasst den Mundboden, die orale Zunge, die Wange, die Mundhöhle selbst, den Gaumen und die Lippen. Das Oropharynxkarzinom umfasst Malignitäten im Oropharynx, einschließlich des Tonsillenkarzinoms. Larynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome werden nachfolgend in einer Gruppe zusammengefasst. Das Nasopharynxkarzinom, Parotiskarzinom und das CUP-Syndrom (Cancer of unknown Primary) bleiben als eigenständige Gruppen erhalten. Alle weiteren Karzinome, die sich nicht in einer der Gruppen einsortieren

lassen, werden unter „andere“ zusammengefasst. Betrachtet man die Gesamtkohorte, so unterteilen sich die Tumorentitäten nach den oben genannten Untergruppen folgendermaßen: Oropharynxkarzinome stellen mit einer Anzahl von 85 Patienten (38 %) die größte Gruppe dar. Gefolgt werden sie von Hypopharynx- und Larynxkarzinomen (N = 59, 27 %) sowie den Mundhöhlenkarzinomen (N = 35, 16 %). Auch das Nasopharynxkarzinom ist mit 31 Patientenfällen (14 %) häufig vertreten. Selten vertreten sind das Parotiskarzinom (N = 6, 3 %), das CUP-Syndrom (N = 3, 1 %) und die Gruppe der nicht einzuordnenden Tumore (N = 4, 2 %).

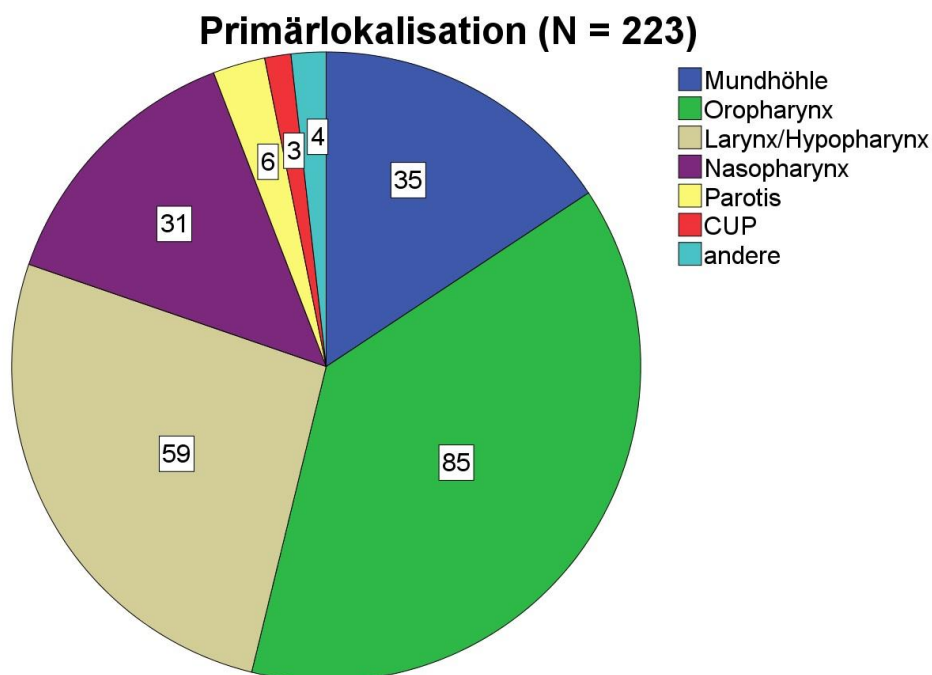


Abb. 29: Kreisdiagramm der Tumor-Primärlokalisierungen. Das Oropharynxkarzinom war mit 85 Fällen am häufigsten vertreten

3.2.2 Histologie

Von 223 Patienten hatten 194 (87 %) ein Plattenepithelkarzinom, 29 Patienten (13 %) wiesen eine andere Histologie auf. Mit Ausnahme der Parotiskarzinome (6 Fälle) ist damit das Plattenepithelkarzinom in allen Primärlokalisierungen die am häufigsten vertretene Histologie. Unter den Parotiskarzinomen ist das Plattenepithelkarzinom nur mit 33 % (N = 2) vertreten, andere Histologien sind mit 67 % (N = 4) häufiger. Unter den Nasopharynxkarzinomen ist das Plattenepithelkarzinom (N = 17, 55 %) gegenüber den anderen Histologien (N = 14, 45 %) nur geringfügig häufiger vertreten.

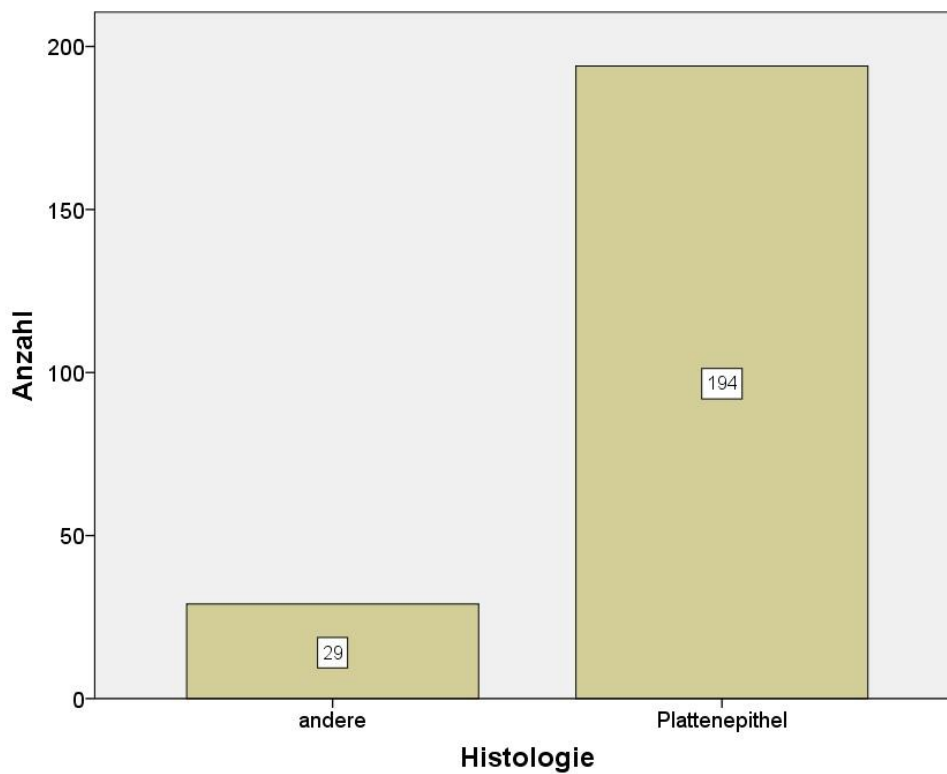


Abb. 30: Balkendiagramm der Histologien. Das Plattenepithelkarzinom war die häufigste Histologie

3.2.3 TNM-Stadien

Die T-Stadien waren in der untersuchten Patientenkohorte relativ homogen verteilt. Mit 69 Patienten (31 %) war das meistvertretene Tumor-Stadium der untersuchten Kohorte das T4-Stadium, gefolgt vom T2-Stadium (57 Patienten, 26 %) und dem T1-Stadium (N = 47, 21 %). Am seltensten war das T3-Stadium mit 42 Patienten (19 %) vertreten. Betrachtet man das T1,T2 zu T3,T4-Verhältnis, so überwogen die T3/4-Stadien mit 111 Patienten geringgradig den T1/2-Stadien mit 104 Patienten.

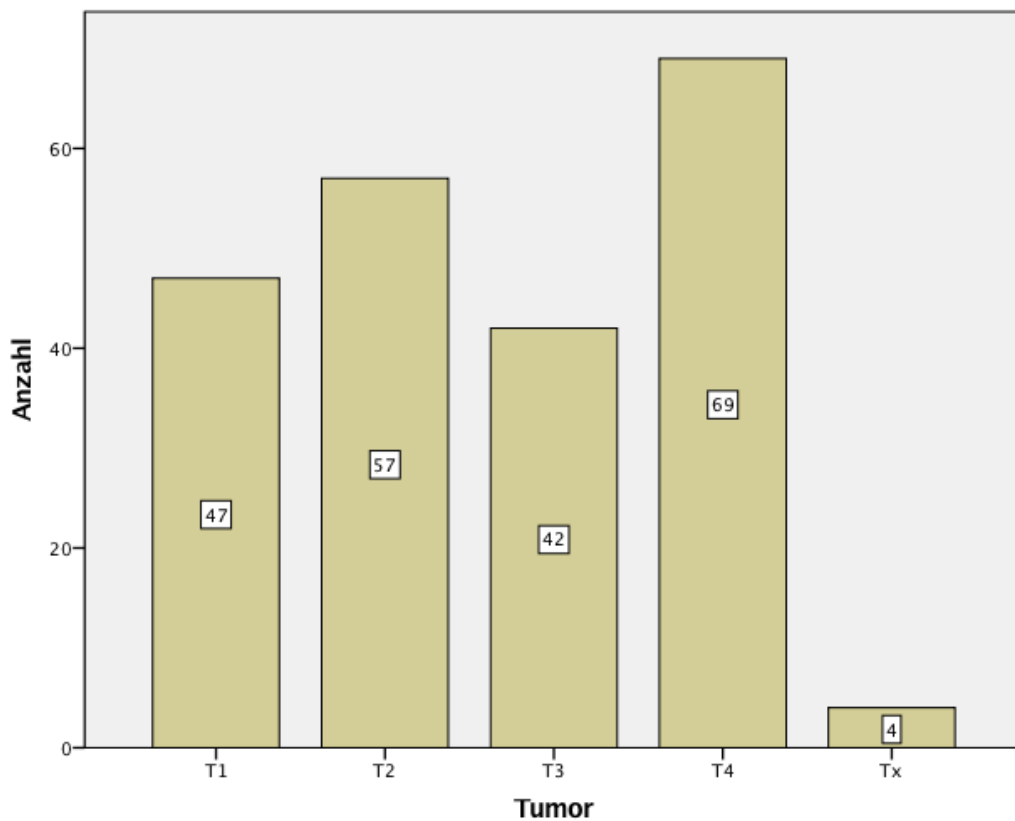


Abb. 31: Balkendiagramm der Tumorstadien. Die T-Stadien waren in der untersuchten Kohorte homogen verteilt

Der Nodalstatus war bei 221 von 223 Patienten dokumentiert. 67 Patienten (30 %) hatten keinen Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose. 154 hatten bei Erstdiagnose einen Lymphknotenbefall, wovon 33 Patienten (15 % der Gesamtkohorte) in das N1-Stadium, 109 Patienten (49 % der Gesamtkohorte) in das N2- Stadium und 11 Patienten (5 % der Gesamtkohorte) in das N3-Stadium fielen. Bei einem Patienten konnte keine Aussage zum Lymphknotenstatus getroffen werden (Nx). Bei zwei Patienten war kein N-Status dokumentiert und konnte rückwirkend nicht mehr ermittelt werden.

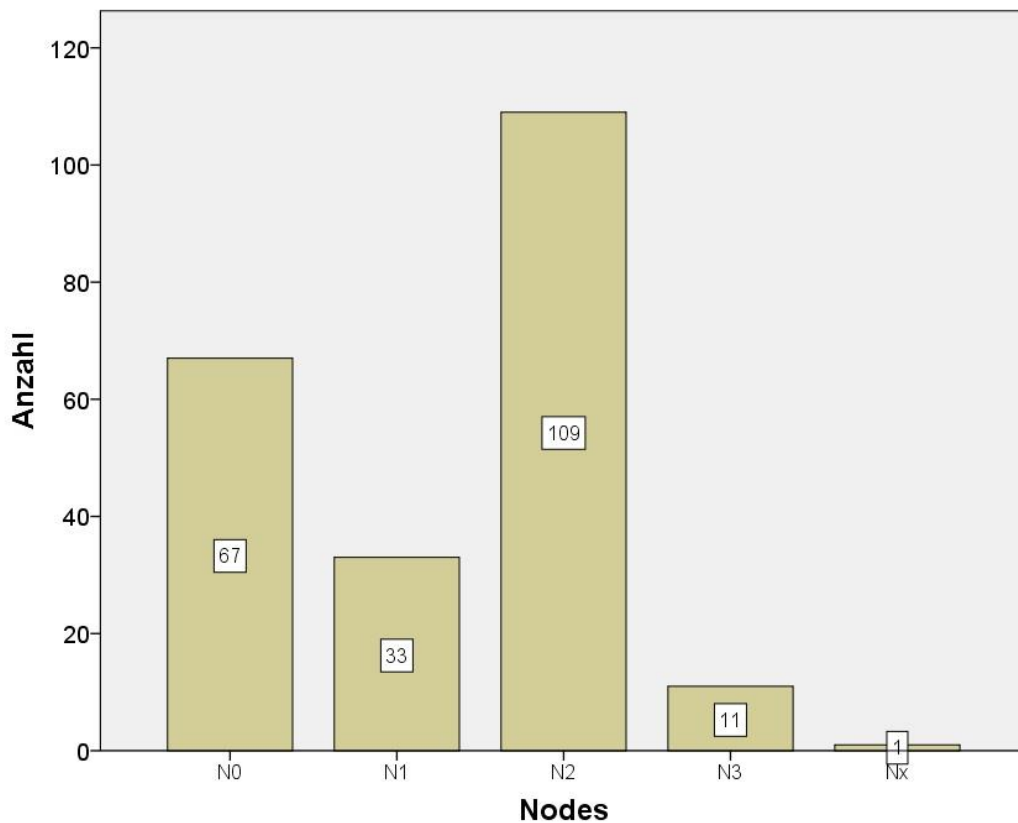


Abb. 32: Balkendiagramm der Nodalstadien. Das N2-Stadium war am häufigsten vertreten

Bei 220 Patienten war der Fernmetastasenstatus dokumentiert. Hiervon hatte die große Mehrzahl von 200 Patienten keine Fernmetastasen und wurde somit dem M0-Stadium zugeordnet. 17 Patienten hatten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen (M1), diese Patienten hatten zum Großteil Oropharynxkarzinome (8 Patienten, 9 % aller Oropharynxkarzinom-Patienten), Larynx-/Hypopharynxkarzinome (4 Patienten, 7 % aller Larynx-/Hypopharynx-Patienten) oder Nasopharynxkarzinome (2 Patienten, 7 % aller Nasopharynx-Patienten).

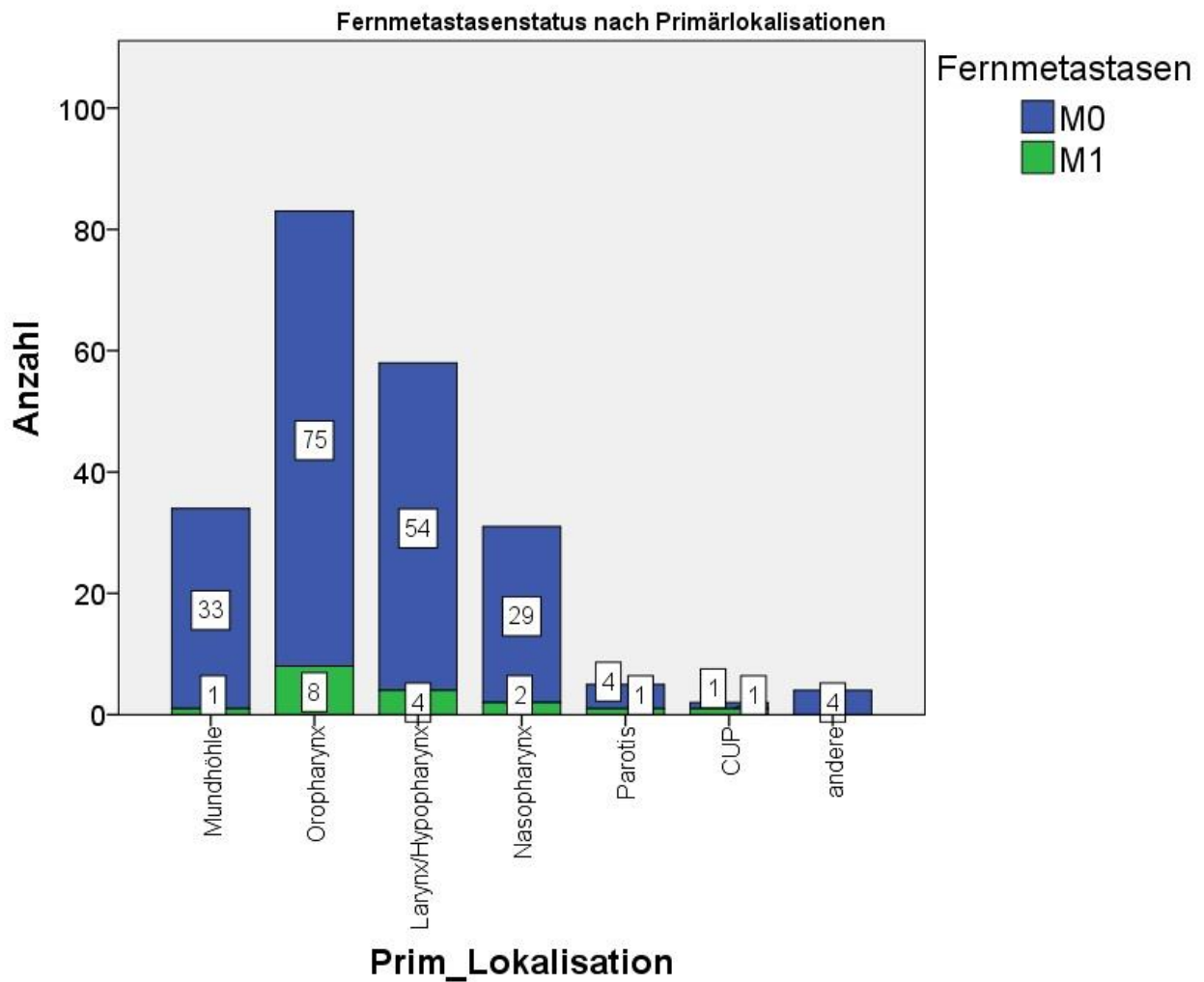


Abb. 33: Balkendiagramm der Fernmetastasen unterteilt nach Tumor-Primärlokalisierung. Fernmetastasen bei Diagnosestellung waren am häufigsten unter den Oropharynxkarzinomen vertreten

3.2.4 Grading

Histopathologisch wurde bei dem überwiegenden Anteil der Patienten ein mäßig differenziertes Gewebe, im Sinne eines G2 nachgewiesen (N = 107, 48 %). In 74 Fällen (33 %) wurde ein schlecht bzw. niedrig differenziertes Gewebe (G3) gefunden. G1 (gut differenziert, 5 Fälle, 2 %) und G4 (anaplastisch, 17 Fälle, 8 %) waren seltener. Insbesondere beim Nasopharynxkarzinom wurde häufig (N = 13, 42 % der Nasopharynxkarzinom-Patienten) ein anaplastisches Gewebe nachgewiesen.

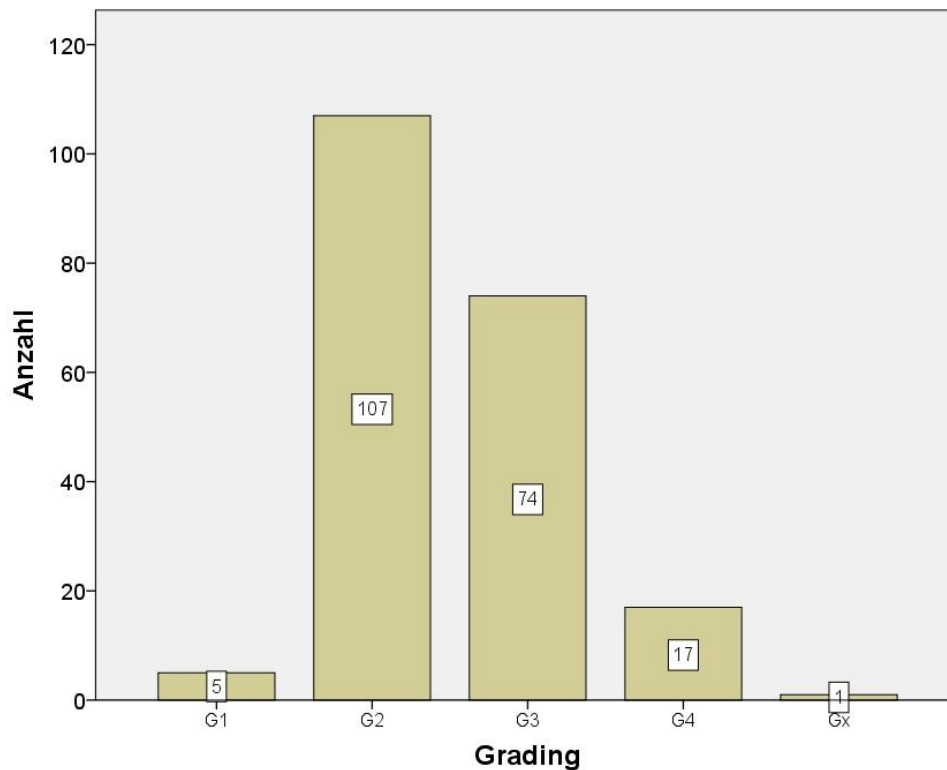


Abb. 34: Balkendiagramm des Gradings. Histopathologisch am häufigsten wurde ein mäßig differenziertes Gewebe (G2) nachgewiesen

3.2.5 UICC-Stadien und klinische Gruppen

Die Mehrheit von 144 Patienten (65 %) wurde bei Erstdiagnose dem UICC-Stadium IV zugeordnet. Weitere 35 Patienten (16 %) wurden dem UICC-Stadium III zugeordnet. 23 Patienten (10 %) wurden dem UICC-Stadium I zugeordnet und 16 Patienten (7 %) dem UICC-Stadium II. Anhand der beschriebenen Einteilung in klinische Stadien (siehe Einleitung) ergaben sich daraus 39 Fälle, welche der klinischen Gruppe 1 zugeteilt wurden (18 %). 110 Fälle entsprachen der klinischen Gruppe 2 (49 %), 48 Fälle wurden Gruppe 3 zugeordnet (22 %) und 17 Patienten entsprachen klinisch der Gruppe 4 (8 %). 9 Fälle konnten aufgrund fehlender Informationen keiner klinischen Gruppe zugeteilt werden.

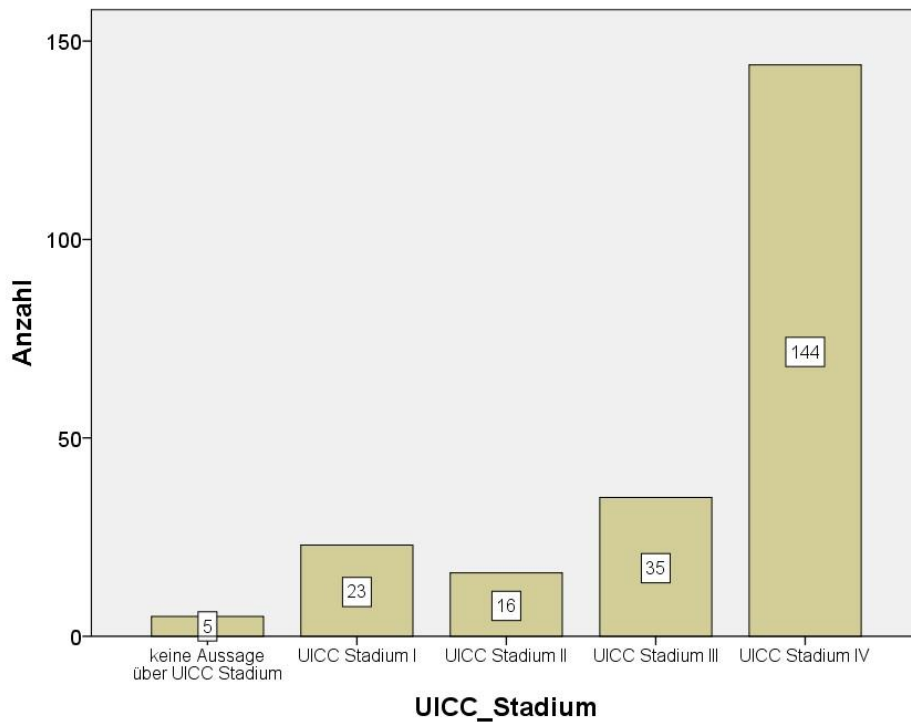


Abb. 35: Balkendiagramm der UICC-Stadien. Stadium IV war am häufigsten vertreten

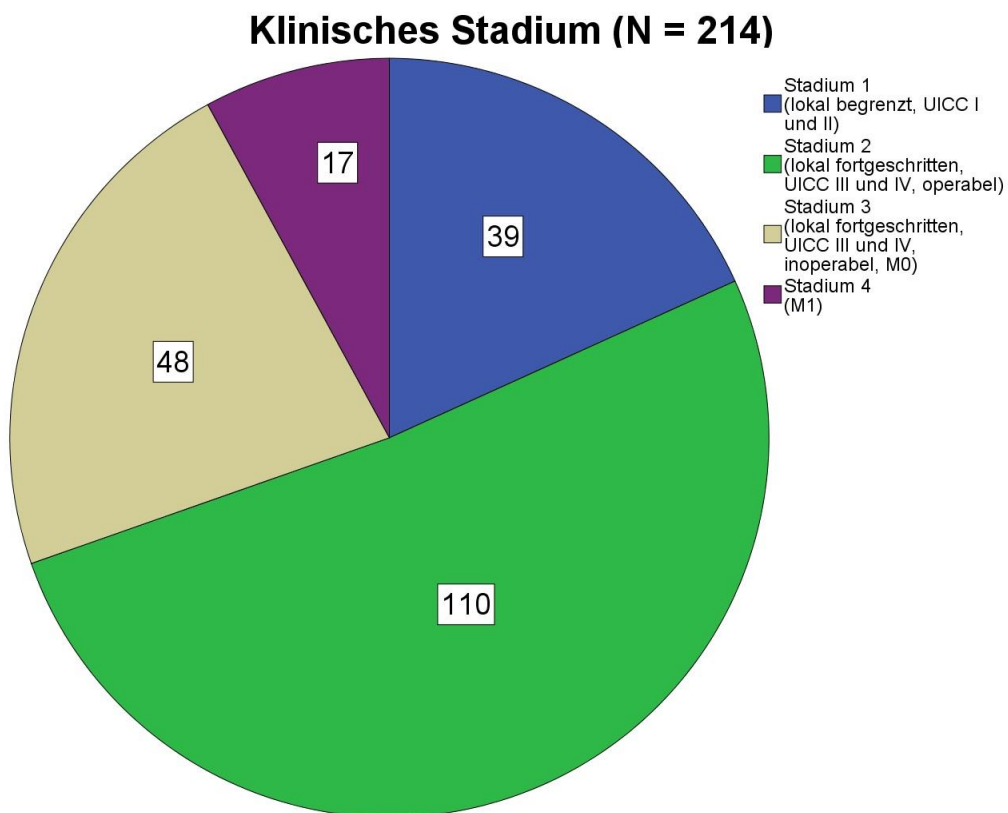


Abb. 36: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen. Gruppe 2 war am häufigsten vertreten

3.2.6 Extrakapsuläres Lymphknotenwachstum (ece-Status)

Von 153 Patienten mit Lymphknotenbefall waren 35 (46 %) ece-negativ und 42 (55 %) ece-positiv. Bei den übrigen Patienten waren keine Angaben zum ece-Status in der elektronischen Akte oder im Pathologiebefund vorhanden. Unter den Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (N = 11, 69 %) und mit Larynx-/Hypopharynxkarzinomen (N = 11, 55 %) überwogen die Positivbefunde.

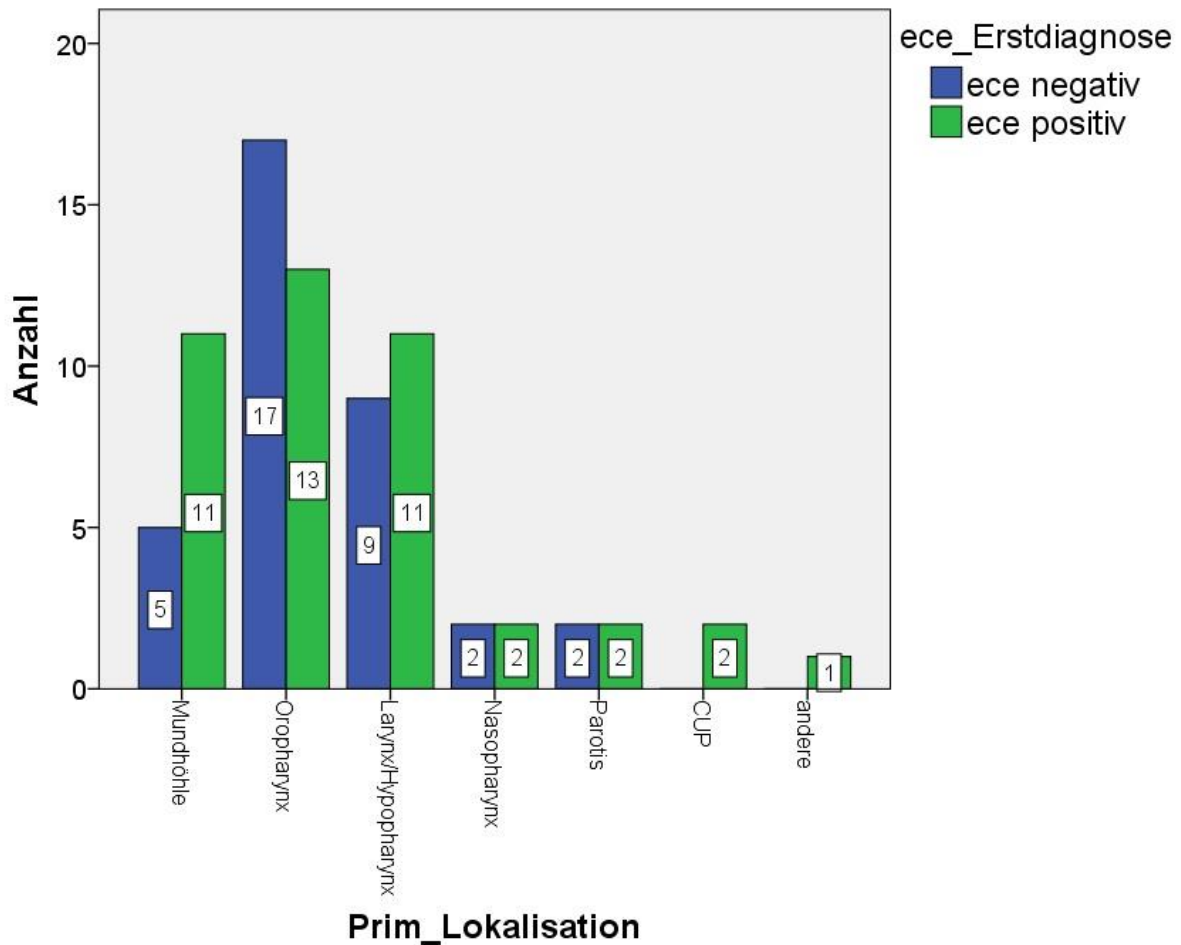


Abb. 37: Balkendiagramm des extrakapsulären Lymphknotenwachstums aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisation. Unter den Mundhöhlen- und Larynx-/Hypopharynxkarzinomen überwogen die Positivbefunde

3.2.7 Hochrisikopatienten

Als Hochrisikopatienten wurden solche Patienten bezeichnet, welche entweder ein extrakapsuläres Tumorwachstum (ece+) aufwiesen oder postoperativ positive Resektionsränder (R1) zeigten. In unserer Patientenkohorte konnten wir die Parameter

von 79 Patienten eruierten, davon waren 57 Patienten der Hochrisikogruppe zuzuordnen, wovon 6 Patienten sogar beide Parameter aufwiesen (ece+ und R1).

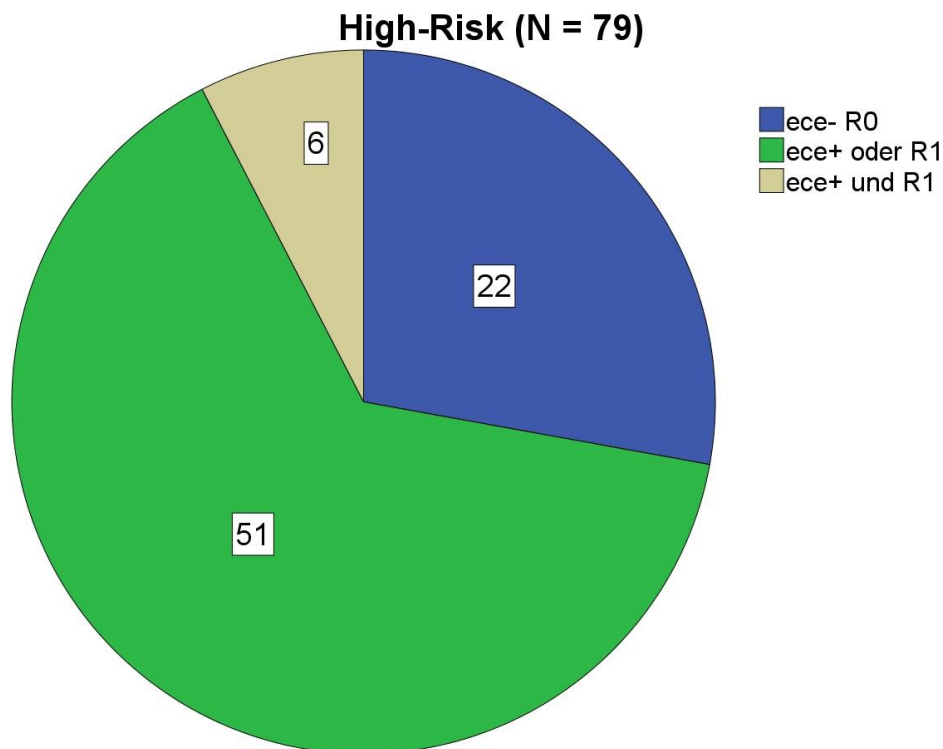


Abb. 38: Kreisdiagramm des ece-Status und des R-Status. Von 79 Patienten konnten die Parameter recherchiert werden

3.2.8 HPV-Status der Oropharynxkarzinome

Der HPV-Status hat bei den Oropharynxkarzinomen eine besondere Relevanz, daher wird er ausschließlich in Bezug auf das Oropharynxkarzinom betrachtet. Von 85 Patienten mit Oropharynxkarzinom, konnte bei 64 Patienten der HPV-Status bestimmt werden. Von einigen wenigen Patienten war das Material so schlecht, dass die PCR zur Qualitätskontrolle keine DNA amplifizieren konnte. Diese Fälle wurden als fehlend kodiert. Von weiteren Fällen lag kein Material vor, beispielsweise, wenn diese in anderen Krankenhäusern primär diagnostiziert wurden. Von den 64 Patienten, bei denen ich einen HPV-Status bestimmen konnte, waren 40 Patienten HPV-negativ (62,5 %) und 24 HPV-positiv (37,5 %). In 22 Fällen ließen sich HPV-Typen nachweisen. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen (19 Patienten, 86 %) um HPV-Typ 16. In einem Fall wurde HPV-Typ 6, und in 2 Fällen eine Koinfektion von HPV6 und HPV16 nachgewiesen.

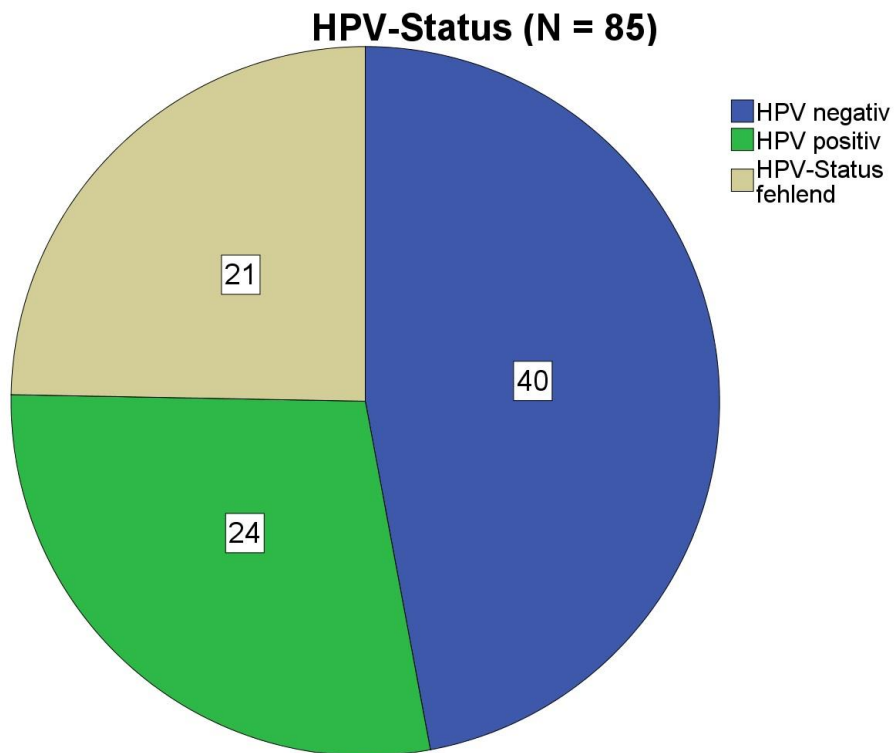


Abb. 39: Kreisdiagramm des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinom-Patienten

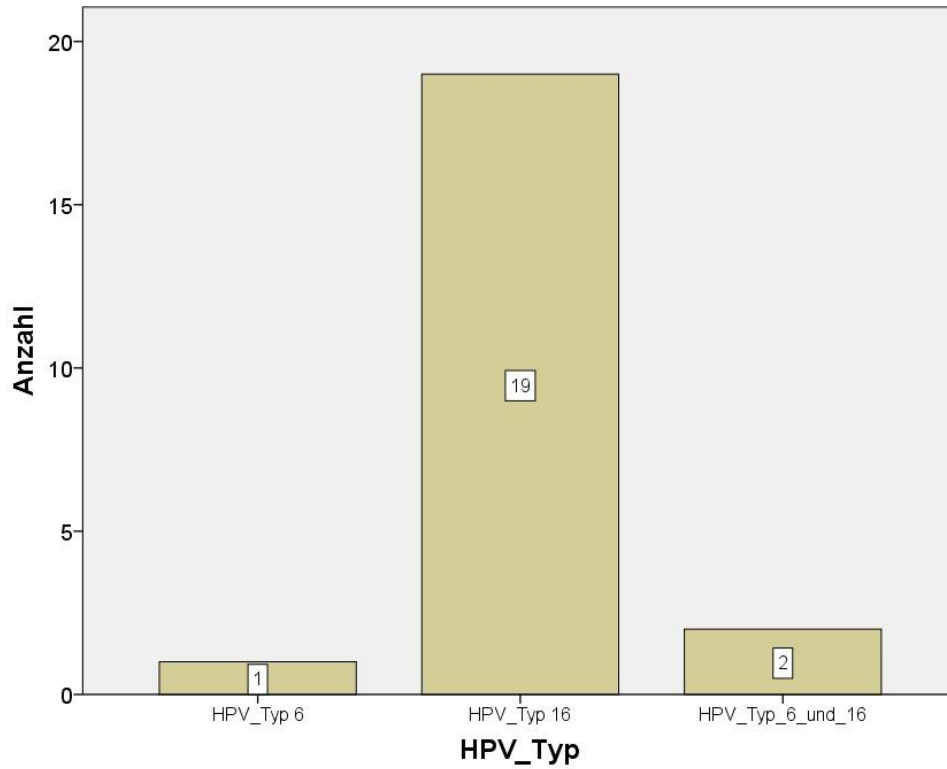


Abb. 40: Balkendiagramm der HPV-Typen unter den Oropharynxkarzinom-Patienten. HPV-Typ 16 war der häufigste nachgewiesene HPV-Typ

3.3 Therapiewahl

3.3.1 Therapien aufgetrennt nach Stadieneinteilung

Die individuelle Therapiewahl ist stets von multiplen Faktoren abhängig, hierbei sind nicht nur Patienten- und Tumorcharakteristika entscheidend, sondern auch der Patientenwille. In der untenstehenden Tabelle sind die fünf wichtigsten Erstlinientherapien, aufgetrennt nach Stadieneinteilung, zusammengefasst. Die Fließdiagramme zu Beginn jeden Abschnitts sollen einen Überblick darüber geben, welche Therapie die jeweilige Patientensubgruppe erhielt. Zunächst wurde die jeweilige Patientensubgruppe anhand von Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, UICC-Stadium und klinischer Gruppe sowie der Primärlokalisierung des Tumors charakterisiert. Anschließend wurde die Therapie hinsichtlich Substanzen und Dosen näher betrachtet.

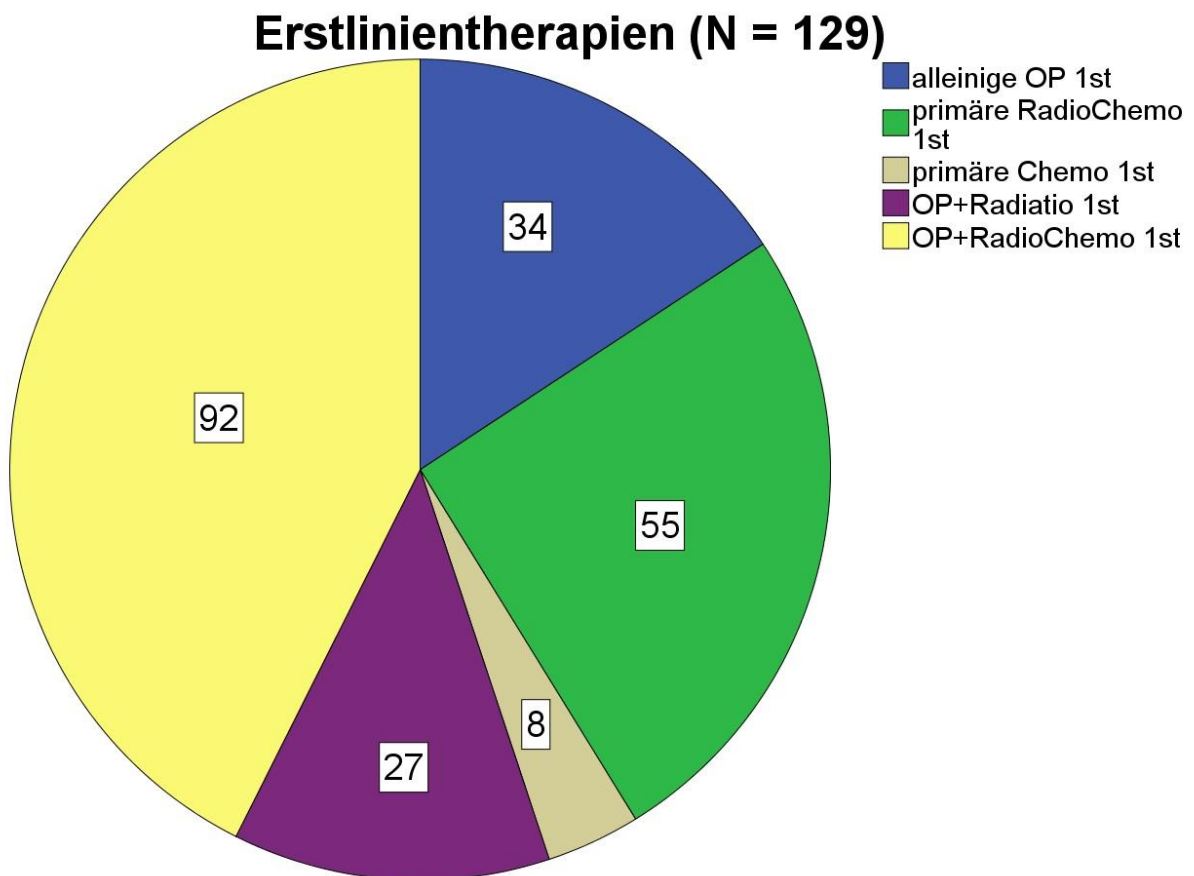


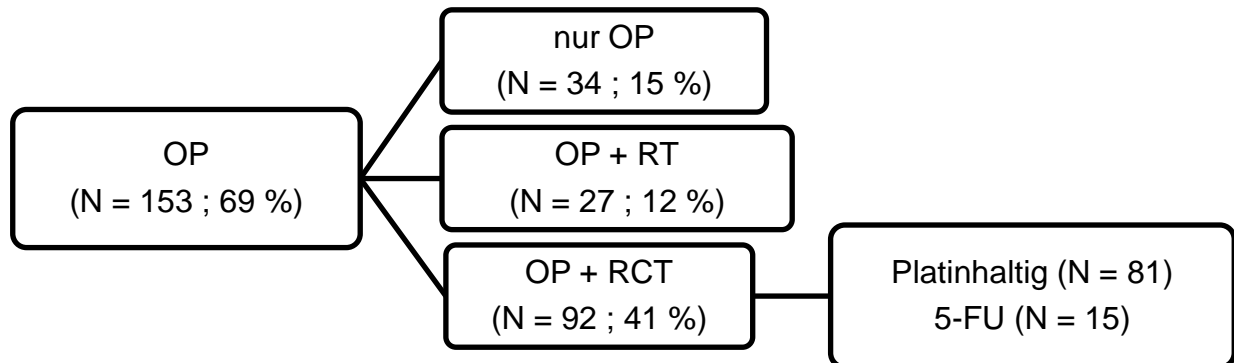
Abb. 41: Kreisdiagramm der angewendeten Erstlinientherapien. Die meisten Patienten wurden mittels OP und adjuvanter Radiochemotherapie behandelt

Tab. 9: Übersicht der Erstlinientherapie aufgetrennt nach Stadieneinteilung

Erstlinientherapie		primäre OP (N = 34)	OP + Radiochemo (N = 92)	OP + Radiatio (N = 27)	primäre Chemo (N = 8)	primäre Radiochemo (N = 55)
UICC-Stadium	x	1	1	1	2	0
	I	14	3	4	0	1
	II	7	4	2	0	3
	III	5	12	8	0	9
	IV	7	72	12	6	42
Fernmetastasen	M0	33	85	25	3	49
	M1	0	5	0	5	5
	Mx	0	1	1	0	1
klinische Gruppe	1	21	7	6	0	4
	2	12	78	20	0	0
	3	0	0	0	2	45
	4	0	5	0	5	5

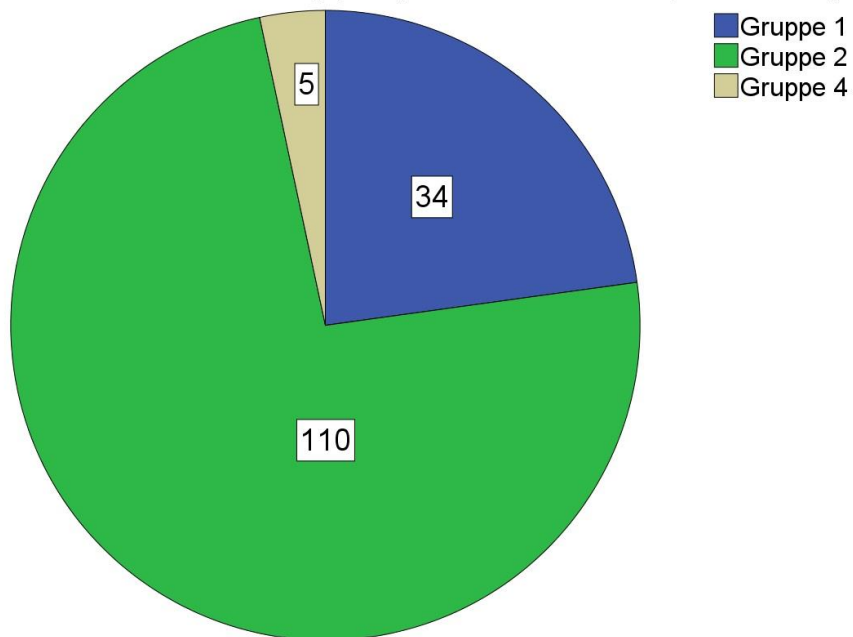
3.3.2 Erstlinientherapien

3.3.2.1 Resektion

**Abb. 42:** Fließdiagramm der adjuvanten Therapien aller in Erstlinie operierten Patienten

Tab. 10: Charakteristika aller in Erstlinie operierten Patienten

Charakteristika aller in Erstlinie operierten Patienten (N = 153)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	120	
	weiblich	33	
Alter bei ED			60
UICC-Stadium	keine Aussage	3	
	Stadium I	21	
	Stadium II	13	
	Stadium III	25	
	Stadium IV	91	
klinische Gruppe	Gruppe 1	34	
	Gruppe 2	110	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	5	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	30	
	Oropharynx	61	
	Larynx/Hypopharynx	43	
	Nasopharynx	8	
	Parotis	6	
	CUP	2	
	andere	3	

Klinische Gruppe (OP in Erstlinie, N = 149)**Abb. 43:** Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der in Erstlinie operierten Patienten. Die meisten Patienten gehörten der klinischen Gruppe 2 an

Von 223 Patienten wurden 153 (68 %) Patienten in der Erstlinie operiert. Darunter waren 120 (78 %) männliche und 33 (22 %) weibliche Patienten. Die Altersverteilung reichte von 34 bis 83 Jahren. Die Tumorstadien sind weitestgehend homogen verteilt. Das T1/2 zu T3/4 Verhältnis beträgt 60 zu 40. Die Lymphknotenstadien waren zum größten Teil dem N2-Stadium zuzuordnen, gefolgt von N0-Stadien. Das N0/N1 zu N2/N3-Verhältnis war somit nahezu 1 zu 1 (76 zu 74 Patienten). Unter 153 in Erstlinie operierten Patienten hatte die große Mehrheit mit 143 Patienten (96 %) keine Fernmetastasen. Das häufigste Grading war ein G2- (mäßig differenziert) oder G3- (niedrig differenziert) Tumor. Die häufigsten Primärlokalisationen waren das Oropharynxkarzinom (40 %), gefolgt von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen (28 %) sowie Mundhöhlenkarzinomen (20 %).

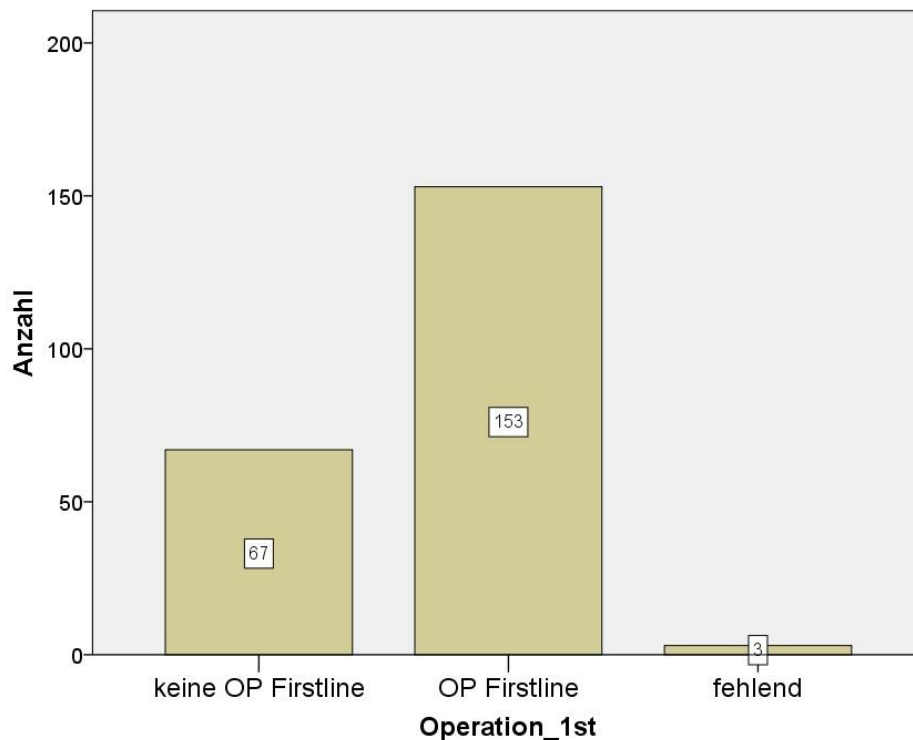


Abb. 44: Balkendiagramm über die Häufigkeit der operativen Therapie in Erstlinie

Von 153 operierten Patienten bekamen 120 Patienten (78 %) eine Neck-Dissektion, bei 26 Patienten (17 %) wurde auf eine Neck-Dissektion verzichtet und bei 7 Patienten fehlte die Dokumentation, ob sie einer Neck-Dissektion unterzogen wurden.

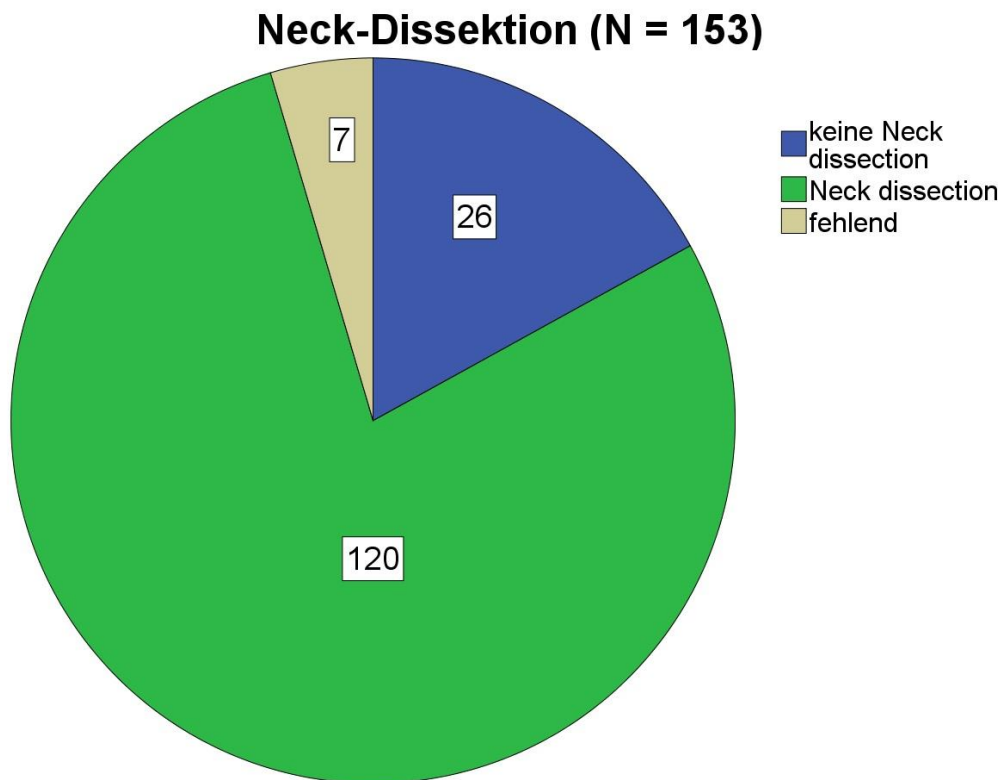


Abb. 45: Kreisdiagramm über die Häufigkeit der Neck-Dissektion bei in Erstlinie operierten Patienten. 78 % der operierten Patienten wurde einer Neck-Dissektion unterzogen

3.3.2.1.1 Primäre Resektion

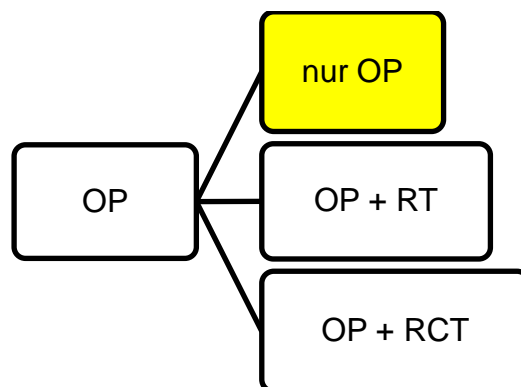
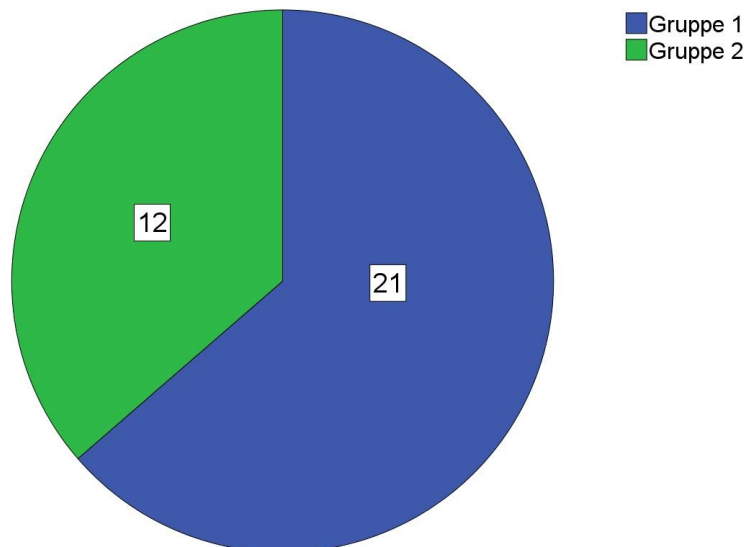


Abb. 46: Fließdiagramm der Erstlinientherapien der primär operierten Patienten

Tab. 11: Charakteristika der primär operierten Patienten

Charakteristika der primär operierten Patienten (N = 34)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	23	
	weiblich	11	
Alter bei ED			62
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	1	
	UICC-Stadium I	14	
	UICC-Stadium II	7	
	UICC-Stadium III	5	
	UICC-Stadium IV	7	
klinische Gruppe	Gruppe 1	21	
	Gruppe 2	12	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	0	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	10	
	Oropharynx	14	
	Larynx/Hypopharynx	7	
	Nasopharynx	1	
	Parotis	1	
	CUP	0	
	andere	1	

Klinische Gruppe (ausschließlich OP in Erstlinie, N = 36)**Abb. 47:** Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der primär operierten Patienten. Es waren ausschließlich Patienten der klinischen Gruppe 1 und 2 in dieser Subgruppe vertreten

34 Patienten (15 %) wurden ausschließlich operativ behandelt, darunter waren 23 männliche und 11 weibliche Patienten, welche im Mittel 62 Jahre alt waren. Die klinischen Gruppen beschränkten sich ausschließlich auf die Gruppen 1 und 2, wobei die klinische Gruppe 1 häufiger vertreten war. Die T1/2-Tumore überwogen in dieser Gruppe deutlich den T3/4-Tumoren. Die überwiegende Anzahl der Patienten hatte keine befallenen Lymphknoten. 8 Patienten hatten einen Lymphknotenbefall, 5 davon im Sinne eines N2-Stadiums. Alle Patienten waren frei von Fernmetastasen. Die überwiegende Anzahl der Patienten hatte einen mäßig differenzierten Tumor (G2, 16 Fälle), gefolgt von schlecht differenzierten Tumoren (G3, 10 Fälle). Das häufigste UICC-Stadium war mit 12 Fällen UICC I. Insgesamt überwogen die UICC-Stadien I und II den Stadien III und IV. Die häufigsten Primärlokalisationen waren Oropharynxkarzinome (14 Fälle), Mundhöhlenkarzinome (10 Fälle) und Larynx-/Hypopharynxkarzinome (7 Fälle). 3 Patienten dieser Subgruppe hatten kein Plattenepithelkarzinom. Von 14 Oropharynxkarzinom-Patienten konnte bei 12 Patienten der HPV-Status bestimmt werden. 11 davon waren HPV-negativ und 1 Patient war HPV-positiv.

3.3.2.1.2 OP mit adjuvanter Bestrahlung

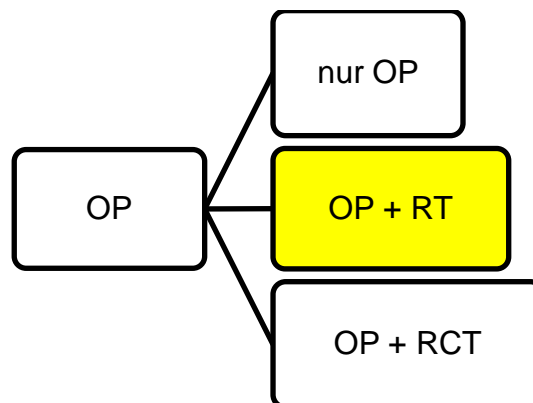


Abb. 48: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: Operation mit adjuvanter Bestrahlung

Tab. 12: Charakteristika der Patienten welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden

Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden. (N = 27)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	25	
	weiblich	2	
Alter bei ED			60
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	1	
	UICC-Stadium I	4	
	UICC-Stadium II	2	
	UICC-Stadium III	8	
	UICC-Stadium IV	12	
klinische Gruppe	Gruppe 1	6	
	Gruppe 2	20	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	0	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	6	
	Oropharynx	9	
	Larynx/Hypopharynx	8	
	Nasopharynx	2	
	Parotis	1	
	CUP	1	
	andere	0	

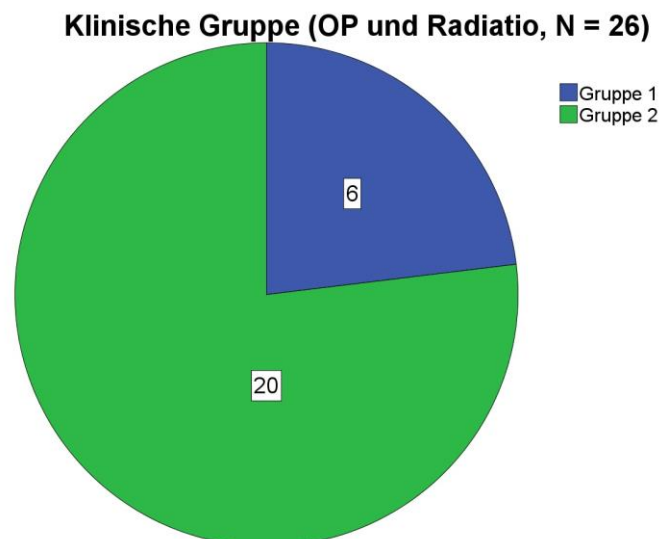


Abb. 49: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden. Alle Patienten fielen unter die klinischen Gruppen 1 und 2

Unter 153 operierten Patienten befanden sich 119 Patienten welche adjuvant bestrahlt wurden. In 27 Fällen war die Bestrahlung die alleinige adjuvante Therapie, darunter befanden sich 25 Männer und 2 Frauen. Die Kumulativdosis der Strahlentherapie betrug bei 2 Patienten ca. 50 Gy und bei 8 Patienten ca. 60 Gy. Bei 17 Patienten konnte die Kumulativdosis nicht mehr nachvollzogen werden. Alle Patienten, welche operiert und adjuvant bestrahlt wurden, gehörten den klinischen Gruppen 1 und 2 an, wobei in dieser Kohorte die klinische Gruppe 2, mit ca. 3 zu 1, überwog. Das T1/2- zu T3/4-Verhältnis betrug ungefähr 60 zu 40. 15 Patienten wiesen befallene Lymphknoten auf (5 Fälle mit einem N1- und 10 Fälle mit einem N2-Stadium). Keiner der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen. Die überwiegende Anzahl, mit 13 Fällen, hatte einen mäßig differenzierten Tumor (G2). Das häufigste UICC-Stadium war das Stadium IV (12 Fälle), 8 Patienten wurden dem Stadium III zugeordnet. Das Plattenepithelkarzinom überwog deutlich den anderen Histologien (25 zu 2). Die häufigsten Primärlokalisationen waren Oropharynxkarzinome (9 Fälle), Larynx-/Hypopharynxkarzinome (8 Fälle) und Mundhöhlenkarzinome (6 Fälle).

3.3.2.1.3 OP mit adjuvanter Radiochemotherapie

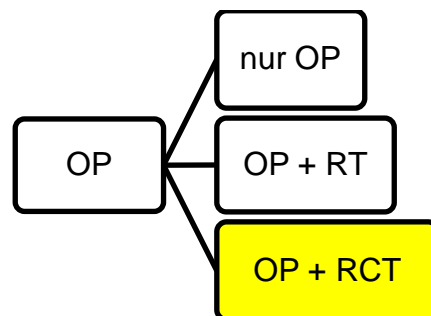


Abb. 50: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: OP mit adjuvanter Radiochemotherapie

Tab. 13: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden

Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden. (N = 92)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	72	
	weiblich	20	
Alter bei ED			60
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	1	
	UICC-Stadium I	3	
	UICC-Stadium II	4	
	UICC-Stadium III	12	
	UICC-Stadium IV	72	
klinische Gruppe	Gruppe 1	7	
	Gruppe 2	78	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	5	
Primärlokalisation	Mundhöhle	14	
	Oropharynx	38	
	Larynx/Hypopharynx	28	
	Nasopharynx	5	
	Parotis	4	
	CUP	1	
	andere	2	

Klinische Gruppe (OP und Radiochemo, N = 90)

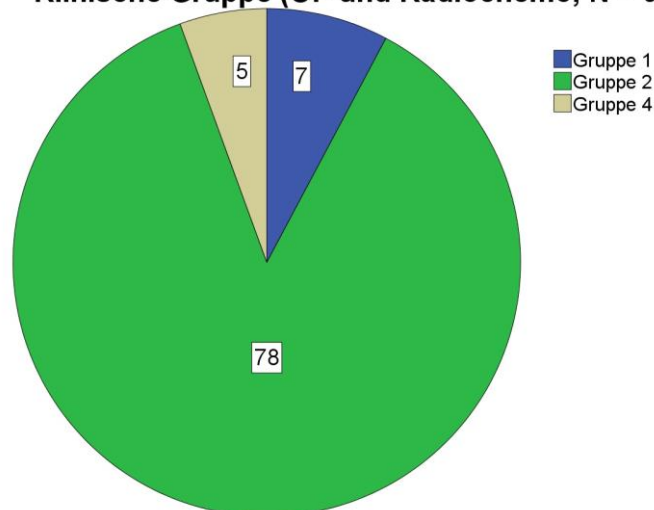


Abb. 51: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden. Die überwiegende Mehrheit wurde der klinischen Gruppe 2 zugeordnet

92 Patienten erhielten zusätzlich zur Resektion eine adjuvante Radiochemotherapie. Darunter befanden sich 72 männliche und 20 weibliche Patienten, welche im Mittel 60 Jahre alt waren. Lediglich bei 33 Patienten war die kumulative Bestrahlungsdosis dokumentiert, sie belief sich bei ihnen auf 36 bis 70 Gy mit einem Mittelwert von 60 Gy.

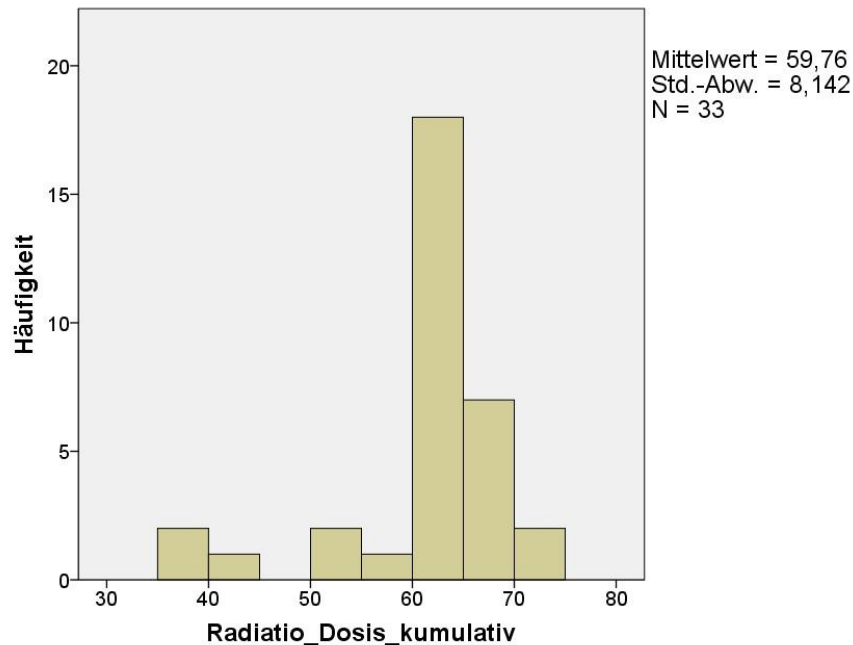


Abb. 52: Histogramm der kumulativen Bestrahlungsdosen der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Die häufigste Kumulativdosis betrug 60 Gy

Von 92 Patienten, welche eine operative Therapie mit adjuvanter Radiochemotherapie erhielten, wurden 81 Fälle mit einem platinhaltigen Zytostatikum behandelt, 15 Patienten bekamen 5-Fluoruracil. Carboplatin wurde in kumulativen Dosen von 480 mg bis 1560 mg (Mittelwert 1099,5 mg) verabreicht. Cisplatin wurde in Kumulativdosen von 70 mg bis 1200 mg (Mittelwert 427,7 mg) verabreicht. Nur bei einer der 15 mit 5-FU behandelten Patienten war die Kumulativdosis bekannt, diese belief sich auf 24108 mg. Insgesamt waren die Tumorstadien homogen verteilt, sodass ein T1/2 zu T3/4 Verhältnis von nahezu 1 zu 1 vorlag. 76 Patienten hatten bei Erstdiagnose positive Lymphknoten, welche bei 55 Patienten einem N2-Stadium entsprachen. Nur 14 Patienten wiesen keinen Lymphknotenbefall auf, Fernmetastasen lagen in der Gruppe seltener vor. 85 Patienten wiesen ein M0- und 5 Patienten ein M1-Stadium auf. Das häufigste Grading waren G2- (47 Fälle) und G3-Tumore (33 Fälle). Mit 70 Fällen war auch in dieser Patientensubgruppe das UICC-Stadium IV am häufigsten vertreten. 12

Patienten hatten ein UICC-III-Stadium. Unter den klinischen Gruppen war mit 78 Fällen die Gruppe 2 am häufigsten vertreten. Die häufigsten Primärlokalisationen waren Oropharynxkarzinome (38 Patienten), gefolgt von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen (28 Patienten) sowie Mundhöhlenkarzinomen (14 Patienten). Histologisch überwogen die Plattenepithelkarzinome mit 87 % deutlich den anderen Histologien.

Radiatio vs. Radiochemo (OP in Erstlinie, N = 119)

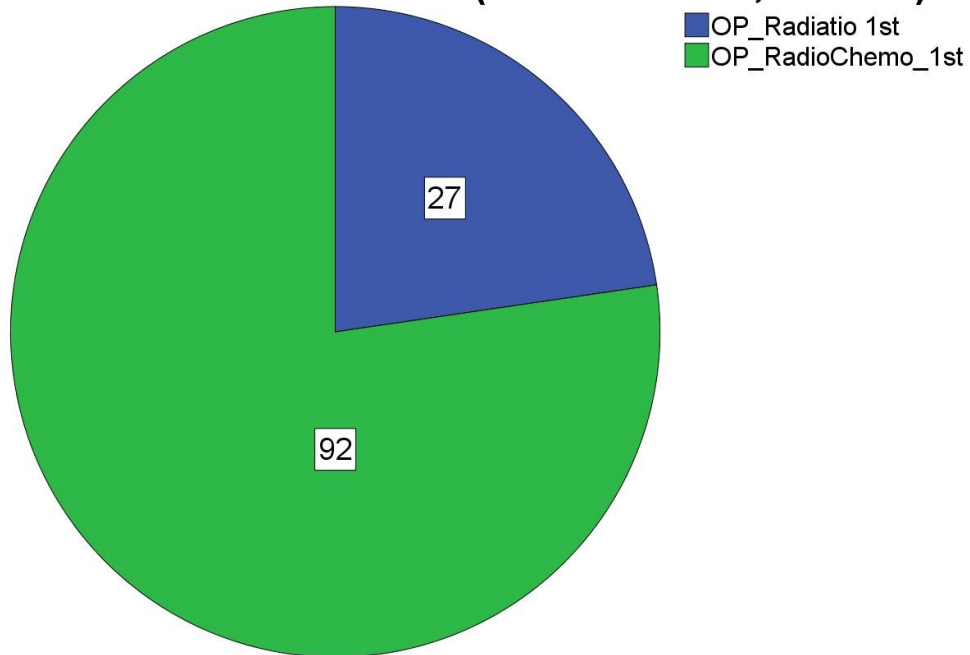


Abb. 53: Kreisdiagramm der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden 119 Patienten wurden adjuvant bestrahlt, 92 von ihnen in Kombination mit einer Chemotherapie

3.3.2.2 Primäre Bestrahlung

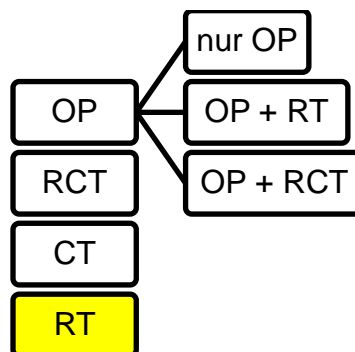
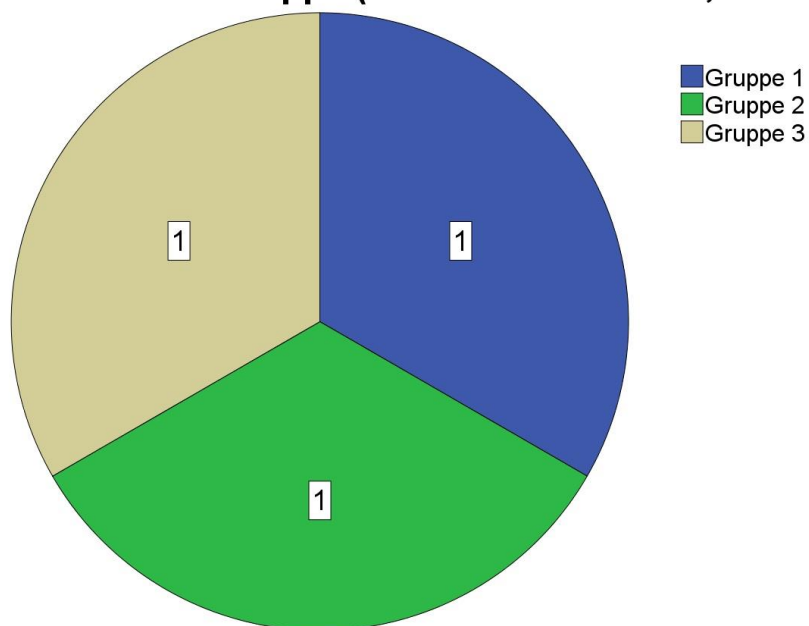


Abb. 54: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: primäre Bestrahlung

Tab. 14: Charakteristika der Patienten, welche primär bestrahlt wurden

Charakteristika der Patienten, welche primär bestrahlt wurden (N = 3)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	2	
	weiblich	1	
Alter bei ED			62
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	0	
	UICC-Stadium I	1	
	UICC-Stadium II	0	
	UICC-Stadium III	0	
	UICC-Stadium IV	2	
klinische Gruppe	Gruppe 1	1	
	Gruppe 2	0	
	Gruppe 3	1	
	Gruppe 4	1	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	0	
	Oropharynx	1	
	Larynx/Hypopharynx	1	
	Nasopharynx	1	
	Parotis	0	
	CUP	0	
	andere	0	

Klinische Gruppe (Radiatio in Erstlinie, N = 3)**Abb. 55:** Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der primär bestrahlten Patienten. Die klinischen Gruppen waren, bei sehr kleiner Fallzahl, homogen verteilt.

3 Patienten erhielten eine primäre Radiatio ohne weitere adjuvante Therapie. 2 Patienten wurden dem UICC-Stadium IV zugeordnet und 1 Patient entsprach dem UICC-Stadium I. Klinisch waren die 3 Patienten den Gruppen 1, 3 und 4 zugeordnet. Die kumulative Strahlendosis konnte bei keinem der 3 Patienten eruiert werden.

3.3.2.3 Primäre Chemotherapie

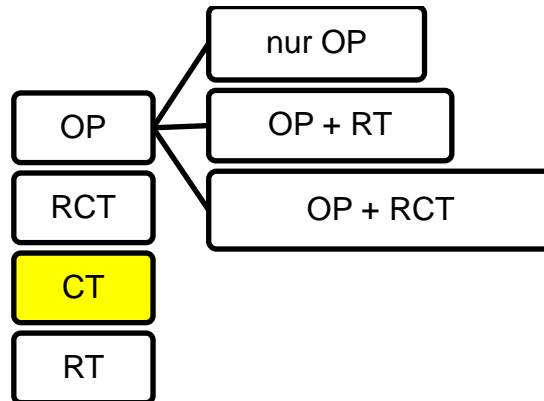


Abb. 56: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: Primäre Chemotherapie

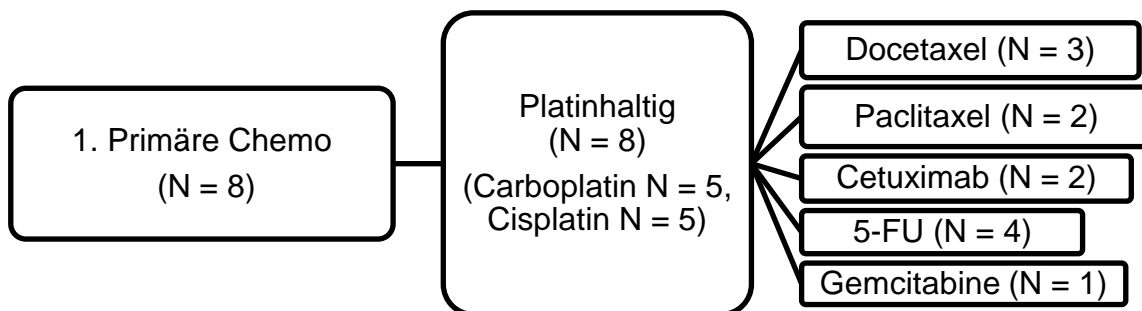
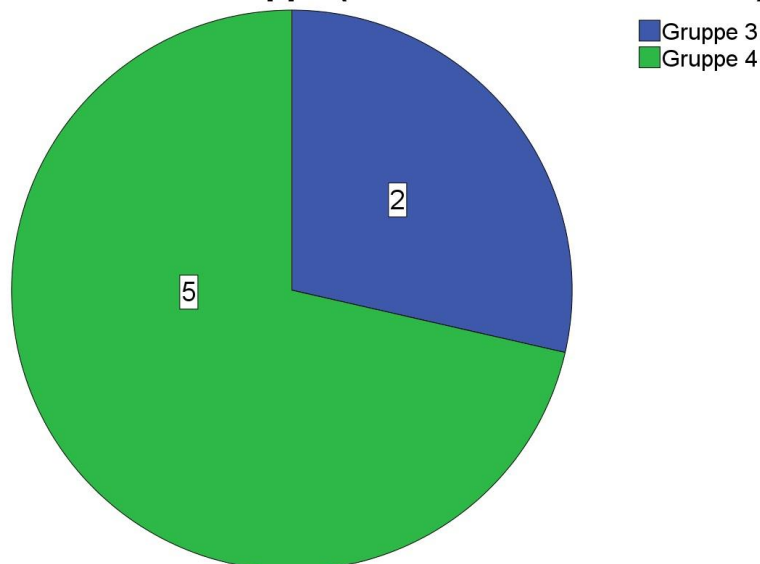


Abb. 57: Fließdiagramm der primären Chemotherapie. Alle Patienten erhielten ein Platinpräparat

Tab. 15: Charakteristika der Patienten, welche primär chemotherapiert wurden

Charakteristika der Patienten, welche primär chemotherapiert wurden (N = 8)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	4	
	weiblich	4	
Alter bei ED			65
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	2	
	UICC-Stadium I	0	
	UICC-Stadium II	0	
	UICC-Stadium III	0	
	UICC-Stadium IV	6	
klinische Gruppe	Gruppe 1	0	
	Gruppe 2	0	
	Gruppe 3	2	
	Gruppe 4	5	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	1	
	Oropharynx	3	
	Larynx/Hypopharynx	2	
	Nasopharynx	0	
	Parotis	0	
	CUP	1	
	andere	1	

Klinische Gruppe (Chemo in Erstlinie, N = 7)**Abb. 58:** Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche primär chemotherapiert wurden. Die klinische Gruppe 4 war mit 5 Fällen am häufigsten vertreten

Eine alleinige Chemotherapie erfolgte bei 8 Patienten, deren Geschlechterverhältnis ausgeglichen war. Das Alter reichte von 54 bis 79 Jahren, mit einem Mittelwert von 65,4 Jahren. 6 von 8 Patienten hatten einen T4- und 1 Patient hatte einen T3-Tumor. Nur 2 Patienten hatten ein N0-Stadium. Die übrigen 6 Patienten hatten befallene Lymphknoten, davon 5 im Sinne eines N2-Stadiums und einer im Sinne eines N3-Stadiums. 5 Patienten der Subgruppe hatten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. Die Hälfte der Patienten hatte einen G2-, die andere Hälfte der Patienten hatte einen G3-Tumor. Das häufigste UICC-Stadium war das Stadium IV mit 6 Patientenfällen, die übrigen 2 Patienten konnten keinem UICC-Stadium zugeordnet werden. Zusammenfassend wurden 5 Patienten der klinischen Gruppe 4 und 2 Patienten der klinischen Gruppe 2 zugeordnet. Histologisch handelte es sich ausschließlich um Plattenepithelkarzinome. Die häufigsten Primärlokalisationen waren Oropharynxkarzinome (3 Fälle), gefolgt von Larynx-/ Hypopharynxkarzinomen (2 Fälle) sowie jeweils 1 Mundhöhlenkarzinom und 1 CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary). Alle 8 Patienten bekamen eine platinhaltige Chemotherapie. Die Carboplatindosen beliefen sich hierbei auf 2060 mg bis 3780 mg. Cisplatin wurde in einer kumulativen Dosierung von 123 mg bis 222 mg und einem Mittelwert von 182 mg verabreicht. In allen Fällen handelte es sich um eine Polychemotherapie mit mindestens zwei Wirkstoffen. 3 Patienten erhielten zusätzlich Docetaxel, 2 Patienten erhielten Paclitaxel und 2 weitere Patienten erhielten Cetuximab in der Erstlinientherapie. Außerdem bekamen 4 Patienten additiv 5-Fluoruracil und in einem Fall wurde zusätzlich Gemcitabine als palliative Maßnahme verabreicht.

3.3.2.4 Primäre Radiochemotherapie

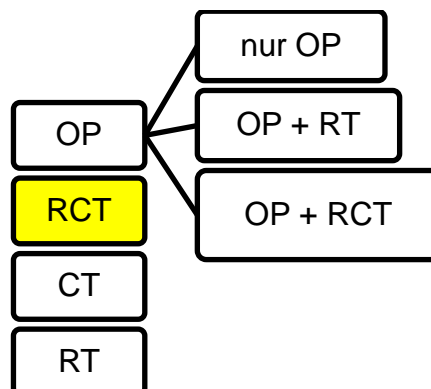


Abb. 59: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: primäre Radiochemotherapie

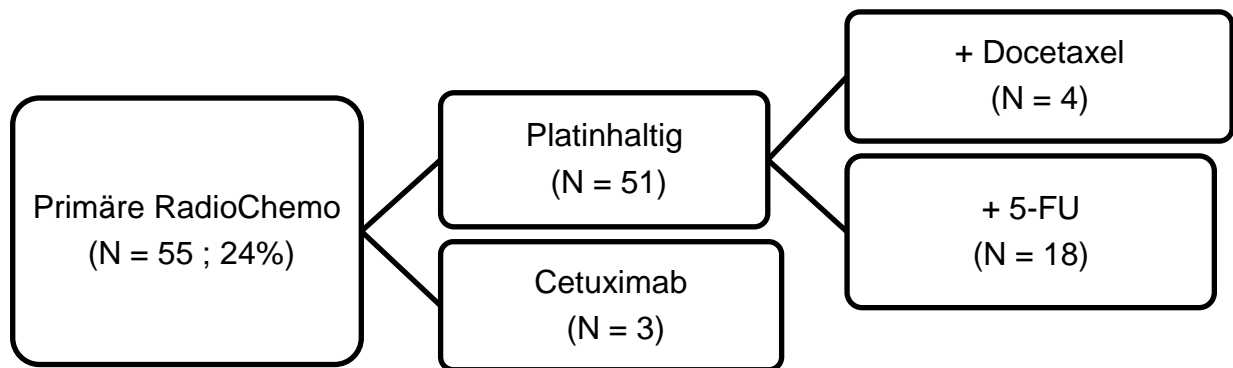


Abb. 60: Fließdiagramm der Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten. In einem Fall blieb das Präparat unbekannt

Tab. 16: Charakteristika der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden

Charakteristika der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden (N = 55)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	43	
	weiblich	12	
Alter bei ED			60
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	0	
	UICC-Stadium I	1	
	UICC-Stadium II	3	
	UICC-Stadium III	9	
	UICC-Stadium IV	42	
klinische Gruppe	Gruppe 1	4	
	Gruppe 2	0	
	Gruppe 3	45	
	Gruppe 4	5	
Primärlokalisierung	Mundhöhle	3	
	Oropharynx	19	
	Larynx/Hypopharynx	12	
	Nasopharynx	21	
	Parotis	0	
	CUP	0	
	andere	0	

Klinische Gruppe (Radiochemo in Erstlinie, N = 54)

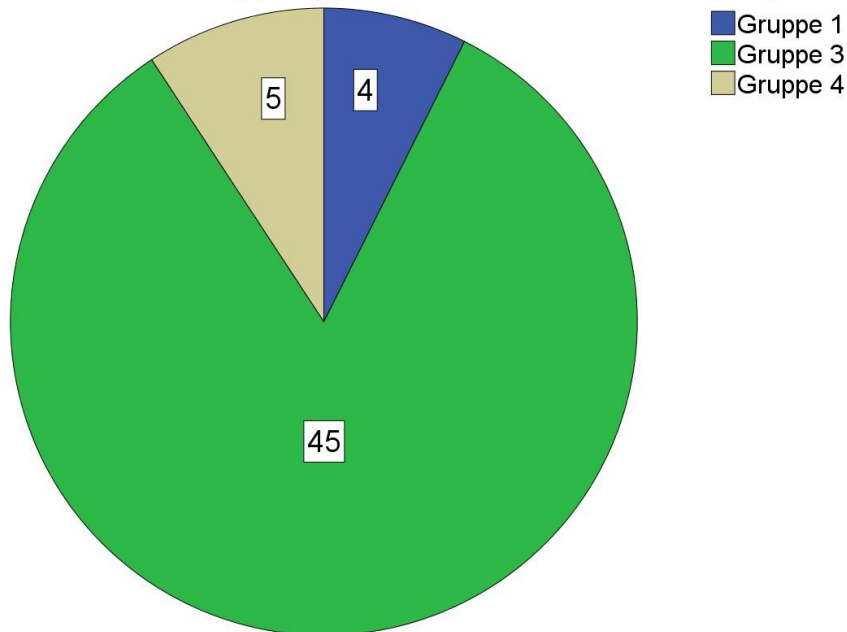


Abb. 61: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden. Die klinische Gruppe 3 war mit 45 Fällen am häufigsten vertreten

55 Patienten (25 % der Gesamtkohorte) erhielten eine primäre Radiochemotherapie. Darunter waren 43 männliche und 12 weibliche Patienten. Das Alter der Patienten reichte von 21 bis 84 Jahren mit einem Mittelwert von 60 Jahren. 45 Patienten fielen in die klinische Gruppe 3 und in das UICC-Stadium IV. Klinisch war die Gruppe 3 damit am häufigsten vertreten. Das T1/2- zu T3/4-Verhältnis betrug ungefähr 1 zu 3. Auch wies der Großteil der Patienten der Subgruppe bereits einen Lymphknotenbefall auf (N = 44), 32 Patienten hatten bereits ein N2-Stadium. 49 von 55 Patienten hatten bei Diagnosestellung keine Fernmetastasen. Der Fernmetastasenstatus eines Patienten blieb unklar (Mx), wohingegen 5 Patienten bereits Fernmetastasen aufwiesen. Das häufigste Grading war G2 (23 Fälle), gefolgt von G3 (19 Fälle). Auffällig ist, dass es keine G1-Tumore innerhalb dieser Subgruppe gab und immerhin 9 anaplastische Tumore (G4). Die häufigste Primärlokalisierung war das Nasopharynxkarzinom (21 Fälle), gefolgt von Oropharynxkarzinomen (19 Fälle) und Larynx-/ Hypopharynxkarzinomen (12 Fälle). 44 Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom, 11 Patienten eine andere Histologie.

Die kumulative Bestrahlungsdosis konnte bei 18 von 55 Patienten recherchiert werden und reichte von 30 Gy bis 70 Gy. Die häufigste gegebene kumulative Dosis betrug 60 Gy und 70 Gy.

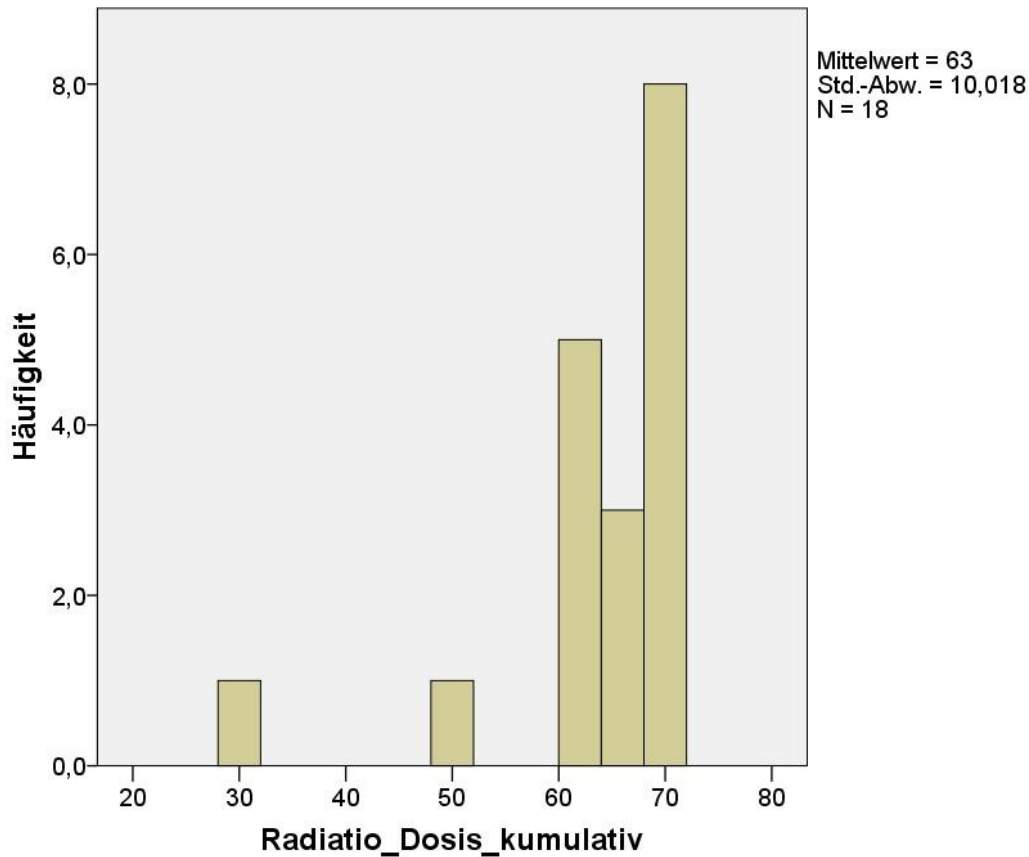


Abb. 62: Histogramm der kumulativen Bestrahlungsdosen der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden. Die häufigste Dosis betrug 70 Gy

Alle 55 Patienten erhielten ein platinhaltiges Chemotherapeutikum. 4 Patienten erhielten außerdem Docetaxel, 3 Patienten bekamen zusätzlich Cetuximab und 18 Patienten erhielten additiv 5-Fluoruracil. Die kumulativen Gesamtdosen lagen bei Carboplatin zwischen 120 mg und 1680 mg (Mittelwert 863,5 mg, N = 10), bei Cisplatin zwischen 200 mg und 989 mg (Mittel 564,55 mg, N = 22), bei Docetaxel zwischen 200 mg und 493 mg (Mittelwert 359,7 mg, N = 3) und bei 5-Fluoruracil zwischen 4500 mg und 15100 mg (Mittelwert 8463,3 mg, N = 3).

3.3.2.5 Erstlinientherapie bei M1

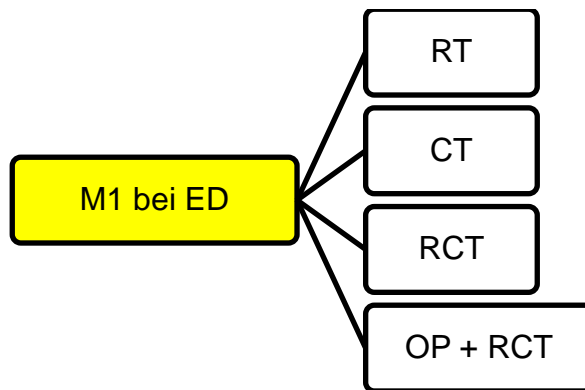


Abb. 63: Fließdiagramm der Therapieschema der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen

Tab. 17: Charakteristika der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen

Charakteristika der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen (N = 17)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	11	
	weiblich	6	
Alter bei ED			57
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	1	
	UICC-Stadium I	0	
	UICC-Stadium II	0	
	UICC-Stadium III	0	
	UICC-Stadium IV	16	
klinische Gruppe	Gruppe 1	0	
	Gruppe 2	0	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	17	
Primärlokalisation	Mundhöhle	1	
	Oropharynx	8	
	Larynx/Hypopharynx	4	
	Nasopharynx	2	
	Parotis	1	
	CUP	1	
	andere	0	

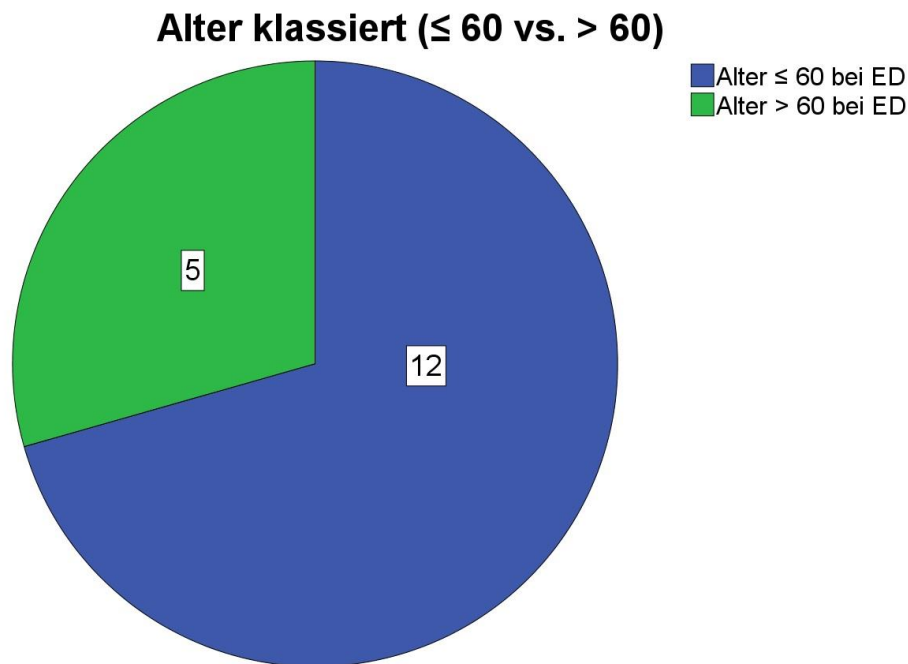


Abb. 64: Kreisdiagramm des klassierten Alters der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen. Die Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 60 Jahre alt oder jünger

17 Patienten (7 % der Gesamtkohorte) hatten zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. Darunter befanden sich 11 männliche und 6 weibliche Patienten. Das Alter reichte von 36 bis 79 Jahren (Mittelwert von 57 Jahren), wobei 12 der 17 Patienten (71 %) 60 Jahre oder jünger waren. Die Tumorstadien in dieser Patientensubgruppe waren überwiegend T4- (10 Fälle) und T3-Tumore (4 Fälle). In 14 Fällen lag bei Diagnosestellung ein Lymphknotenbefall vor, in 10 Fällen sogar ein N2-Stadium. Es gab jeweils einen G1- und einen G4-Tumor. Das häufigste Grading war ein G2- (9 Fälle) beziehungsweise G3-Tumor (5 Fälle). Die häufigste Gruppe war auch hier die der Plattenepithelkarzinome (14 Patientenfälle). Die häufigsten Primärlokalisationen waren Oropharynxkarzinome (8 Patienten), Larynx-/ Hypopharynxkarzinome (4 Fälle) und Nasopharynxkarzinome (2 Fälle). Definitionsgemäß fielen alle Patienten ins UICC-IV-Stadium und in die klinische Gruppe 4. Bei 12 Patienten war bekannt, in welchem Organsystem sich die Metastasen befanden, wovon 5 Patienten mehr als eine Metastase hatten. 8 Patienten waren pulmonal metastasiert, 4 Patienten wiesen ossäre Metastasen auf und 3 Patienten hatten bei Erstdiagnose Metastasen in der Leber. Der HPV-Status konnte in 6 Fällen bestimmt werden, wovon 5 Fälle HPV-negativ waren.

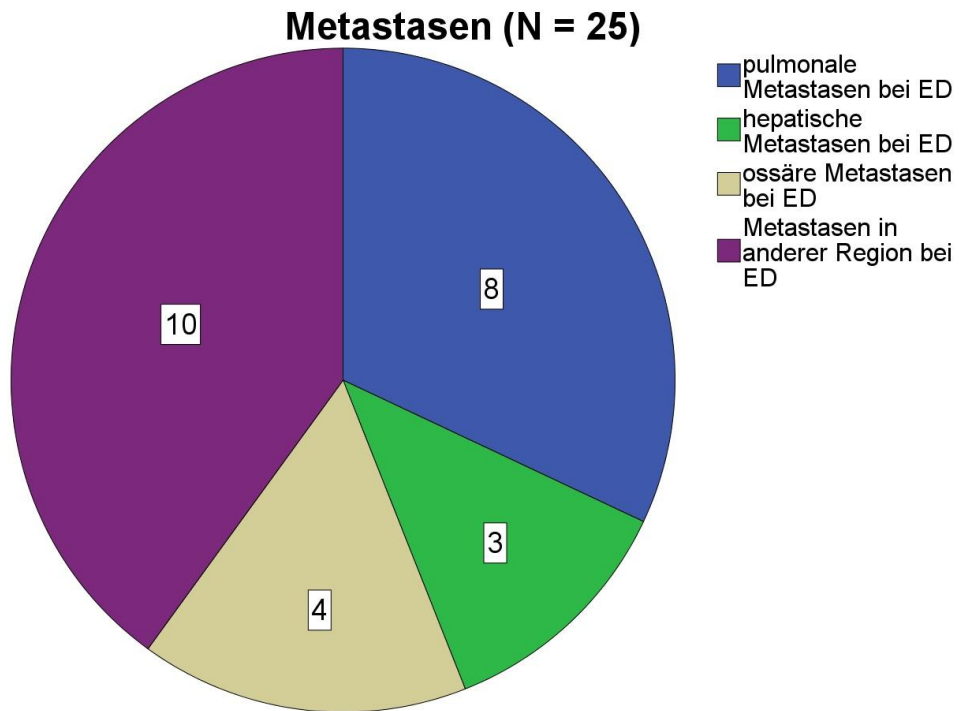


Abb. 65: Kreisdiagramm der Anzahl der Metastasen nach Organsystemen. Die häufigste Metastasierung fand in die Lunge statt. 5 Patienten hatten bei Erstdiagnose mehr als eine Metastase

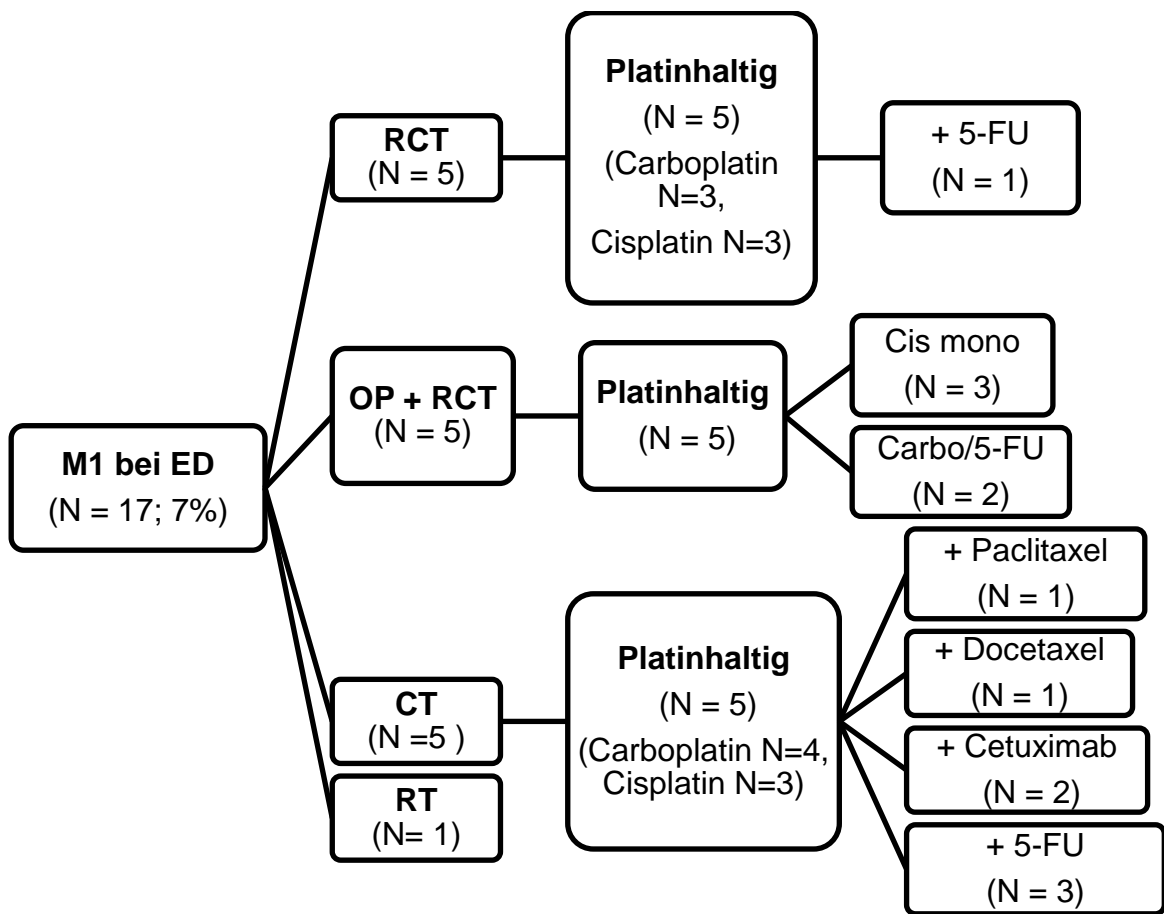


Abb. 66: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen

Von 17 Patienten mit Metastasen bei Erstdiagnose wurde ein Patient durch primäre Bestrahlung behandelt. 5 Patienten wurden ausschließlich systemisch mittels Zytostatika behandelt, wovon alle eine platinhaltige Therapie bekamen. 1 Patient erhielt zusätzlich Paclitaxel sowie 1 Patient additiv Docetaxel. 3 Patienten bekamen zusätzlich 5-FU und 2 Patienten erhielten additiv Cetuximab. Durch eine kombinierte Radiochemotherapie wurden 5 Patienten behandelt, alle erhielten ein platinhaltiges Zytostatikum. 3 Patienten bekamen Cisplatin als Monotherapie, einer von Ihnen wurde aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt auf Carboplatin mono, welches außerdem ein weiterer Patient erhielt. Der fünfte Fall erhielt Carboplatin in Kombination mit 5-FU. Eine kombinierte Therapie mittels Operation und adjuvanter Radiochemotherapie erhielten 5 Patienten, alle von ihnen erhielten eine platinhaltige Chemotherapie. 3 Patienten erhielten eine Cisplatin Monotherapie, die übrigen 2 Patienten erhielten Carboplatin mit 5-FU in Kombination.

3.4 Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Patienten- und Tumorcharakteristika

3.4.1 Gesamtüberleben

Das Überleben wurde definiert als Zeitdifferenz in Monaten zwischen Erstdiagnose und dem letzten Follow-Up, beziehungsweise dem Todesdatum, soweit dieses vorhanden war. Fasst man die Gesamtkohorte ohne weitere Filter zusammen, so ergaben sich 153 Patientenfälle welche in die Überlebensanalyse einberechnet wurden. Darunter 118 Männer und 35 Frauen. 46 % der Patienten überlebten den Beobachtungszeitraum. Die mittlere Überlebenszeit betrug 105 Monate, die mediane Überlebenszeit 66 Monate nach Erstdiagnose, wobei Frauen eine geringere durchschnittliche Überlebenszeit als Männer aufwiesen. Jedoch erwies sich der Unterschied zwischen den Geschlechtern statistisch als nicht signifikant.

Tab. 18: Übersicht der Überlebensanalyse der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht

Geschlecht	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
weiblich	35	20	15	60	26 - 94	0,563
männlich	118	62	56	69	37 - 101	
gesamt	153	82	71	66	37 - 95	

Die folgenden Überlebensanalysen wurden auf 10 Jahre (120 Monate) begrenzt. Es konnten 155 Patientenfälle einbezogen werden, die 10-Jahresüberlebensrate betrug 51,6 %. Es ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 73 Monaten nach Erstdiagnose, wobei Frauen eine etwas kürzere durchschnittliche Überlebenszeit aufwiesen als Männer. Ebenso wiesen Frauen im Vergleich zu Männern eine geringere 10-Jahresüberlebensrate auf (50 % versus 52 %). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte statistisch nicht als signifikant gewertet werden.

Tab. 19: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht

Geschlecht	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
weiblich	36	18	18	65	0 - 150	0,645
männlich	119	57	62	73	44 - 102	
gesamt	155	75	80	69	42 - 96	

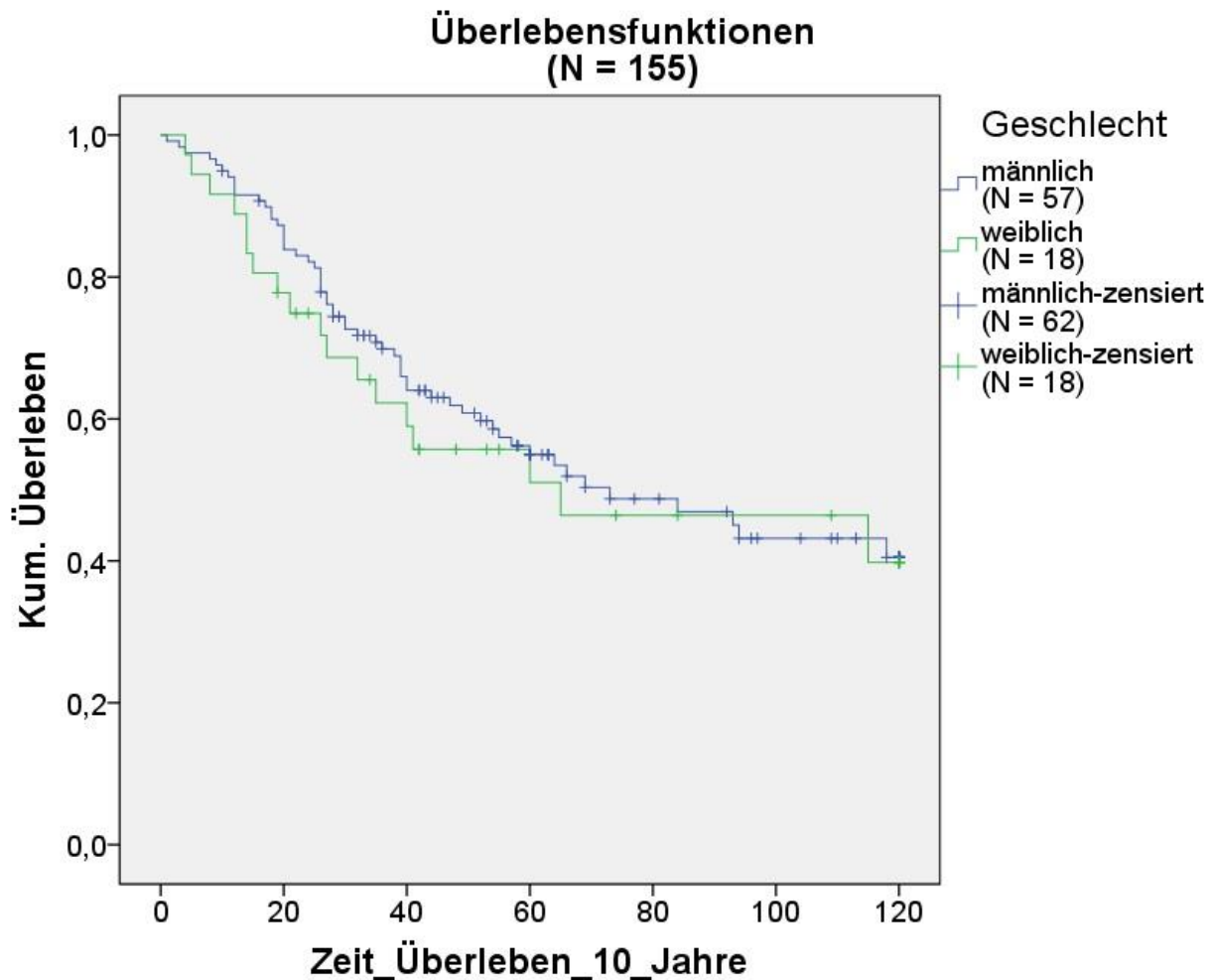


Abb. 67: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Das mediane 10-Jahresüberleben betrug 69 Monate nach Erstdiagnose. Die 10-Jahresüberlebensrate der Gesamtkohorte betrug 51,6 %

3.4.2 Übersicht relevanter Variablen

Um zu überprüfen, welche Faktoren in der untersuchten Kohorte signifikante Auswirkungen auf die Überlebenszeit hatten, führte ich Überlebensanalysen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven für sämtliche erfasste Variablen durch und prüfte sie mittels Log-Rank-Test. In der unten stehenden Tabelle werden zunächst die Variablen zusammenfassend dargestellt, auf die im Verlauf dieses Kapitels detaillierter eingegangen wird. Am Ende des Kapitels sind weitere Variablen aufgeführt, für die ich eine signifikante Assoziation mit einem längeren Überleben nachweisen konnte.

Tab. 20: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse der Gesamtkohorte anhand von ausgewählten Variablen

UICC-Stadium	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
I	18	8	10	115	40 - 190	0,385
II	8	2	6	-	-	
III	30	15	15	49	30 - 68	
IV	96	50	46	65	49 - 81	
gesamt	152	75	77	66	36 - 96	
klinische Gruppe	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1	26	10	16	115	-	0,018
2	85	40	45	65	7 - 123	
3	26	14	12	69	42 - 96	
4	12	9	3	21	0 - 49	
gesamt	149	73	76	69	42 - 96	
Primärlokalisierung	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Mundhöhle	20	10	10	39	07 - 21	0,007
Oropharynx	62	36	26	49	22 - 76	
Larynx / Hypopharynx	42	20	22	66	54 - 78	
Nasopharynx	20	3	17	-	-	
gesamt	144	69	75	73	44 - 102	
T-Stadium	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
T1	36	15	21	115	66 - 165	0,053
T2	38	18	20	64	-	
T3	32	13	19	94	-	
T4	43	29	14	47	21 - 74	
gesamt	149	75	74	66	37 - 95	

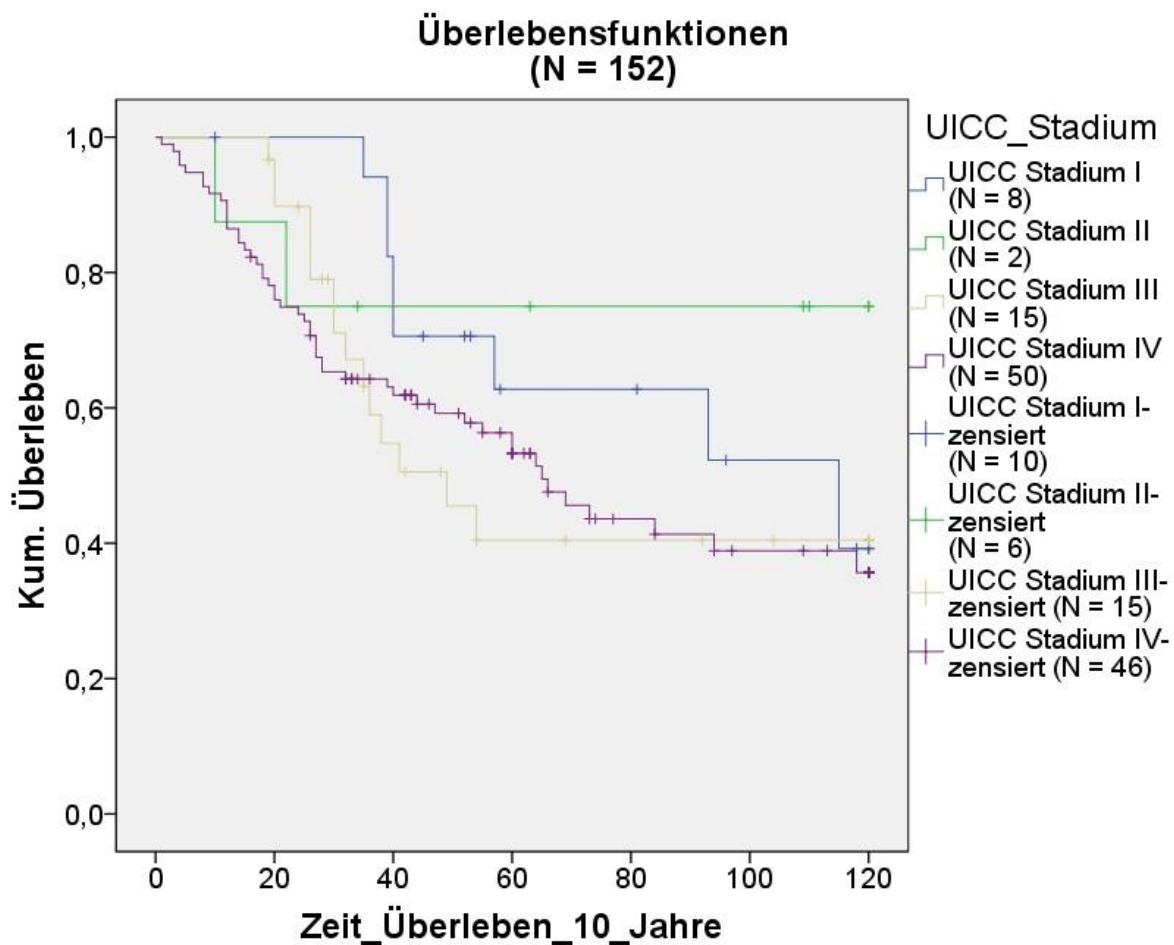
Lymphknotenstatus	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Lymphknoten negativ	46	23	23	93	26 - 160	0,606
Lymphknoten positiv	107	52	53	66	44 - 88	
gesamt	153	75	78	66	37 - 95	
HPV-Status unter Oropharynxkarzinompatienten	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
HPV-	28	18	10	39	4 - 74	0,059
HPV+	17	5	12	118	26 - 210	
gesamt	45	23	22	69	7 - 131	
HPV-Status und Nodalstatus	N	verstorben	zensiert	Median	95% Konfidenzintervall	p-Wert
HPV- N0	10	6	4	39	0 - 140	0,386
HPV+ N1-3	15	5	10	118	44 - 193	
gesamt	25	11	14	115	56 - 174	
High_Risk	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
ece- R0	18	6	12	-	-	0,009
ece+ / R1	20	9	11	47	7 - 87	
ece+ & R1	3	3	0	20	15 -25	
gesamt	41	18	23	60	43 - 77	
Alter > 60 vs. Alter ≤ 60	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter ≤ 60	77	29	48	-	-	0,015
Alter > 60	77	46	31	57	33 - 81	
gesamt	154	75	79	69	39 - 99	
Zweitneoplasie (Pulmo, Ösophagus, HNC)	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
keine Zweitneoplasie in Pulmo, Ösophagus, HNC	127	54	73	115	-	0,003
Zweitneoplasie in Pulmo, Ösophagus, HNC	28	21	7	39	22 - 56	
Gesamt	155	75	80	69	42 - 96	

Staging nach Erstlinientherapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Komplette Remission	66	15	15	56	48 - 64	0,000
Partielle Remission	13	9	4	26	11 - 41	
Stable Disease	2	2	0	14	0 - 46	
Progress	6	5	1	14	0 - 28	
gesamt	87	31	56	47	38 - 56	
Operation in Erstlinie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
keine OP Firstline	38	21	17	64	30 - 98	0,187
OP Firstline	115	53	62	93	44 - 142	
Gesamt	153	74	79	69	42 - 96	

3.4.3 Einfluss des UICC-Stadiums

Tab. 21: Einfluss des UICC-Stadiums auf das Überleben

UICC-Stadium	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
I	18	8	10	115	40 - 190	0,385
II	8	2	6	-	-	
III	30	15	15	49	30 - 68	
IV	96	50	46	65	49 - 81	
gesamt	152	75	77	66	36 - 96	

**Abb. 68:** Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des UICC-Stadiums. In der untersuchten Patientenkohorte war das UICC-Stadium nicht signifikant mit einem längeren Überleben assoziiert

In den Kaplan-Meier-Kurven ist die Tendenz zu sehen, dass niedrige UICC-Stadien eine längere Überlebenszeit aufweisen als höhere UICC-Stadien. So beträgt die mediane

Überlebenszeit im Stadium I 115 Monate, im Stadium IV hingegen nur 65 Monate. Im Stadium II konnte die mediane Überlebenszeit nicht berechnet werden, da am Ende der Beobachtungszeit noch über 50 % der Patienten lebten. Gleiches gilt für die 10-Jahresüberlebensraten (mit Ausnahme des UICC-II-Stadiums). So beliefen sich die 10-Jahresüberlebensraten im Stadium I auf 57 %, die des Stadiums IV hingegen nur auf 48 %. Zu bedenken ist, dass mit Ausnahme des UICC-IV-Stadiums sehr kleine Fallgruppen vorlagen. Statistisch war dieser Zusammenhang nicht signifikant.

3.4.4 Einfluss der klinischen Gruppe

Tab. 22: Einfluss der klinischen Gruppe auf das Überleben

klinische Gruppe	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1	26	10	16	115	-	0,018
2	85	40	45	65	7 - 123	
3	26	14	12	69	42 - 96	
4	12	9	3	21	0 - 49	
gesamt	149	73	76	69	42 - 96	

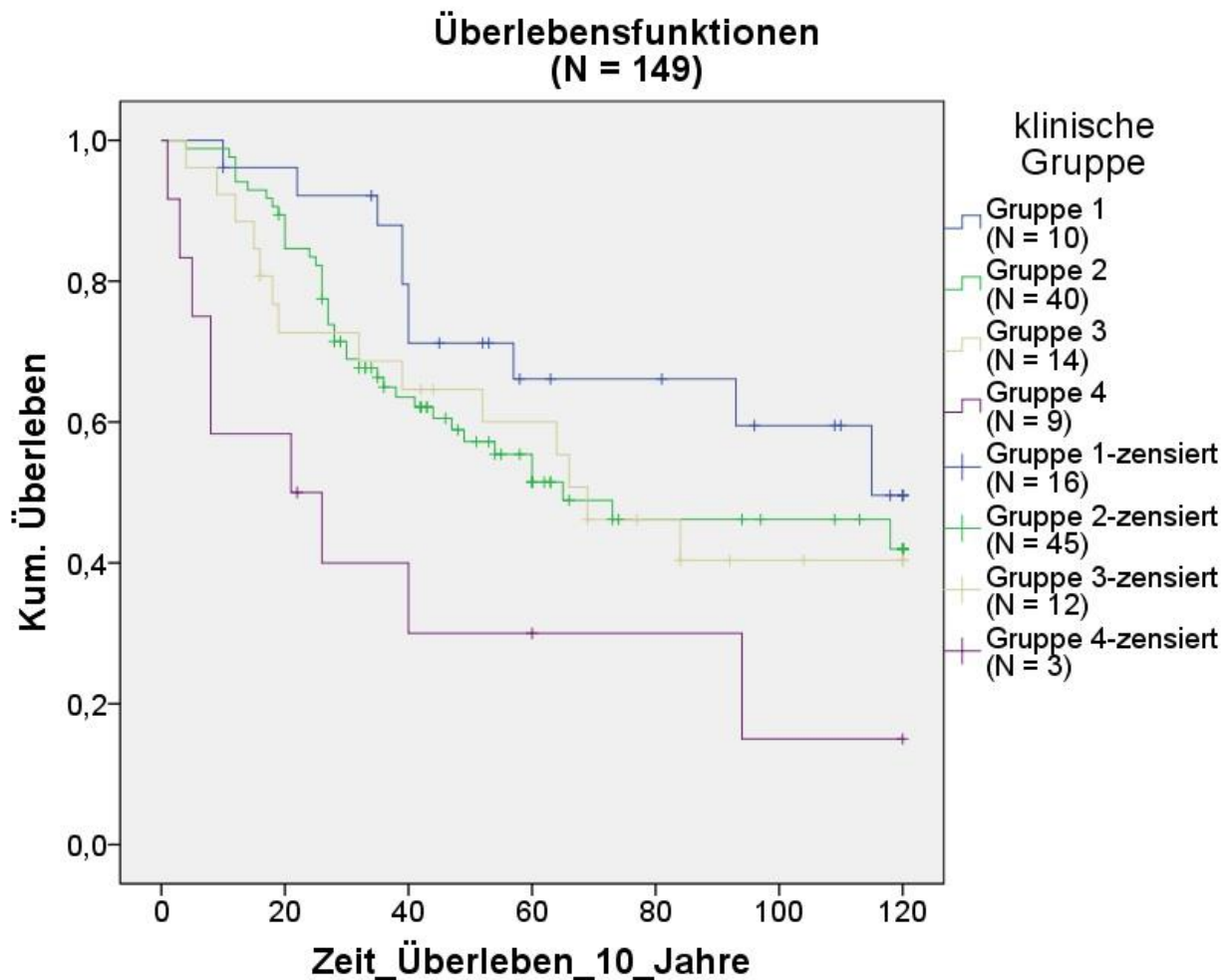


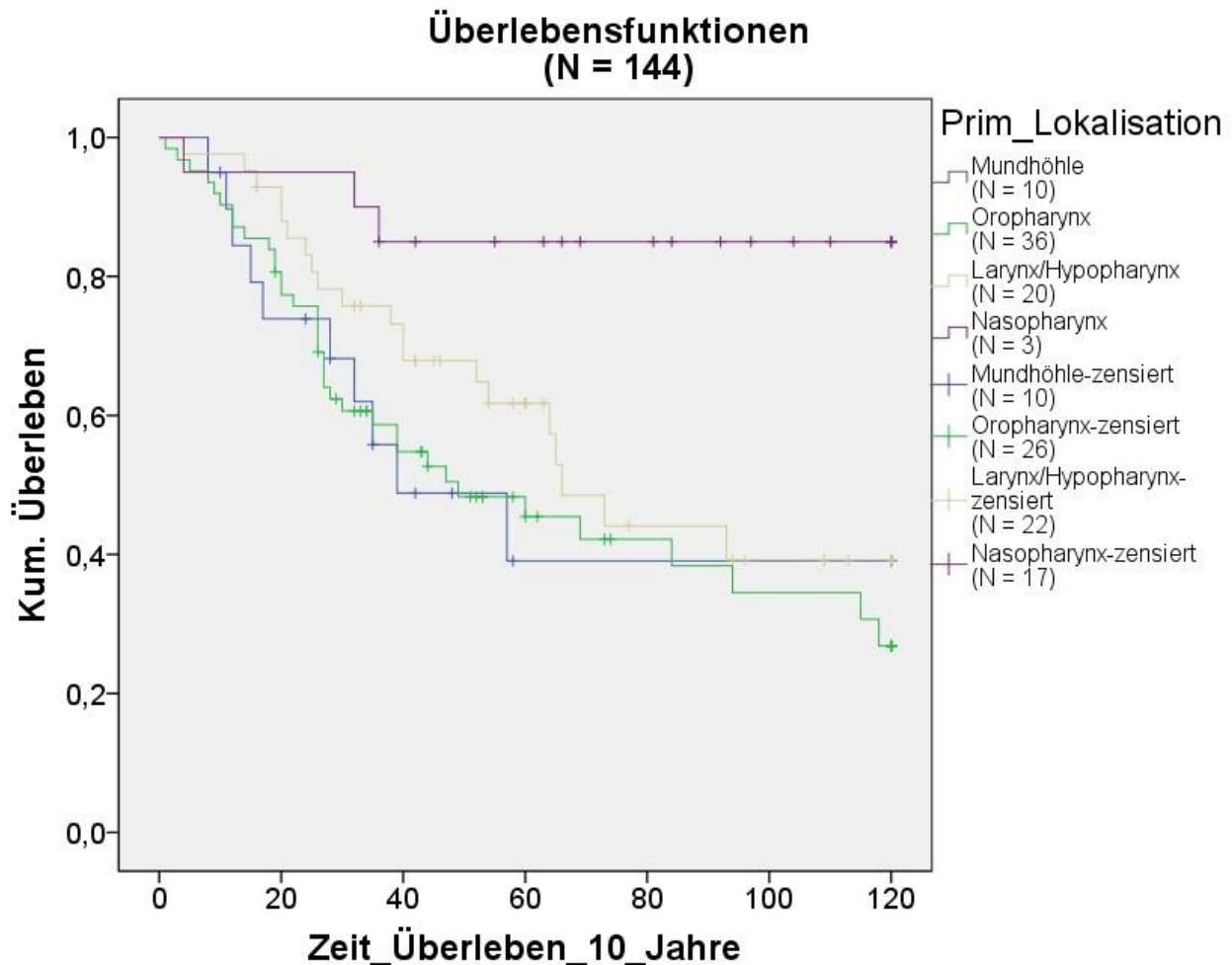
Abb. 69: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der klinischen Gruppe. In der untersuchten Patientenkohorte war die klinische Gruppe signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert

Die klinische Gruppe war signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert. Die Gruppe 1 wies eine mediane Überlebenszeit von 115 Monaten nach Erstdiagnose auf, wohingegen Gruppe 4 nur eine mediane Überlebenszeit von 21 Monaten aufwies. Die 10-Jahresüberlebensraten variierten von 61,5 % in Gruppe 1 bis 25 % in Gruppe 4. Vermutlich konnte der klinischen Gruppe, im Gegensatz zu den UICC-Stadien, eine Assoziation mit dem Überleben nachgewiesen werden, da die untersuchten Patientenfälle gleichmäßiger auf die Gruppen 1 bis 4 verteilt waren und das Ergebnis somit weniger stark durch Ausreißer verzerrt wurde.

3.4.5 Einfluss der Tumor-Primärlokalisierung

Tab. 23: Einfluss der Tumor-Primärlokalisierung auf das Überleben

Primär-lokalisierung	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Mundhöhle	20	10	10	39	7 - 21	0,007
Oropharynx	62	36	26	49	22 - 76	
Larynx / Hypopharynx	42	20	22	66	54 - 78	
Nasopharynx	20	3	17	-	-	
gesamt	144	69	75	73	44 - 102	

**Abb. 70:** Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Tumor-Primärlokalisierung. In der untersuchten Patientenkohorte war die Primärlokalisierung signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert

Die Primärlokalisierung hatte in der untersuchten Kohorte eine signifikante Assoziation mit dem Überleben gezeigt. Parotistumore (6 Fälle), CUP-Syndrome (2 Fälle) und andere Tumore (3 Fälle) wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht einbezogen. Mundhöhlenkarzinome hatten die geringste mediane Überlebenszeit, gefolgt von Oropharynxkarzinomen. Für Nasopharynxkarzinome konnte keine mediane Überlebenszeit errechnet werden, da zum Beobachtungsende noch mehr als 50 % der Patienten lebten. Sie wiesen mit 85 % die höchste 10-Jahresüberlebensrate auf.

3.4.6 Einfluss des T-Stadiums

Tab. 24: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des Tumorstadiums

T-Stadium	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
T1	36	15	21	115	66 - 165	0,053
T2	38	18	20	64	-	
T3	32	13	19	94	-	
T4	43	29	14	47	21 - 74	
gesamt	149	75	74	66	37 - 95	

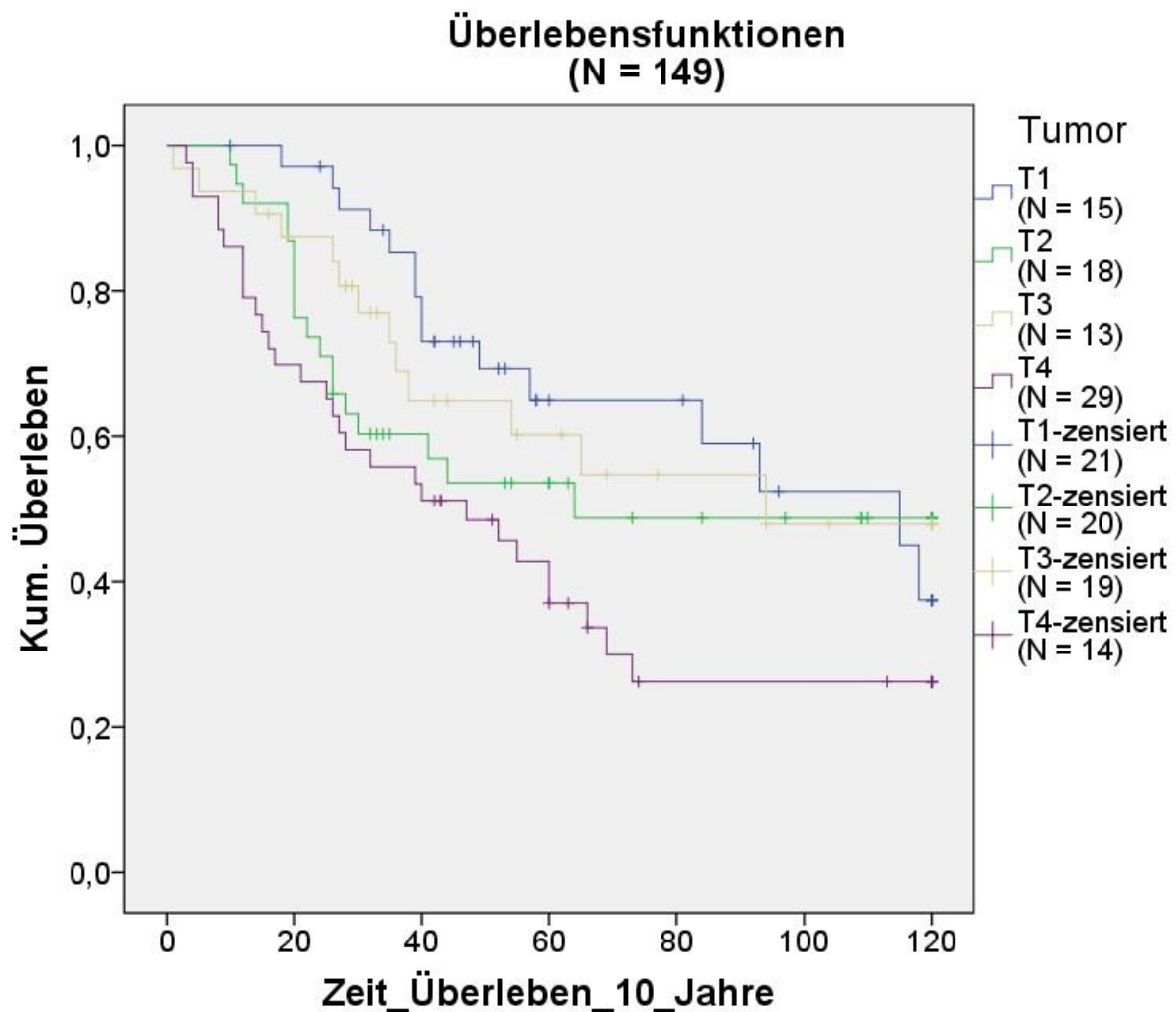


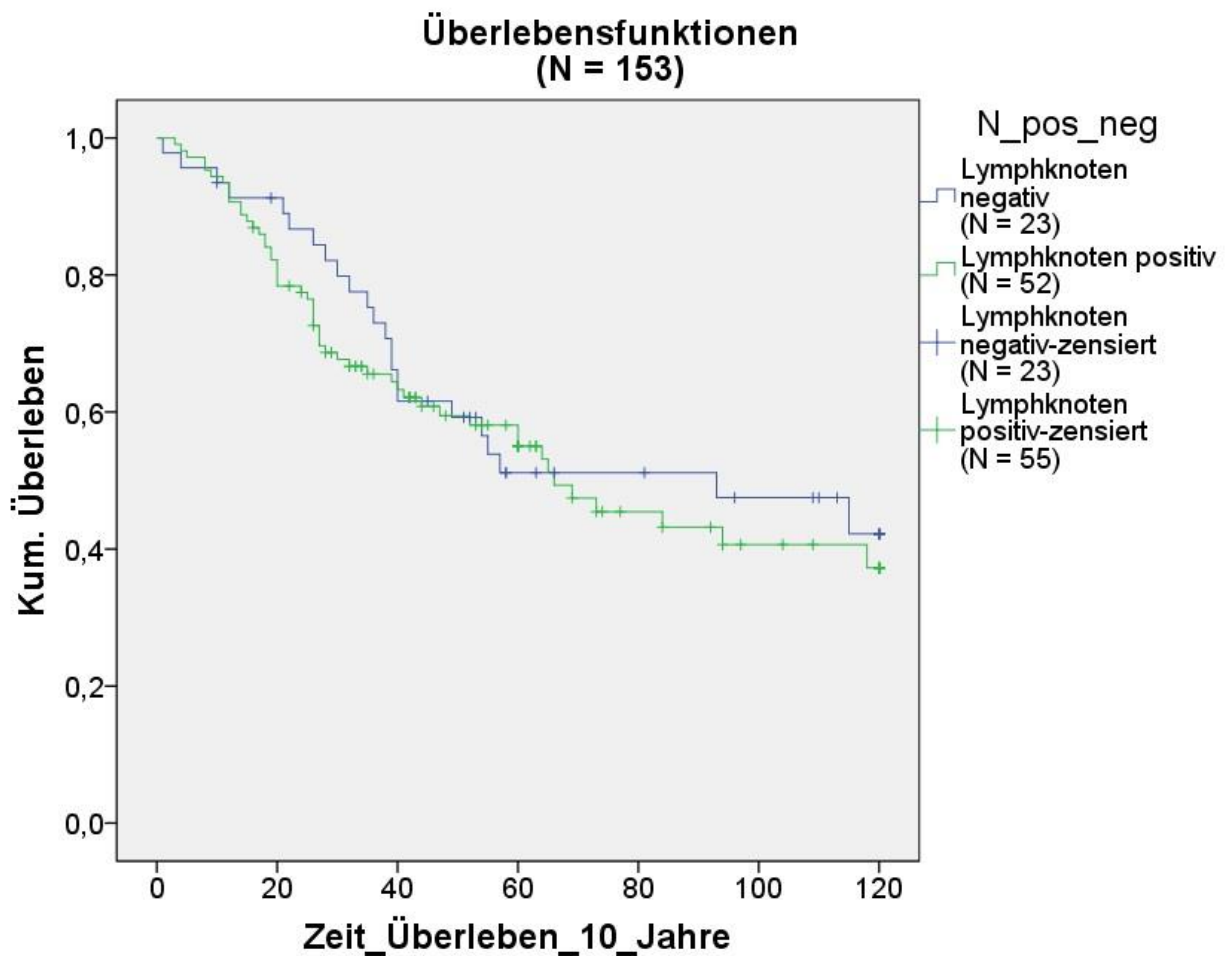
Abb. 71: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des T-Stadiums. Das Tumorstadium hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit

Dem T-Stadium war keine statistisch signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit nachzuweisen. Dennoch zeigen die Kaplan-Meier-Kurven und auch die 10-Jahresüberlebensraten die Tendenz, dass niedrigere T-Stadien mit einem längeren Überleben assoziiert sein könnten. So hatten Patienten im T1-Stadium eine 10-Jahresüberlebensrate von 58 %, Patienten im T4-Stadium hingegen nur eine 10-Jahresüberlebensrate von 33 %. Vermutlich beeinträchtigte die Gesamtanalyse aller Entitäten (welche sehr unterschiedliche Prognosen aufweisen können) das Signifikanzniveau des Ergebnisses, bei einer relativ kleinen Kohorte von 149 Patienten.

3.4.7 Einfluss des Lymphknotenstatus

Tab. 25: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

Lymphknoten-status	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
negativ	46	23	23	93	26 - 160	0,606
positiv	107	52	53	66	44 - 88	
gesamt	153	75	78	66	37 - 95	

**Abb. 72:** Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

In der untersuchten Patientenkohorte konnte kein statistisch signifikanter Effekt des Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. In der Kaplan Meier Kurve ließ sich jedoch die Tendenz ablesen, dass Patienten mit positiven Lymphknoten ein kürzeres Überleben aufwiesen, als solche mit tumorzellfreien

Lymphknoten. Die 10-Jahresüberlebensraten spiegelten diese Tendenz ebenfalls wider. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit negativen Lymphknoten betrug 93 Monate nach Erstdiagnose, wohingegen die Patienten mit positiven Lymphknoten ein medianes Überleben von 66 Monaten aufwiesen. Zu beachten ist allerdings, dass unter den Lymphknoten-positiven Patienten 65 mit Oropharynxkarzinom sind und darunter wiederum 21 Patienten mit positivem HPV-Status. Der HPV-Status wirkt sich positiv auf die Prognose aus, sodass bei alleiniger Betrachtung des Lymphknotenstatus, ohne Berücksichtigung anderer Parameter, in der untersuchten Kohorte keine signifikante Assoziation zwischen dem Nodalstatus und dem Überleben nachgewiesen werden konnte, auch wenn diese in der Literatur, im Vergleich zu gleichwertigen Gruppen, durchaus gegeben ist.

3.4.8 Einfluss des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinomen

Insbesondere unter den Patienten mit Oropharynxkarzinomen hat der HPV-Status in den letzten Jahren einen immer höheren prognostischen Stellenwert bekommen. Vermutlich wird diese Patientensubgruppe in Zukunft als eigenständige Entität betrachtet werden, was wiederum eine weniger aggressive Therapie solcher Patienten zulassen würde. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren in der untersuchten Patientenkohorte nur 5 von 85 Oropharynxkarzinomen auf HPV untersucht worden. Um dem aktuellen Stand der Forschung gerecht zu werden, bestimmte ich unter Mithilfe des molekularpathologischen Instituts des Universitätsklinikums Bonn, sämtliche Oropharynxkarzinome nach. Ich untersuchte die zur Verfügung stehenden Gewebeprobe nicht nur auf das Vorliegen eines HP-Virus, sondern bestimmte (bei Vorliegen eines Positivbefundes) auch den humanen Papilloma Virustyp. Es war bei 64 Tumorproben möglich, den HPV-Status nachzubestimmen. Von sechzehn Tumorgeweben fehlte geeignetes Material. Bei 24 von 64 Tumoren des Oropharynx konnte HPV nachgewiesen werden, 40 Oropharynxkarzinome waren HPV negativ. Unter den 24 positiven Präparaten konnte in 22 Fällen ein HPV-Typ bestimmt werden. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um HPV-Typ 16 (19 Fälle). In einem Fall wurde HPV-Typ 6 nachgewiesen und in 3 Fällen lag eine Ko-Infektion beider Typen vor. Die unten stehenden Berechnungen beziehen sich ausschließlich auf die Subgruppe der Oropharynxkarzinom-Patienten.

Tab. 26: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinompatienten

HPV-Status	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
HPV-	28	18	10	39	4 - 74	0,059
HPV+	17	5	12	118	26 - 210	
gesamt	45	23	22	69	7 - 131	

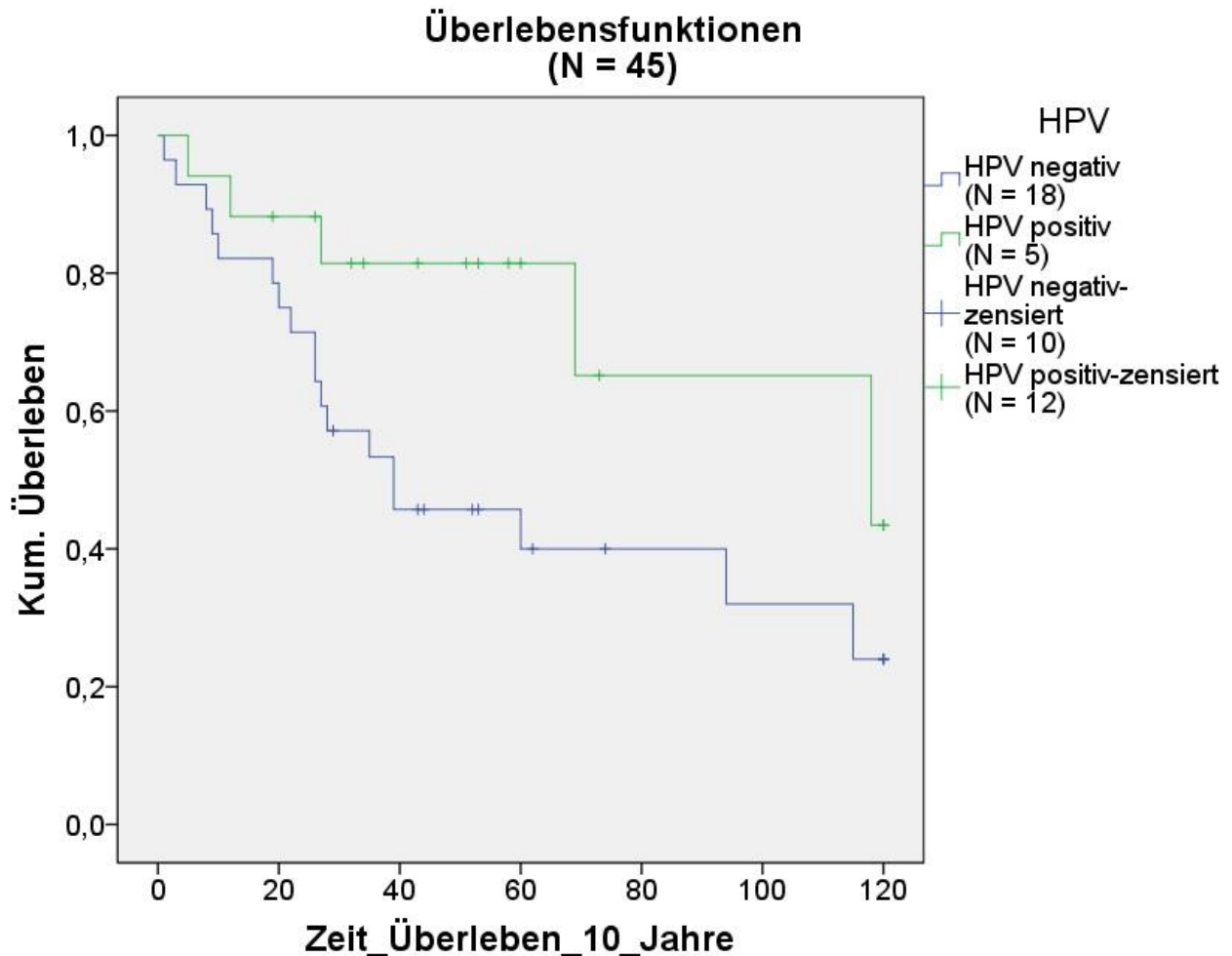


Abb. 73: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem HPV-Status unter den Oropharynxkarzinompatienten. Ein HPV-positiver Tumor korrelierte statistisch nicht signifikant mit längerem Überleben

In der untersuchten Kohorte korrelierte ein HPV-positiver Tumor statistisch nicht signifikant mit einem längeren Überleben. Die Kaplan-Meier-Kurven der 10-Jahresüberlebensrate lassen jedoch den deutlichen Trend erkennen, dass HPV-Positivität mit einem längeren Überleben assoziiert ist. Das mediane Überleben der

HPV-negativen Patienten lag bei 39 Monaten nach Erstdiagnose, das der HPV-positiven Patienten belief sich auf 118 Monaten nach Diagnosestellung. Die 10-Jahresüberlebensraten lagen in der untersuchten Kohorte bei 36 % für HPV-negative Tumorpatienten und bei 71 % für HPV-positive Tumorpatienten.

3.4.8.1 Vergleich des Überlebens von positiven HPV-Status und N1-3 mit negativen HPV-Status und N0 unter den Oropharynxkarzinompatienten

Tab. 27: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status in Kombination mit dem Lymphknotenstatus unter den Oropharynxkarzinompatienten

HPV-Status & Nodalstatus	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
HPV- N0	10	6	4	39	0 - 140	0,386
HPV+ N1-3	15	5	10	118	44 - 193	
gesamt	25	11	14	115	56 - 174	

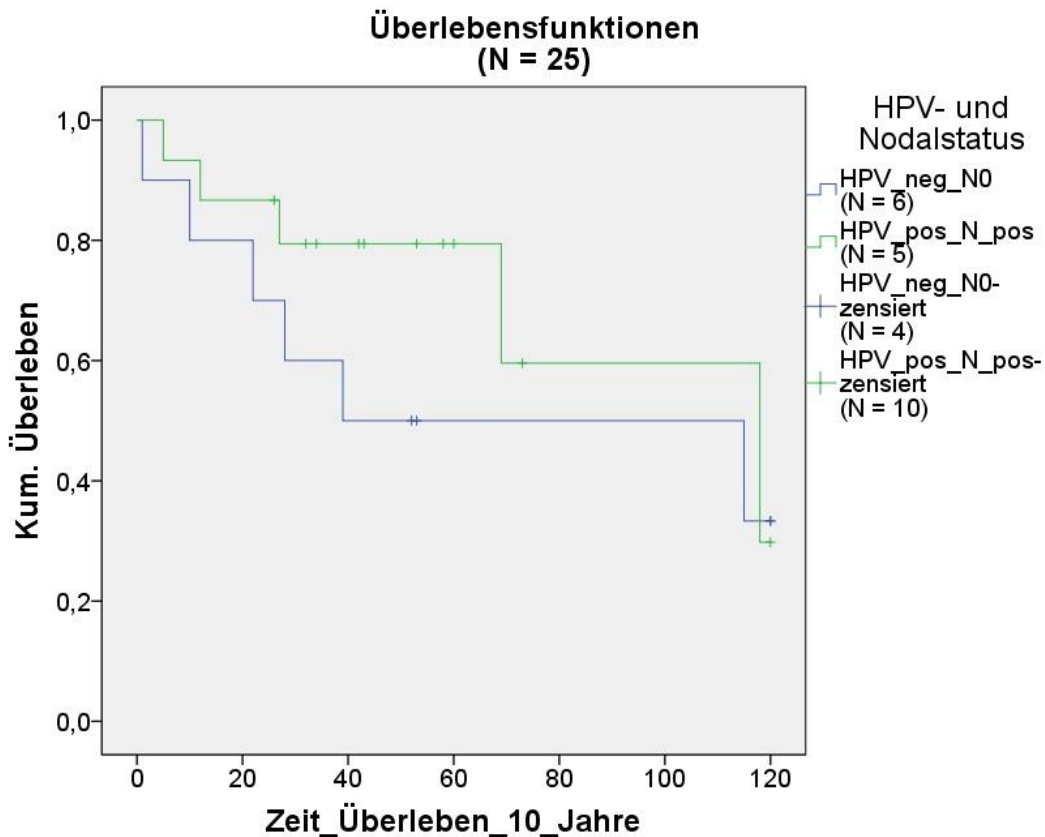


Abb. 74: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppe der Oropharynxkarzinompatienten in Abhängigkeit von dem HPV- und Lymphknotenstatus. Statistisch ergab sich kein signifikanter Zusammenhang

Innerhalb der Subgruppe der Oropharynxkarzinom-Patienten verglich ich Patienten, welche HPV-positiv waren und positive Lymphknoten aufwiesen mit solchen, welche HPV-negativ waren und keinen Lymphknotenbefall aufwiesen. Es konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Überleben und dem HPV-Status in Kombination mit dem Lymphknotenstatus festgestellt werden. Trotz der sehr kleinen Fallzahl ließ sich die Tendenz ablesen, dass Patienten mit positivem HPV-Status, selbst bei befallenen Lymphknoten, noch eine längere Überlebenszeit aufwiesen, als Patienten mit negativem HPV-Status und freien Lymphknoten. So ist die 10-Jahresüberlebensrate mit 40 % unter den HPV-negativen mit freien Lymphknoten geringer, als die der HPV-positiven mit befallenen Lymphknoten, welche eine Rate von 67 % aufwiesen. Die mediane Überlebenszeit differierte um 79 Monate zu Gunsten der HPV- und Lymphknoten-positiven Patienten.

3.4.9 Einfluss einer Hochrisiko-Situation

Die Hochrisikosituation wird definiert durch positive Resektionsränder (R1) oder das Vorliegen von extrakapsulärem Lymphknotenwachstum (ece+). Die untersuchte Kohorte wurde in 3 Risikogruppen unterteilt. Erstens die Normalrisikogruppe, die weder extrakapsuläres Lymphknotenwachstum, noch positive Resektionsränder aufwies. Zweitens die Risikogruppe, welche einen der beiden Parameter aufwies und drittens die Hochrisikogruppe, welche beide Parameter aufwies.

Tab. 28: Kreuztabelle der Hochrisikopatienten

Häufigkeiten Hochrisiko	R0	R1	Summe
ece-	22	3	25
ece+	27	6	33
Summe	49	9	58

Von 58 Patienten lagen Informationen über beide Parameter vor, darunter waren 22 Patienten in beiden Parametern negativ und 6 Patienten in beiden Parametern positiv. 30 Patienten wiesen nur einen der beiden Parameter in positiver Ausprägung auf, von denen nur 3 Patienten einen positiven Resektionsrand aufwiesen. 27 Patienten hingegen wiesen extrakapsuläres Lymphknotenwachstum auf.

Tab. 29: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Hochrisiko-Situation

Hochrisiko	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
ece- R0	18	6	12	-	-	0,009
ece+ / R1	20	9	11	47	7 - 87	
ece+ & R1	3	3	0	20	15 -25	
gesamt	41	18	23	60	43 - 77	

In die Überlebensanalyse konnten 41 Patienten eingeschlossen werden. Die mediane Überlebenszeit konnte für die Normalrisikogruppe nicht berechnet werden, da am Ende des Beobachtungszeitraumes mehr als 50 % der Patienten lebte.

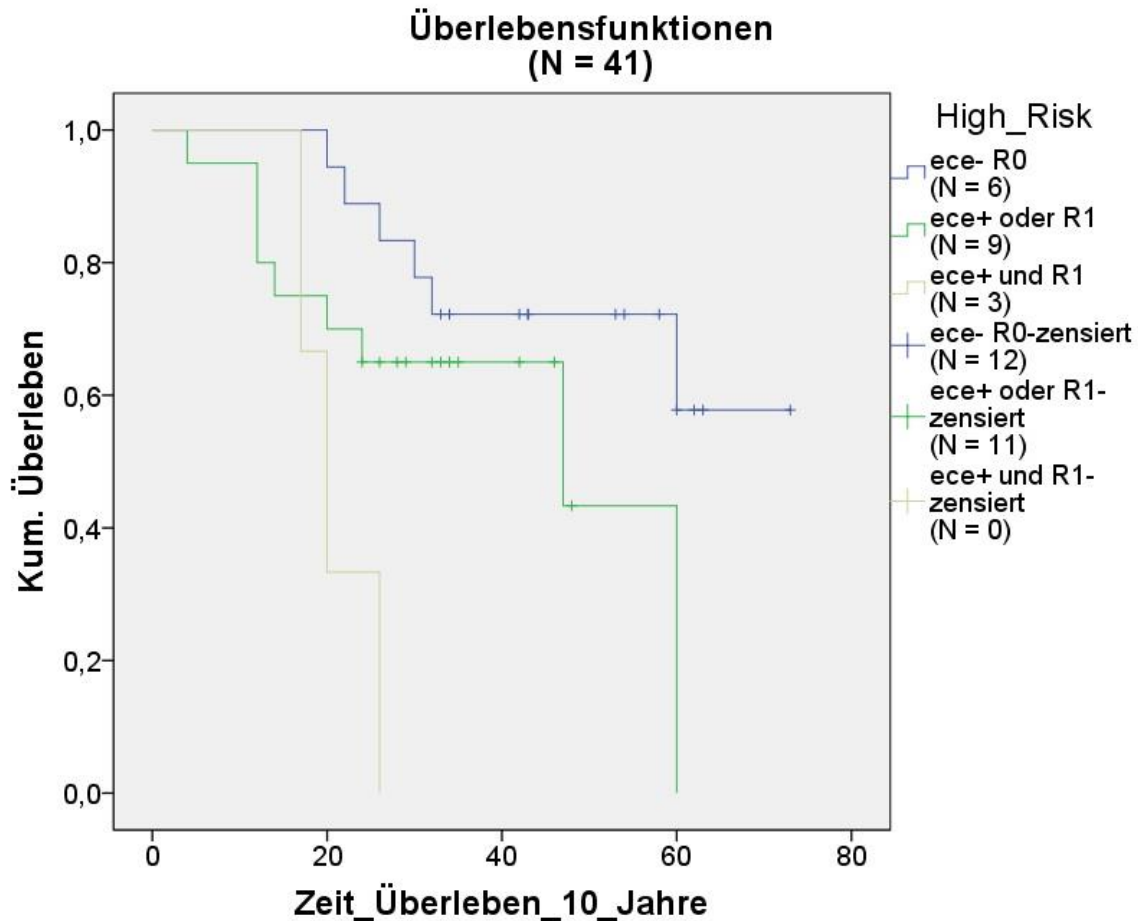


Abb. 75: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Hochrisiko-Situation

In der untersuchten Kohorte war das Vorliegen einer Hochrisikosituation signifikant assoziiert mit einem kürzeren Überleben. Die Überlebenszeit nahm mit der Zunahme an positiven Parametern ab. Die 10-Jahresüberlebensraten beliefen sich auf 67 % in der

Kohorte mit negativen Parametern und auf 55 % in der Kohorte mit nur einem Positivbefund. Keiner der 3 Patienten, welche beide Parameter in Positivausprägung aufwiesen, erreichte die 10-Jahresüberlebensmarke.

3.4.10 Einfluss des klassierten Alters bei Erstdiagnose

Tab. 30: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem klassierten Alter bei Erstdiagnose

Alter ≤ 60 vs. Alter > 60	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter ≤ 60	77	29	48	-	-	0,015
Alter > 60	77	46	31	57	33 - 81	
gesamt	154	75	79	69	39 - 99	

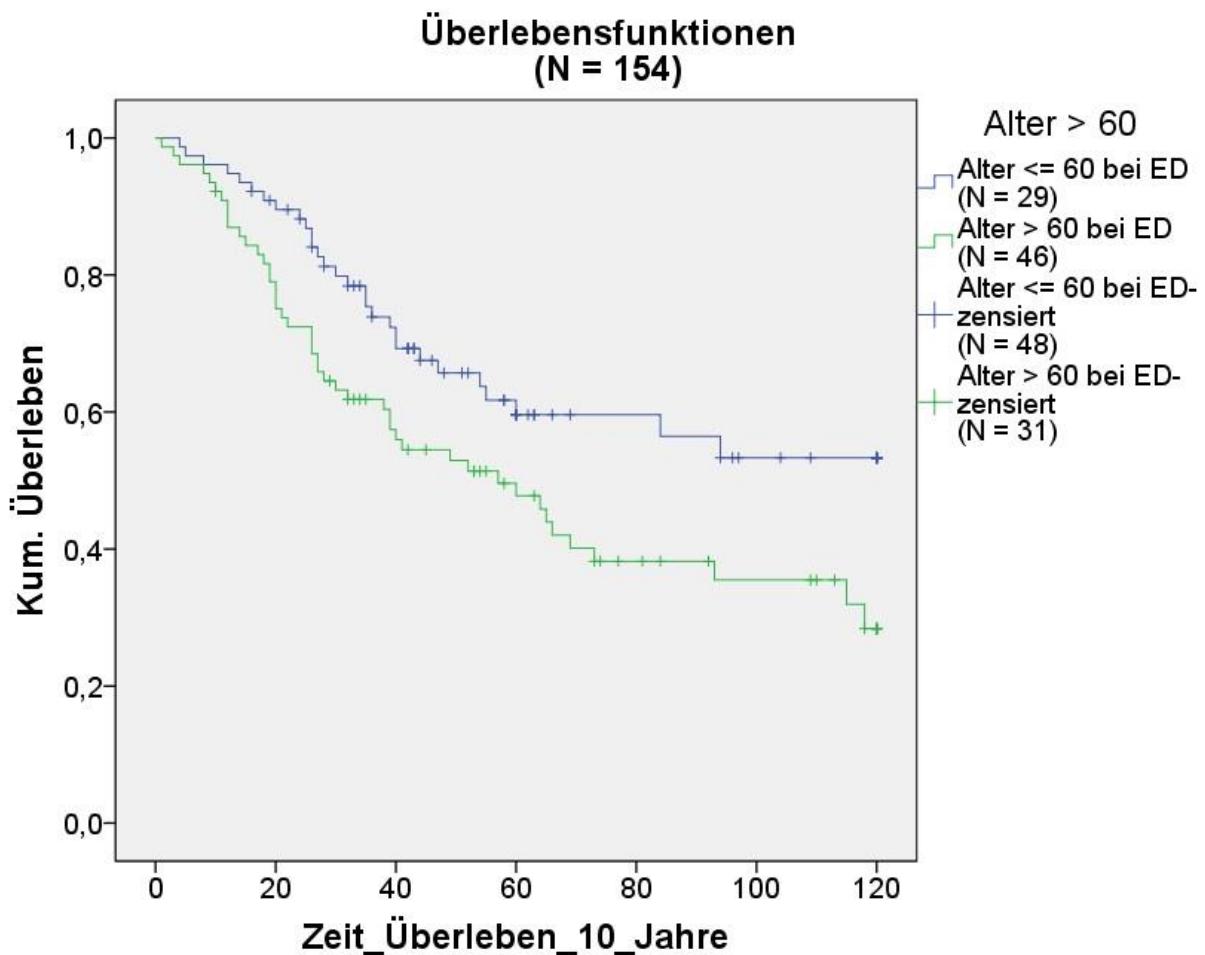


Abb. 76: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose. In der untersuchten Patientenkohorte konnte ein signifikanter Effekt des Alters (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre) nachgewiesen werden

Die Patientenkohorte wurde zunächst nach dem Alter bei der Erstdiagnose gruppiert. Alle Patienten, welche bei Erstdiagnose 60 Jahre oder jünger waren, wurden verglichen mit denen, die älter als 60 Jahre waren. Patienten, welche 60 Jahre oder jünger waren, hatten ein signifikant längeres Überleben, als Patienten in höherem Alter. Dabei gilt es zu bedenken, dass diese Korrelation durch das absolute Alter beeinflusst wird.

3.4.11 Einfluss einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge oder Kopf-Hals

Tab. 31: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge, oder Kopf-Hals

Zweitneoplasie (Ösophagus, Lunge, HNC)	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenz intervall	p-Wert
keine Zweitneoplasie in Lunge, Ösophagus, HNC	127	54	73	115	-	0,003
Zweitneoplasie in Lunge, Ösophagus, HNC	28	21	7	39	22 - 56	
Gesamt	155	75	80	69	42 - 96	

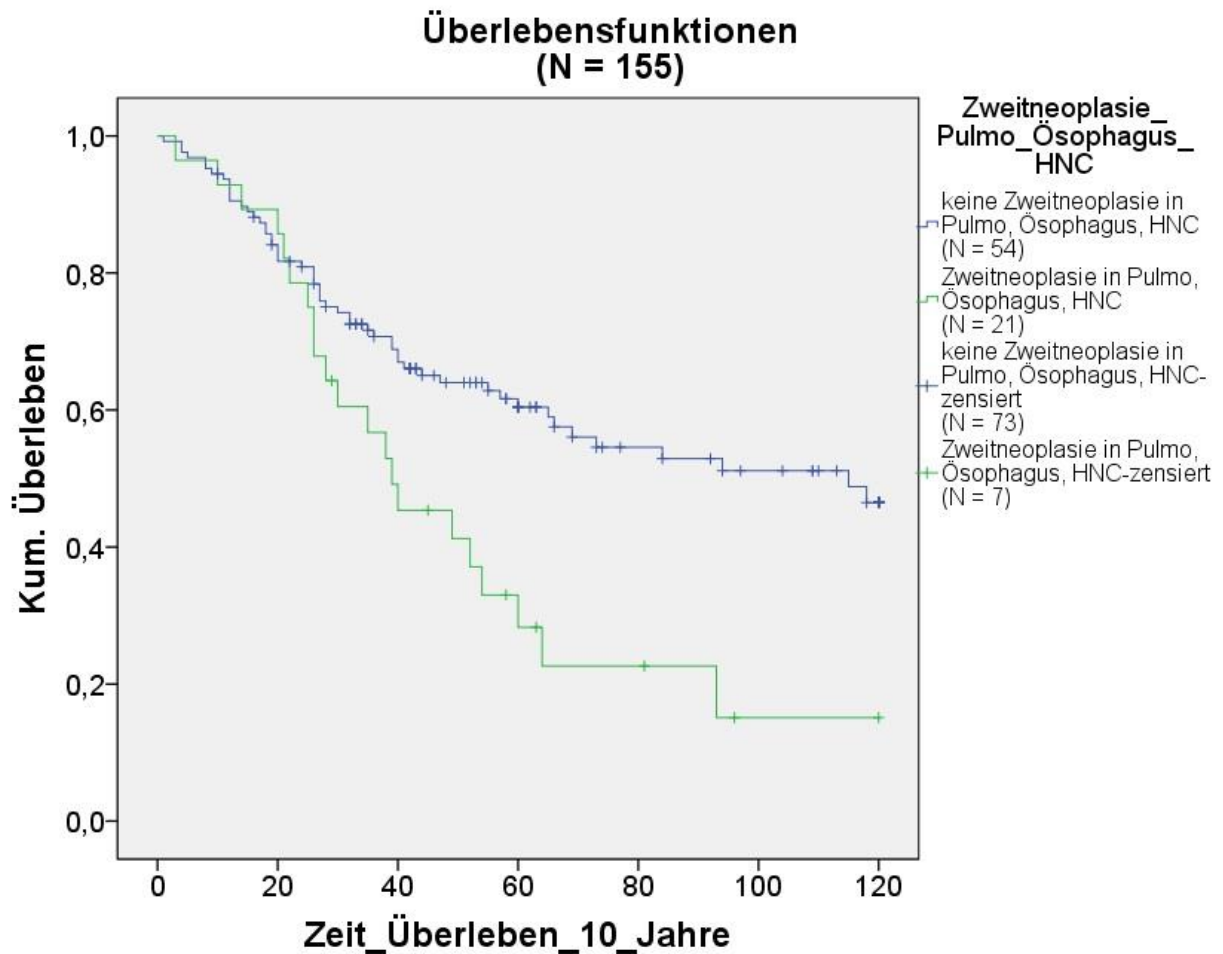


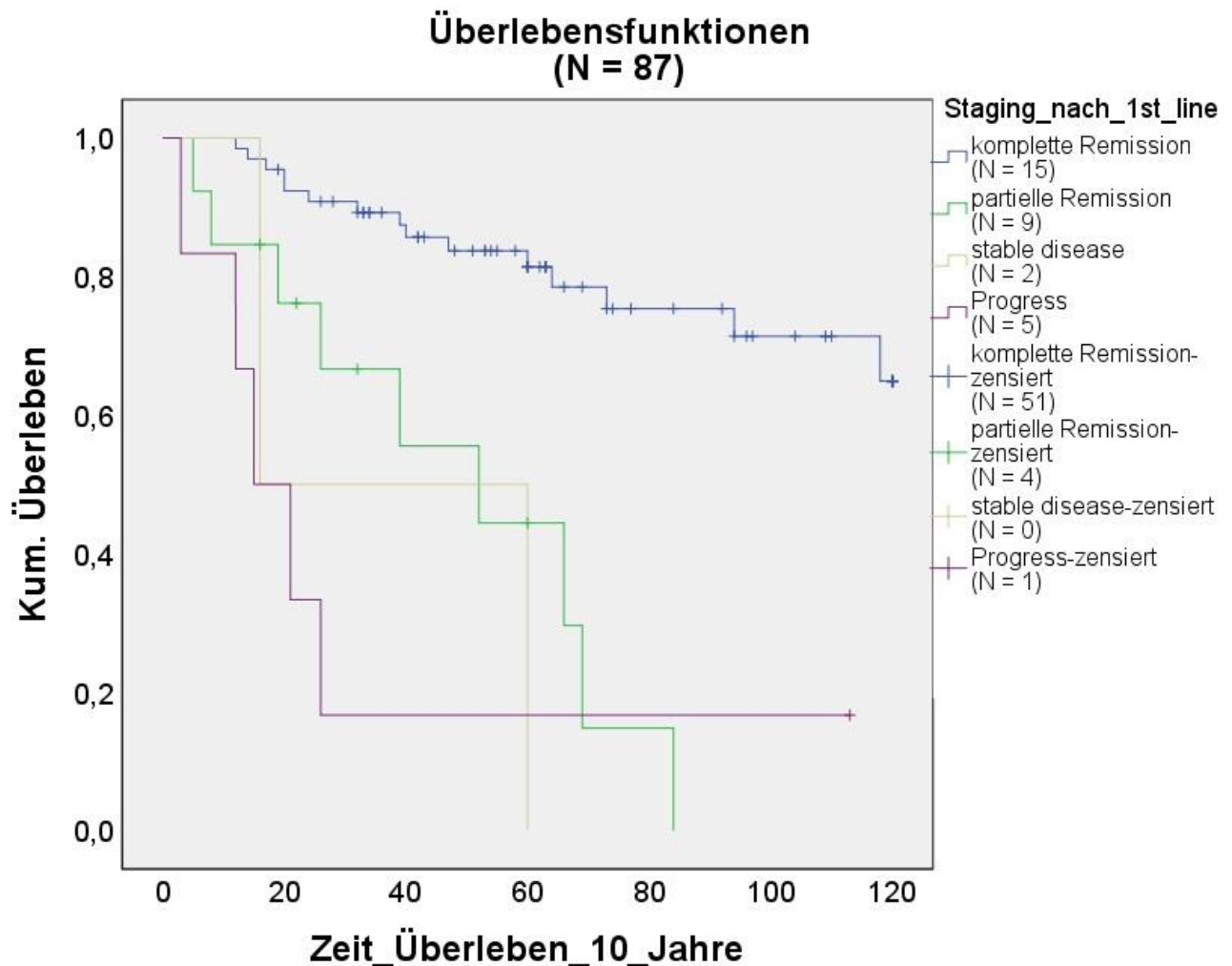
Abb. 77: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge oder Kopf-Hals. Das Vorliegen von mindestens einem Tumor in dieser Lokalisation war assoziiert mit einer signifikant verkürzten Überlebenszeit

In der untersuchten Kohorte zeigte sich, unter dem Vorliegen einer Zweitneoplasie in dem Bereich von Ösophagus, Lunge oder Kopf-Hals, ein medianes Überleben von 39 Monaten nach Erstdiagnose. Damit ist das mediane Überleben, mit 115 Monaten nach Erstdiagnose in der Gruppe ohne Zweitneoplasien, signifikant länger. Auch die 10-Jahresüberlebensraten differierten deutlich zwischen den beiden Gruppen. Unter den Patienten mit einer Zweitneoplasie lag die 10-Jahresüberlebensrate bei 25 %, in der Gruppe ohne Zweitneoplasie hingegen bei 58 %. Um zu überprüfen ob die Anzahl der Zweitneoplasien hierbei eine Signifikanz vortäuscht, wurde eine Cox-Regression durchgeführt, welche statistisch jedoch keine Signifikanz bezüglich der Anzahl der Zweitneoplasien erbrachte ($p = 0,961$, $HR = 0,974$).

3.4.12 Einfluss des Staging-Ergebnisses nach Erstlinientherapie

Tab. 32: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Staging-Ergebnis nach Erstlinientherapie

Staging nach Erstlinientherapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Komplette Remission	66	15	51	-	-	0,000
Partielle Remission	13	9	4	52	16 – 88	
stabile Erkrankung	2	2	0	16	-	
Progress	6	5	1	15	4 - 26	
gesamt	87	31	56	-	-	

**Abb. 78:** Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Staging-Ergebnis nach Erstlinientherapie

Das Staging-Ergebnis nach der Erstlinientherapie zeigte eine signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit nach Erstdiagnose (Log-Rank-Test: $p = 0,000$). Für Patienten in einer kompletten Remission konnte kein medianes Überleben errechnet werden, da zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch 77 % der Patienten lebten. Patienten in partieller Remission wiesen ein medianes Überleben von 52 Monaten auf, wohingegen Patienten im Progress ein medianes Überleben von 26 Monaten zeigten. Verwunderlich scheint zunächst, dass Patienten mit einer stabilen Erkrankung nahezu das gleiche mediane Überleben (16 Monate) verzeichneten, wie Patienten im Progress (15 Monate). Dies ist höchstwahrscheinlich der sehr kleinen Fallzahl in dieser Gruppe geschuldet (2 Fälle mit stabiler Erkrankung). Die 10-Jahresüberlebensraten lagen für die Patienten mit kompletter Remission nach Erstlinientherapie bei 77 %. Patienten mit einer partiellen Remission wiesen 10-Jahresüberlebensraten von 31 % auf. Keiner der beiden Patienten mit stabiler Erkrankung nach Erstlinientherapie erreichte die 10-Jahresüberlebensmarke. 17 % der Patienten mit einer progressiven Erkrankung erreichten das 10-Jahresüberleben. Dem Ergebnis der Staging-Untersuchung nach der Erstlinientherapie kommt also eine hohe prädiktive Bedeutung zu.

3.4.13 Einfluss einer operativen Erstlinientherapie

Tab. 33: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von einer OP in der Erstlinientherapie

Operation in Erstlinie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
keine OP 1st	38	21	17	64	30 - 98	0,187
OP 1st	115	53	62	93	44 – 142	
Gesamt	153	74	79	69	42 - 96	

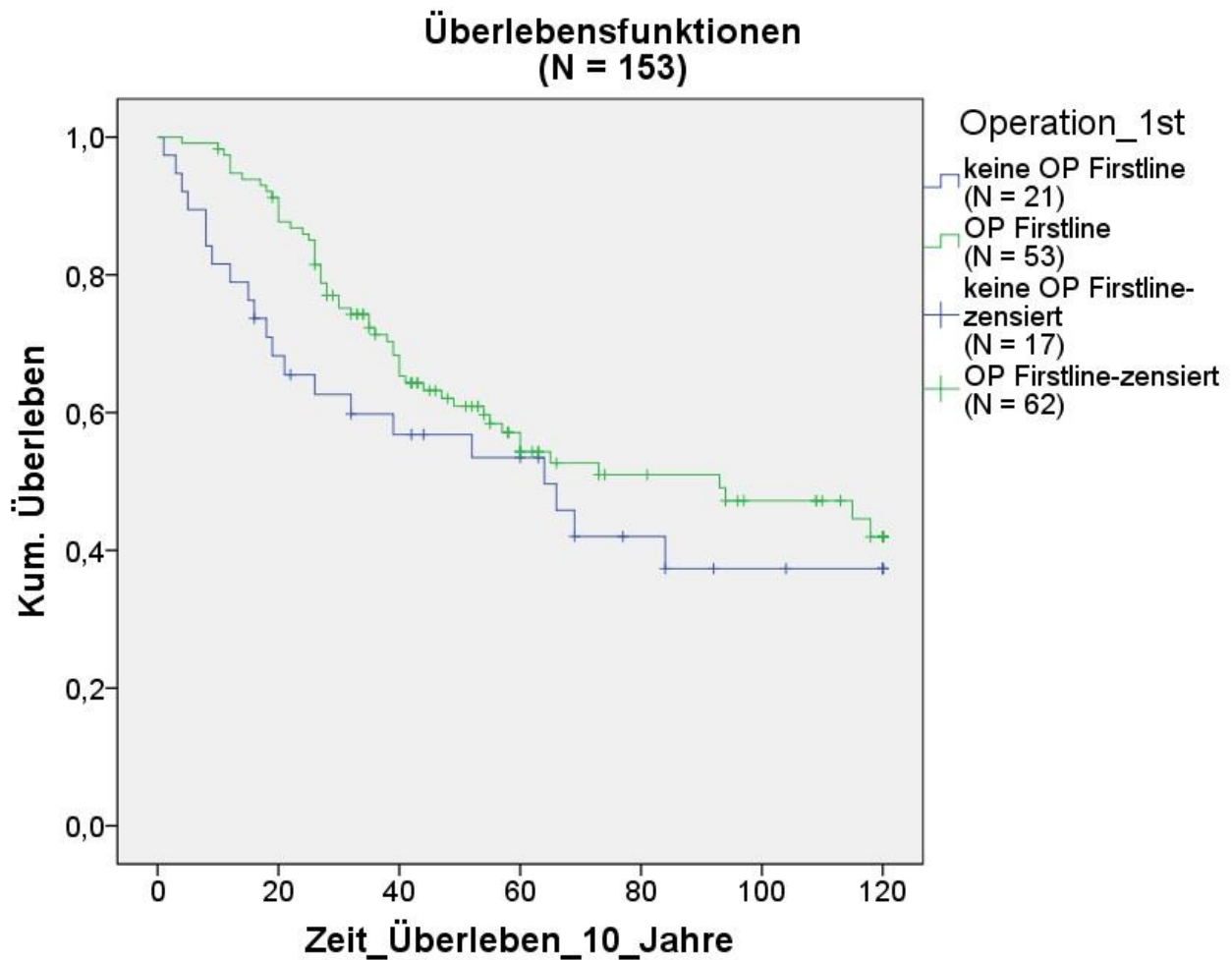


Abb. 79: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von einer OP in der Erstlinientherapie. Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen einer OP in der Erstlinie und dem Überleben nachgewiesen werden

In den Kaplan-Meier-Kurven ließ sich der Trend erkennen, dass Patienten, welche in der Erstlinie operiert wurden, eine längere Überlebenszeit aufwiesen, als solche welche rein konservativ therapiert wurden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die 10-Jahresüberlebensraten lagen bei 45 % der nicht operierten Patienten und bei 54 % der in Erstlinie resezierten Patienten.

In der Überlebensanalyse nach Variablen zeigte sich insgesamt, dass viele der Variablen eine zu geringe Fallzahl aufwiesen, als dass sie statistisch als signifikant gewertet werden konnten. Dennoch zeigte die Kohorte mit kleinen Untergruppen immerhin eine Tendenz, die statistisch gesehen nah an dem Cut-Off-Wert der

Signifikanz lag ($p < 0,05$). Häufig verdeutlichten die Kaplan-Meier-Kurven diesen Trend. Die Variablen, die hingegen eindeutige Signifikanz in Bezug auf das Überleben zeigten, sind in der untenstehenden Tabelle der Übersichtlichkeit halber erneut zusammengefasst.

Tab. 34: Übersicht der Variablen, welche eine signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit zeigten

klinische Gruppe	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
1	26	10	16	115	-	0,018
2	85	40	45	65	7 - 123	
3	26	14	12	69	42 - 96	
4	12	9	3	21	0 - 49	
gesamt	149	73	76	69	42 - 96	
Primärlokalisierung	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Mundhöhle	20	10	10	39	7 - 21	0,007
Oropharynx	62	36	26	49	22 - 76	
Larynx / Hypopharynx	42	20	22	66	54 - 78	
Nasopharynx	20	3	17	-	-	
gesamt	144	69	75	73	44 - 102	
High_Risk	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
ece- R0	18	6	12	-	-	0,009
ece+ / R1	20	9	11	47	7 - 87	
ece+ & R1	3	3	0	20	15 -25	
gesamt	41	18	23	60	43 - 77	
Alter ≤ 60 vs. Alter > 60	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter ≤ 60	77	29	48	-	-	0,015
Alter > 60	77	46	31	57	33 - 81	
gesamt	154	75	79	69	39 - 99	

Zweitneoplasie (Pulmo, Ösophagus, HNC)	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
keine Zweitneoplasie in Pulmo, Ösophagus, HNC	127	54	73	115	-	0,003
Zweitneoplasie in Pulmo, Ösophagus, HNC	28	21	7	39	22 - 56	
Gesamt	155	75	80	69	42 - 96	
Staging nach Erstlinientherapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Komplette Remission	66	15	15	56	48 - 64	0,000
Partielle Remission	13	9	4	26	11 - 41	
Stable Disease	2	2	0	14	0 - 46	
Progress	6	5	1	14	0 - 28	
gesamt	87	31	56	47	38 - 56	
Fernmetastasenstatus	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
M0 bei ED	137	65	72	69	41 - 97	0,005
M1 bei ED	12	9	3	21	0 - 49	
gesamt	149	74	75	66	38 - 94	
Invasion von Blutgefäßen	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
V0	40	16	24	60	41 - 79	0,003
V1	4	4	0	20	7 - 33	
gesamt	44	20	24	57	37 - 77	

3.5 Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Therapie

3.5.1 Erstlinientherapie: OP

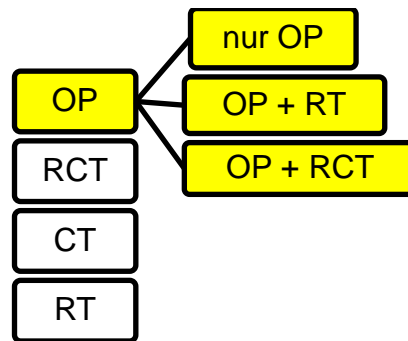


Abb. 80: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert wurden

Diese Subanalyse umfasst alle Patienten, welche in der Erstlinie operativ behandelt wurden, unabhängig von der adjuvanten Therapie. Die mediane Überlebenszeit betrug 93 Monate nach Diagnosestellung, mit einem Standardfehler von 25 Monaten und einem 95 % Konfidenzintervall von 44 bis 142 Monaten. 53 Patienten (46 %) verstarben innerhalb von 10 Jahren, 62 Patienten (54 %) erreichten die 10-Jahresüberlebensmarke.

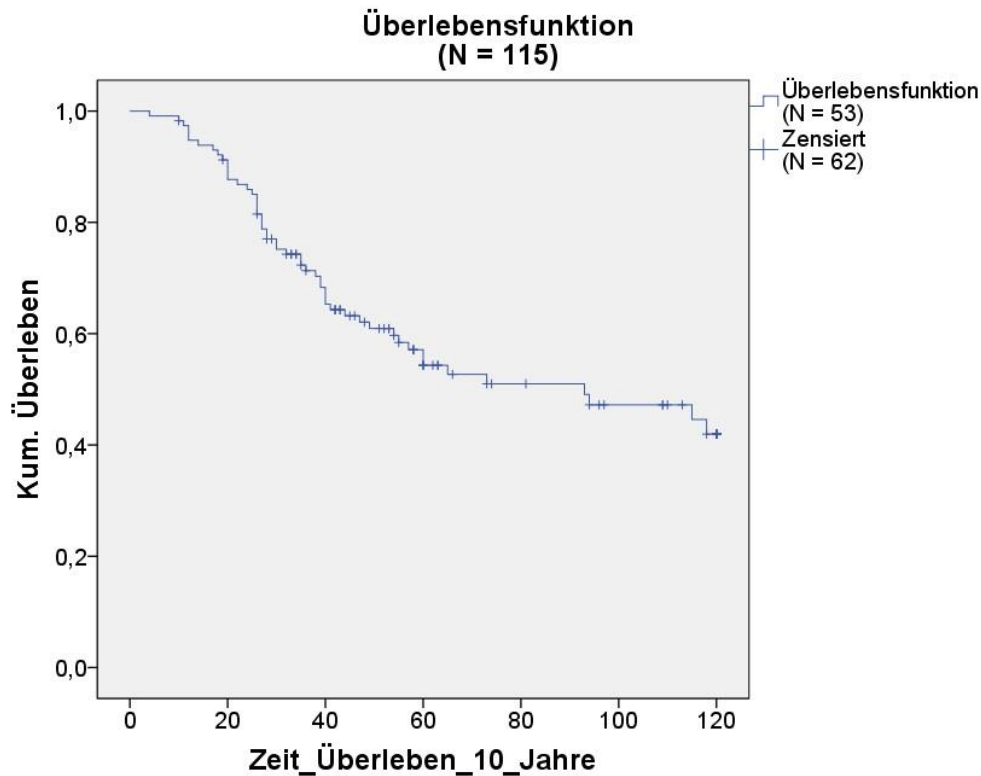


Abb. 81: Kaplan-Meier-Kurve aller in Erstlinie operierten Patienten. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 54 %

3.5.1.1 Erstlinientherapie: Primäre OP

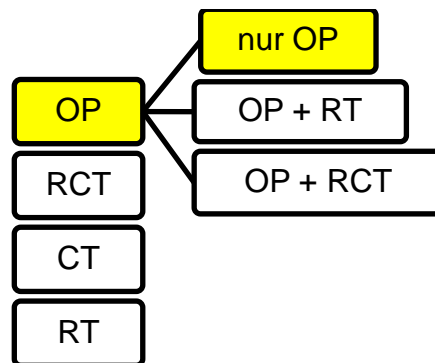


Abb. 82: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche primär operiert wurden

34 Patienten wurden in der Erstlinie ohne adjuvante Therapie operiert. Von 8 Patienten fehlten die Informationen, ob sie noch lebten oder bereits verstorben waren. 16 Patienten starben während des Beobachtungszeitraums, 14 von ihnen innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung. 12 Patienten erreichten die 10-Jahresüberlebensmarke, 9 von ihnen lebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Die mediane Überlebenszeit betrug 60 Monate mit einem Standardfehler von 37 Monaten. Das 95 % Konfidenzintervall reichte von 0 bis 133 Monaten. Die 10-Jahresüberlebensrate dieser Kohorte belief sich auf 46 %.

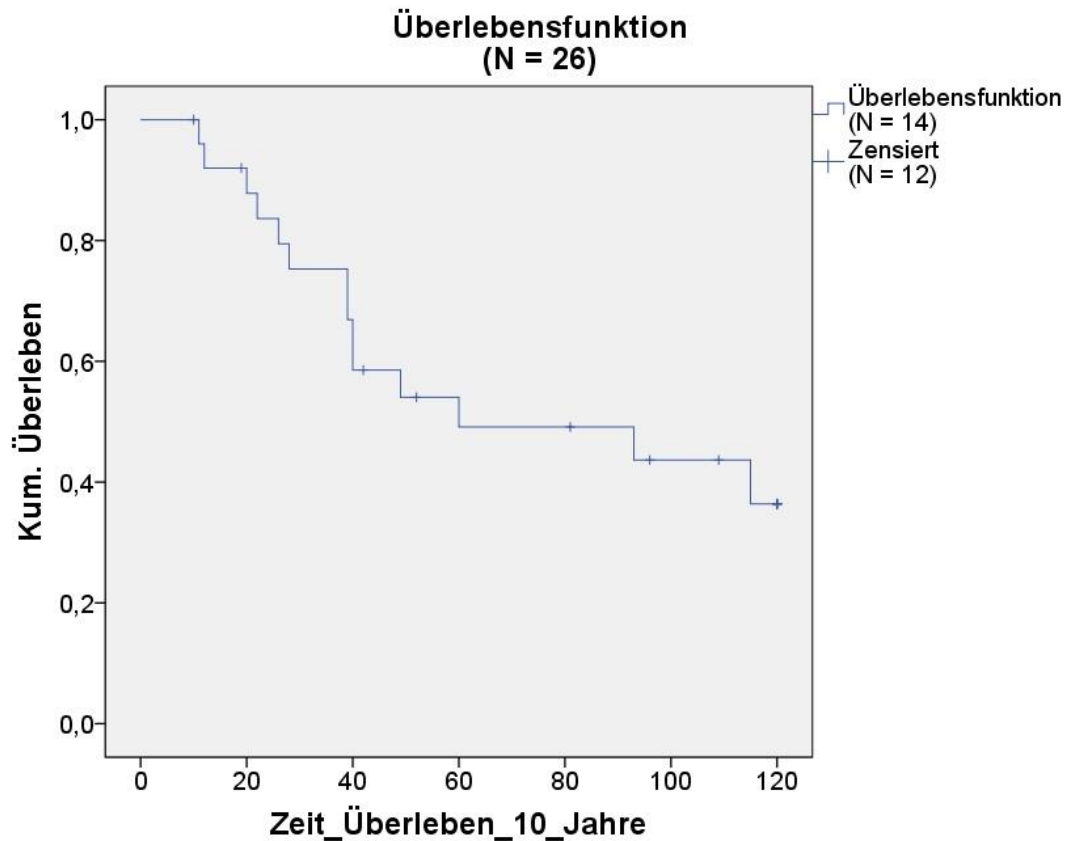


Abb. 83: Kaplan-Meier-Kurve der primär operierten Patienten. Die mediane Überlebenszeit betrug 60 Monate nach Diagnosestellung (95 % KI 0 - 133)

3.5.1.2 Erstlinientherapie: OP mit adjuvanter Bestrahlung

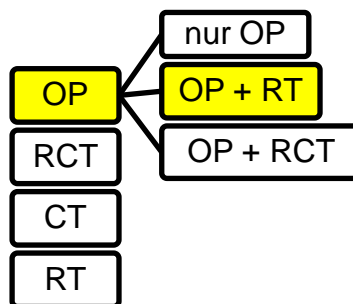


Abb. 84: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden

27 Patienten wurden in der Erstlinientherapie operiert und adjuvant bestrahlt. 20 Patienten flossen in die Überlebensanalysen ein, von 7 Patienten fehlten die Informationen, ob die sie noch lebten oder bereits verstorben waren. Bei in Erstlinie operierten und adjuvant bestrahlten Patienten lag die 10-Jahresüberlebensrate bei

60 %. 8 Patienten starben innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung. Da am Ende der Beobachtungszeit noch über 50 % der Patienten lebten, ist die Angabe der medianen Überlebenszeit nicht möglich.

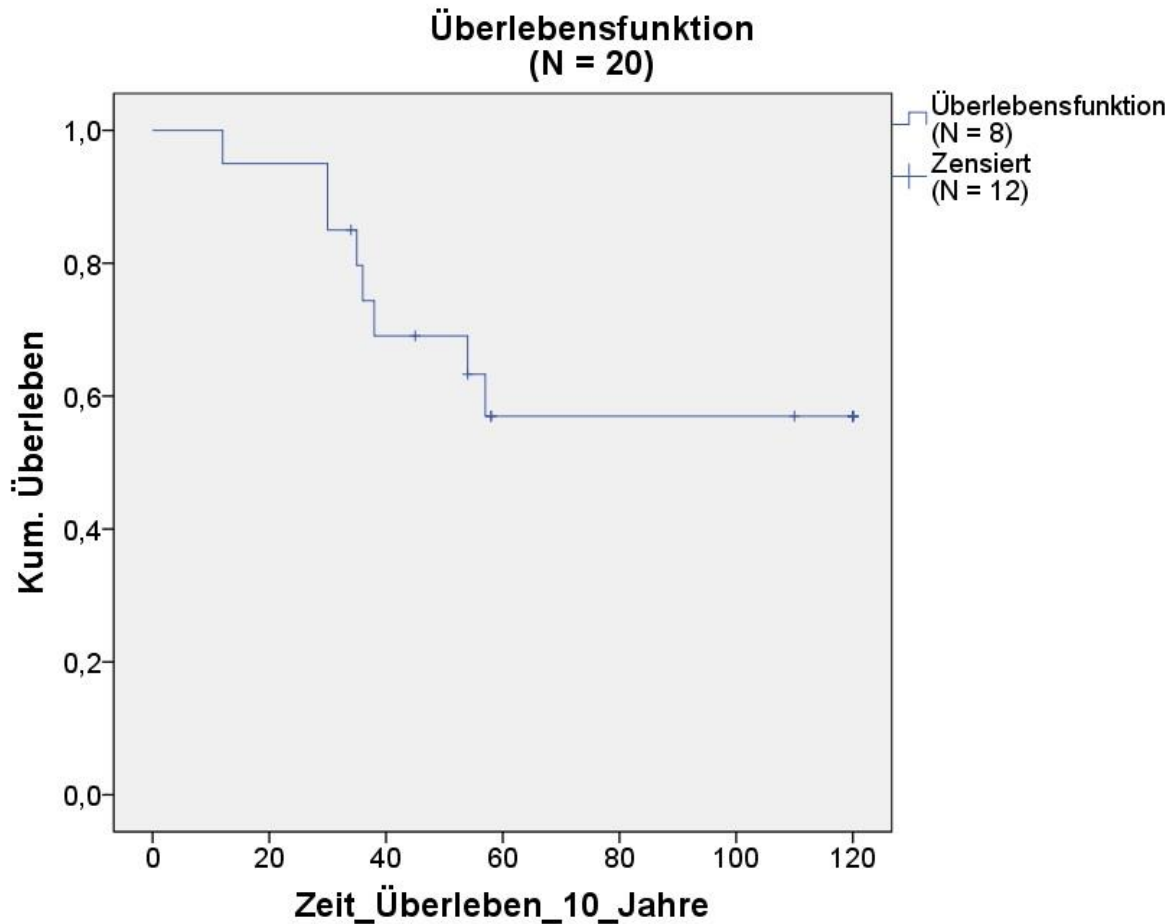


Abb. 85: Kaplan-Meier-Kurve der in Erstlinie operierten und adjuvant bestrahlten Patienten. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 60 %

3.5.1.3 Erstlinientherapie: OP mit adjuvanter Radiochemotherapie

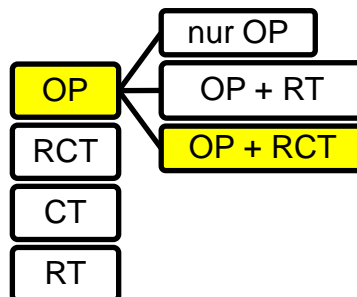


Abb. 86: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden

92 Patienten wurden in der Erstlinie operativ versorgt und adjuvant mittels Radiochemotherapie behandelt. Von 92 Patienten lagen uns bei 69 Patienten Informationen über den Überlebensstatus vor, sodass sie in die Überlebensanalyse einfließen. 31 Patienten verstarben innerhalb der ersten 10 Jahre. 38 Patienten (55 %) erreichten das 10-Jahresüberleben. Die mediane Überlebenszeit betrug 73 Monate mit einem 95 % Konfidenzintervall von 31 bis 115 Monaten.

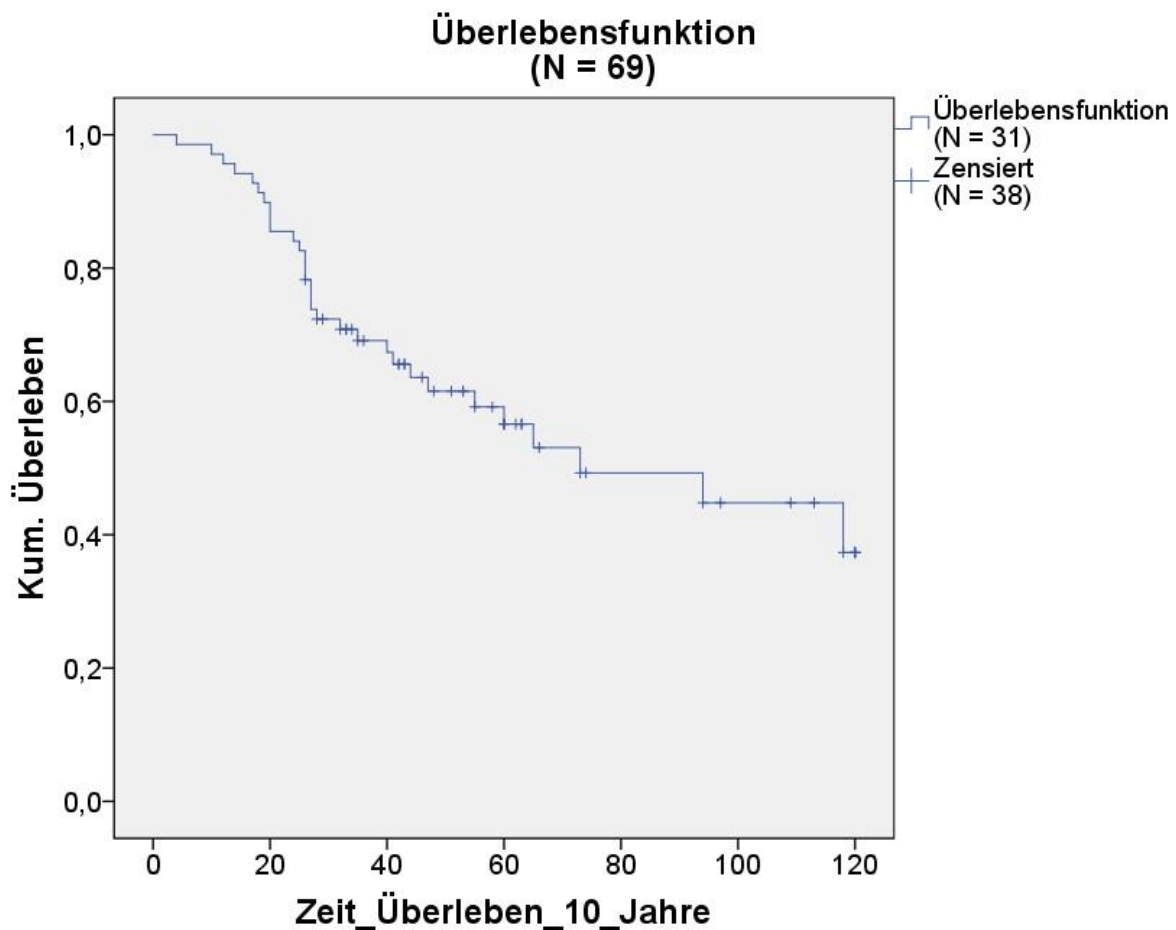


Abb. 87: Kaplan-Meier-Kurve der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 55 %

3.5.1.3.1 Vergleich von Carboplatin und Cisplatin

In der Subgruppe der operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten wurden 31 Patienten mit Carboplatin behandelt, darunter waren 25 Männer und 6 Frauen. Die Altersverteilung war normalverteilt mit einem Mittelwert von 62 Jahren und einer Standardabweichung von 10 Jahren. Der überwiegende Anteil dieser Patienten wies

eine klinische Gruppe 2 (26 Patienten, 84 %) und ein UICC-Stadium IV (23 Patienten, 74 %) auf. 17 Patienten dieser Gruppe hatten positive Lymphknoten im Sinne eines N2-Stadiums. In die 10-Jahresüberlebensanalysen konnten 22 Patienten eingeschlossen werden. Die mediane Überlebenszeit der mit Carboplatin behandelten Subgruppe betrug 94 Monate nach Diagnosestellung. Die 10-Jahresüberlebensrate lag bei 46 %.

Tab. 35: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant mit Carboplatin radiochemotherapiert wurden

Charakteristika der Patienten, welche in Erstlinie operiert und radiochemotherapiert wurden. Carboplatinsubgruppe (N = 31)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	25	
	weiblich	6	
Alter bei ED			62
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	1	
	UICC-Stadium I	0	
	UICC-Stadium II	1	
	UICC-Stadium III	5	
	UICC-Stadium IV	24	
klinische Gruppe	Gruppe 1	1	
	Gruppe 2	26	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	2	
Primärlokalisation	Mundhöhle	5	
	Oropharynx	11	
	Larynx/Hypopharynx	13	
	Nasopharynx	0	
	Parotis	1	
	CUP	0	
	andere	1	

Mit Cisplatin wurden insgesamt 57 Patienten adjuvant radiochemotherapiert, darunter befanden sich 47 Männer und 10 Frauen. Die Altersverteilung war normalverteilt mit einem Mittelwert von 57 und einer Standardabweichung von 9 Jahren. Die untenstehende Tabelle fasst die Charakteristika dieser Subgruppe zusammen. Auch hier waren die meisten Patienten der klinischen Gruppe 2 (51 Fälle) und dem UICC-IV-Stadium (49 Fälle) zuzuordnen. 39 Patienten wiesen bei Erstdiagnose ein N2-Stadium

auf. In die 10-Jahresüberlebensanalysen konnten 34 Patienten eingeschlossen werden. Die mediane Überlebenszeit der mit Cisplatin behandelten Subgruppe konnte nicht berechnet werden, da zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch mehr als 50 % lebten. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 65 %.

Tab. 36: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapiert wurden

Charakteristika der Patienten, welche in Erstlinie operiert und radiochemotherapiert wurden. Cisplatinsubgruppe (N = 57)			
		N	Mittelwert
Geschlecht	männlich	47	
	weiblich	10	
Alter bei ED			57
UICC-Stadium	keine Aussage über UICC-Stadium	0	
	UICC-Stadium I	1	
	UICC-Stadium II	1	
	UICC-Stadium III	6	
	UICC-Stadium IV	49	
klinische Gruppe	Gruppe 1	2	
	Gruppe 2	51	
	Gruppe 3	0	
	Gruppe 4	3	
Primärlokalisation	Mundhöhle	7	
	Oropharynx	23	
	Larynx/Hypopharynx	16	
	Nasopharynx	5	
	Parotis	3	
	CUP	1	
	andere	2	

Tab. 37: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin vs. Cisplatin. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant

Carbo vs. Cis	n	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Carboplatin	22	12	10	94	43 - 145	0,911
Cisplatin	34	12	22	-	-	
Carbo + Cis	6	3	3	55	-	
Gesamt	62	27	35	73	35 - 112	

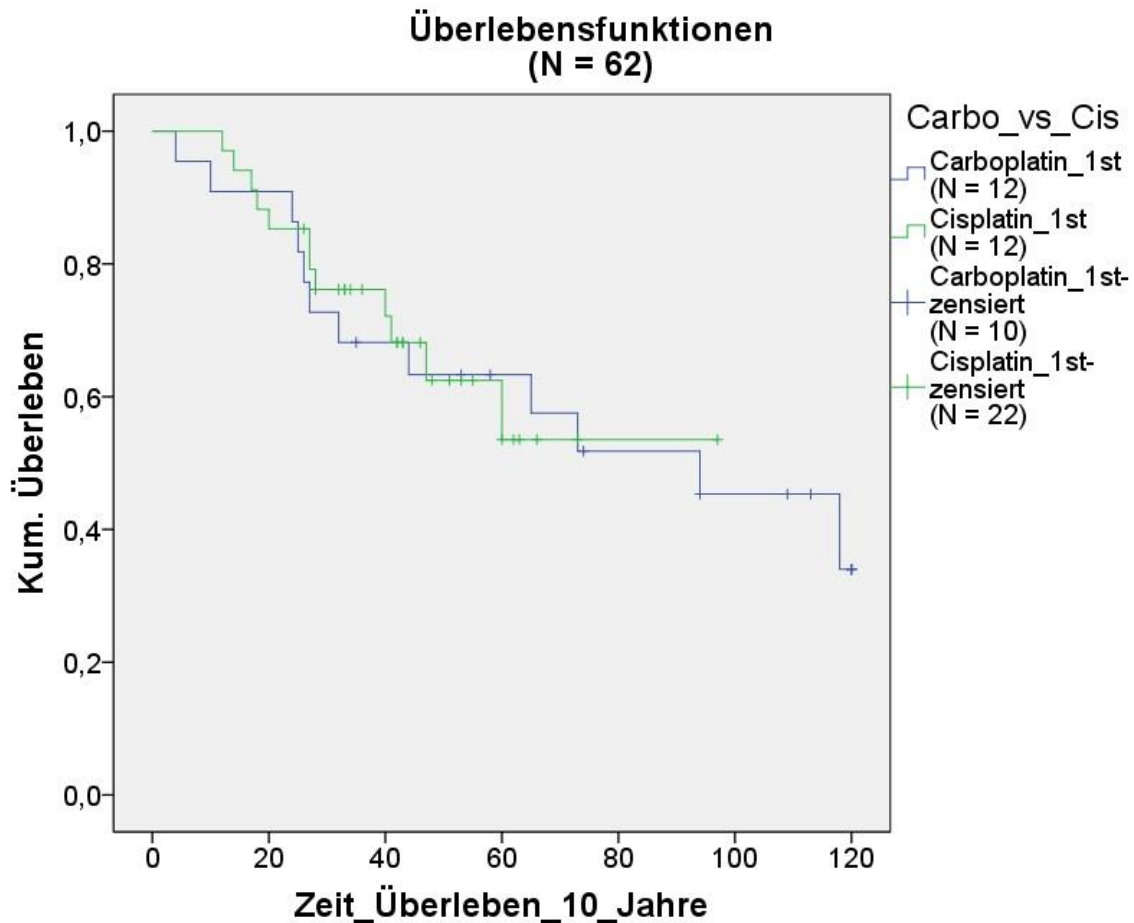


Abb. 88: Kaplan-Meier-Kurven der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Vergleich zwischen der Gabe von Carboplatin mit der Gabe von Cisplatin. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug in der Cisplatingruppe 65 % und in der Carboplatingruppe 46 %. Statistisch war dieses Ergebnis aufgrund zu geringer Fallzahl nicht signifikant

Unter den in Erstlinie operierten und adjuvant chemotherapierten Fällen, erhielten 57 Patienten Cisplatin. Nachfolgend verglich ich das Überleben der Patienten unter wöchentlicher Verabreichung mit denen unter Bolustherapie an Tag 1, 22, 43. 22 Patienten erhielten das Zytostatikum als Bolus-Gabe, 26 Patienten wurde Cisplatin als wöchentliche Gabe verabreicht. 2 Patienten erhielten Cisplatin kombiniert mit einem anderen Zytostatikum in einem anderen Therapieschema. In die Überlebensanalyse wurden 33 Patienten einbezogen. Die 10-Jahresüberlebensrate betrug 78 % unter der wöchentlichen Gabe und 48 % unter der Bolustherapie. Dieser Unterschied erwies sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Die mediane Überlebenszeit konnte nur für die Patienten der Bolus-Therapie errechnet werden, da unter den Patienten des

wöchentlichen Therapieregimes zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch mehr als 50 % der Patienten lebten. Die mediane Überlebenszeit der Patienten der Bolus-Therapie betrug 60 Monate nach Erstdiagnose mit einem 95 % Konfidenzintervall von 29 bis 91 Monaten.

Tab. 38: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in Erstlinie operiert und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapiert wurden. Vergleich der wöchentlichen Gabe mit der Bolustherapie. Zwischen den Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben

Schema	n	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
wöchentlich	18	4	14	-	-	0,239
Bolus	15	8	7	60	29 - 91	
Gesamt	33	12	21	-	-	

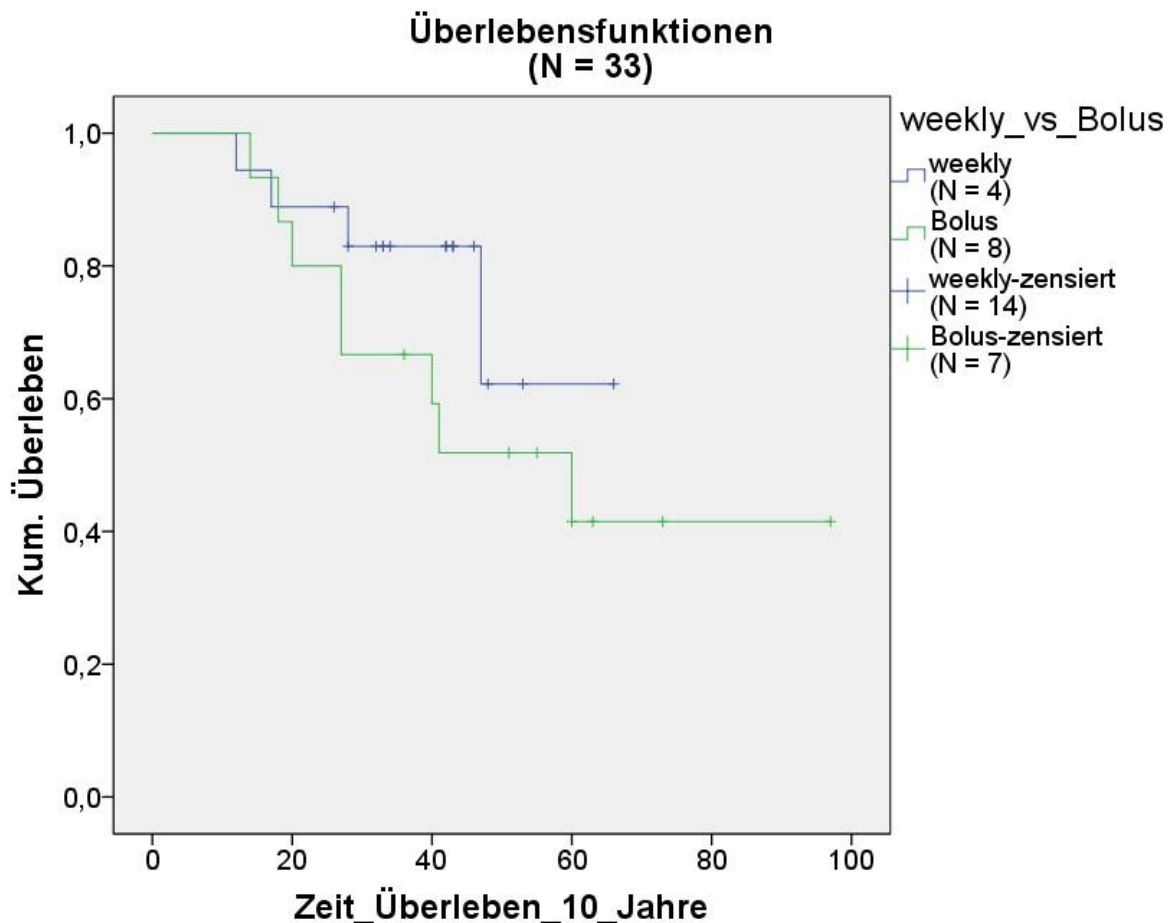


Abb. 89: Kaplan-Meier-Kurven der in Erstlinie operierten und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der Bolusgabe mit der wöchentlichen Verabreichung von Cisplatin

3.5.1.3.2 Zweitlinientherapie

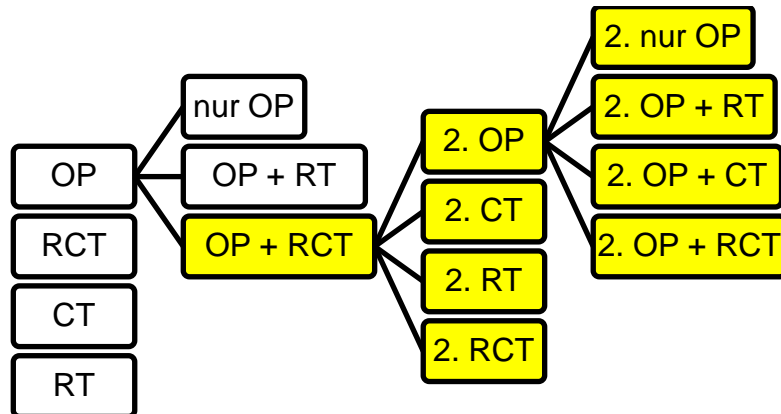


Abb. 90: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden

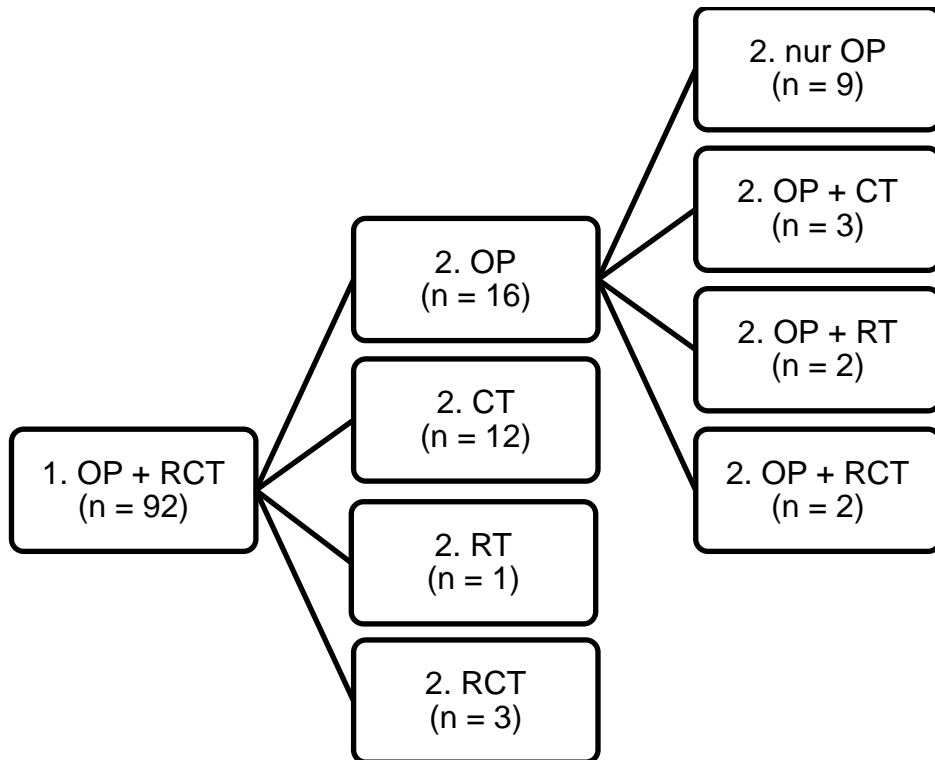


Abb. 91: Fließdiagramm der Zweitlinientherapie der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten

In der Erstlinie wurden 92 Patienten operativ versorgt und adjuvant radiochemotherapiert. Von ihnen erhielten 32 Patienten eine Zweitlinientherapie. Darunter war am häufigsten die alleinige Chemotherapie vertreten (12 Fälle). 9 Patientenfälle wurden ausschließlich mittels Operation behandelt. Darüber hinaus

kamen eine Radiochemotherapie, eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie oder adjuvanter Radiatio oder eine kombinierte Radiochemotherapie zur Anwendung. Ein einzelner Patient wurde ausschließlich bestrahlt.

Zweitlinientherapie (OP und Radiochemo in Erstlinie, N = 32)

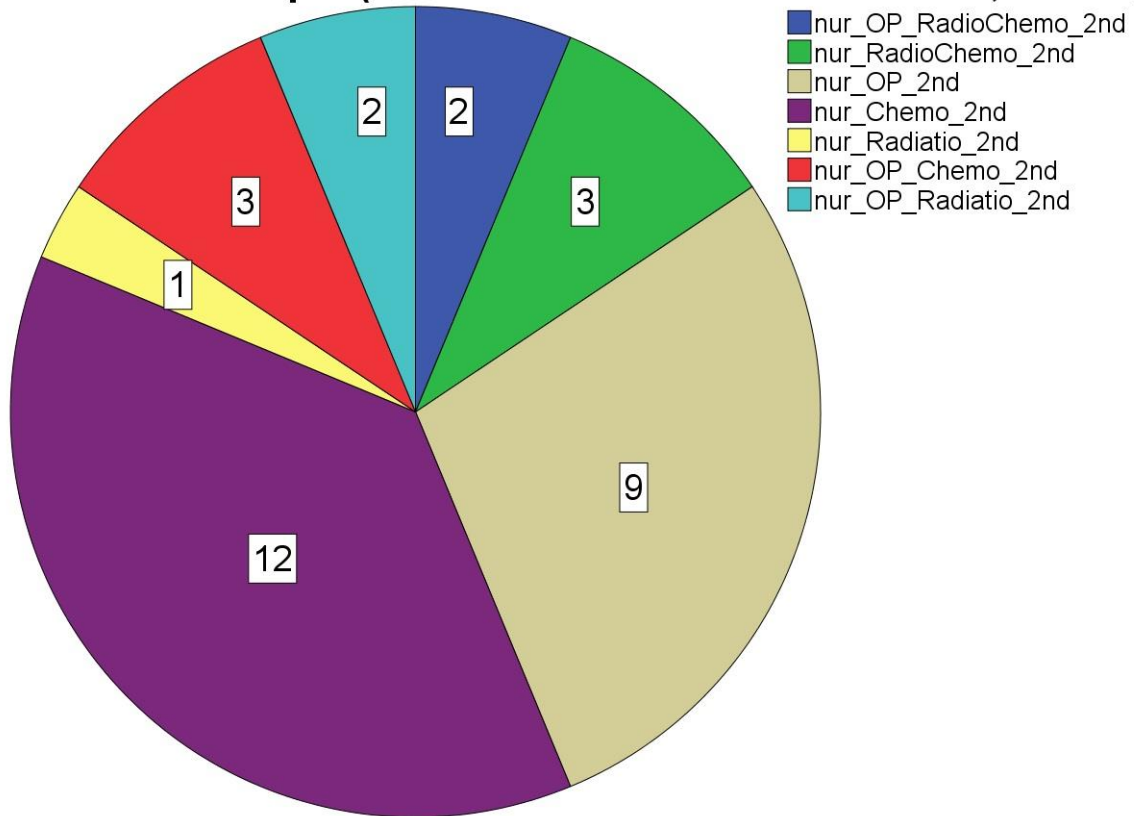


Abb. 92: Kreisdiagramm der Zweitlinientherapien der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Von 32 Patienten lagen Informationen zur Zweitlinientherapie vor

Hinsichtlich des Überlebens konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der in Erstlinie operierten und der in Erstlinie konservativ behandelten Gruppe festgestellt werden. Bei einer insgesamt sehr kleinen Fallzahl erscheint das Outcome der beiden Gruppen nahezu identisch.

Tab. 39: Übersicht der Überlebensanalyse der Zweitlinientherapie unter den in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der operativen mit der konservativen Zweitlinientherapie

OP_RCT_1st : Zweitlinie OP vs. Konservativ	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Konservativ	12	8	4	36	11 - 61	0,903
Operativ	12	9	3	41	36 - 46	
Gesamt	24	17	7	40	32 - 48	

Die nachfolgende Tabelle soll lediglich eine Übersicht über die gegebenen Zweitlinientherapien in der Gruppe der in Erstlinie operierten und radiochemotherapierten Patienten geben. Die Fallzahlen sind zu gering um eine statistisch signifikante Überlegenheit einer Therapiemethode herauszuarbeiten.

Tab. 40: Übersicht der Überlebensanalyse der Zweitlinientherapien unter den in Erstlinie operierten und radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der spezifischen Zweitlinientherapien

OP_RCT_1st_ + Zweitlinientherapie	N	verstorben	zensiert
nur OP 2nd	6	4	2
nur Chemo 2nd	9	7	2
nur Radiatio 2nd	1	0	1
nur OP + Chemo 2nd	2	2	0
nur OP + Radiatio 2nd	2	2	0
nur RadioChemo 2nd	2	1	1
OP + Radiochemo 2nd	2	1	1
Gesamt	24	17	7

3.5.1.4 Vergleich der adjuvanten Therapie unter allen in Erstlinie operierten Patienten

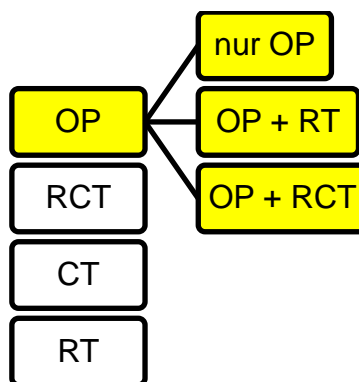


Abb. 93: Fließdiagramm der adjuvanten Therapien der in Erstlinie operierten Patienten

Von 153 in der Erstlinie operierten Patienten gingen 115 Patienten in die Überlebensanalyse mit ein. Die höchste 10-Jahresüberlebensrate mit 60 % verzeichnete die Gruppe der adjuvant bestrahlten Patienten. Da am Ende der Beobachtungszeit noch über 50 % der Patienten lebten, ist die Angabe der medianen Überlebenszeit in dieser Gruppe nicht möglich. Die Patienten, welche in der Erstlinie ausschließlich operiert wurden und keine adjuvante Therapie erhielten, wiesen mit 60 Monaten und 46 % sowohl die geringste mediane Überlebenszeit, als auch die geringste 10-Jahresüberlebensrate auf. Die mediane Überlebenszeit aller in Erstlinie operierten Patienten (unabhängig von der adjuvanten Therapiemethode) betrug 93 Monate.

Tab. 41: Übersicht der Überlebensanalyse der operativen Therapie in Erstlinie unter verschiedenen adjuvanten Therapien

Therapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
nur OP	26	14	12	60	0 - 133	0,592
OP + Radiatio	20	8	12	-	-	
OP + Radiochemo	69	31	38	73	31 - 115	
Gesamt	115	53	62	93	25 - 44	

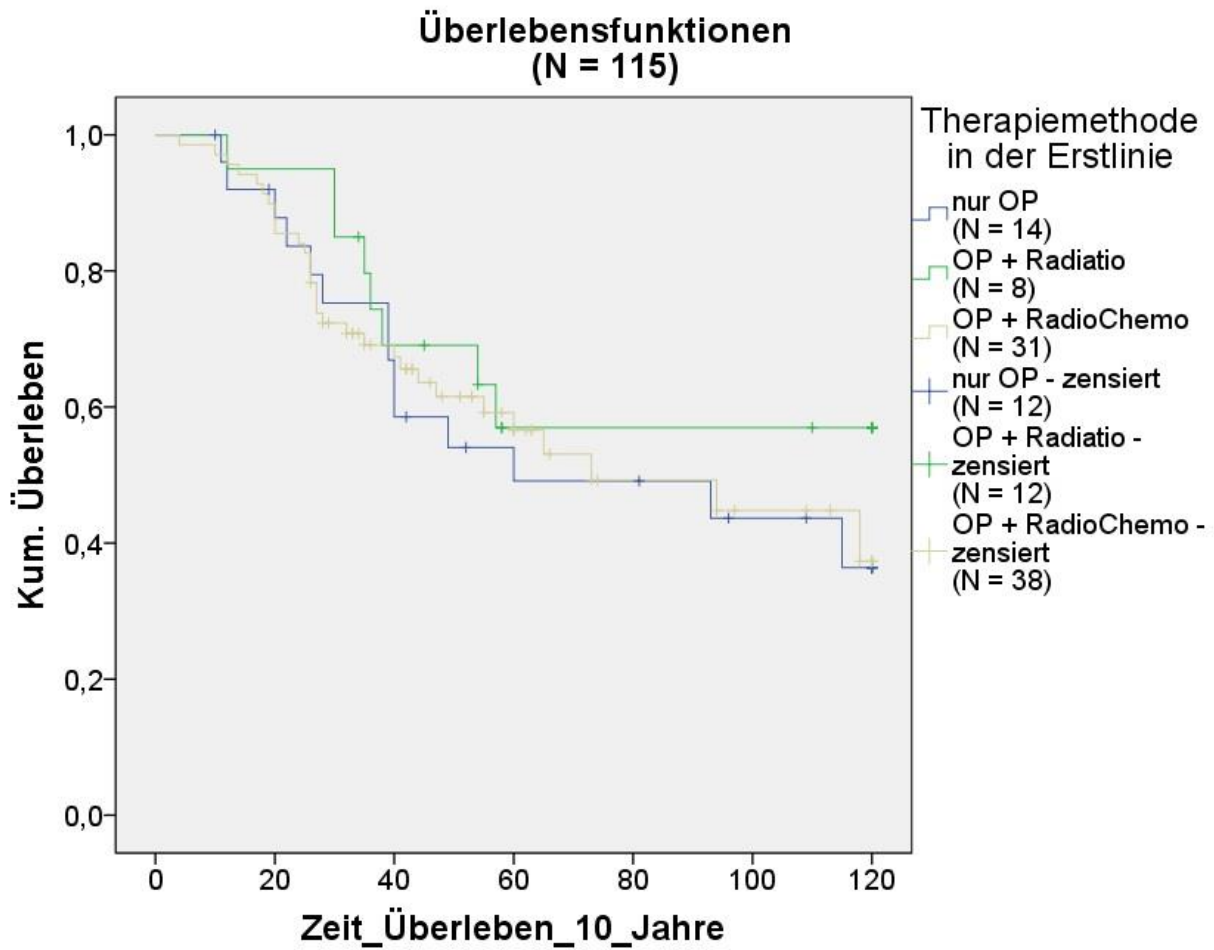


Abb. 94: Kaplan-Meier-Kurven der adjuvanten Therapien aller in Erstlinie operierten Patienten. Die Gruppe der adjuvant bestrahlten Patienten wies mit 60 % die höchste 10-Jahresüberlebensrate auf

3.5.2 Konservative Erstlinientherapie

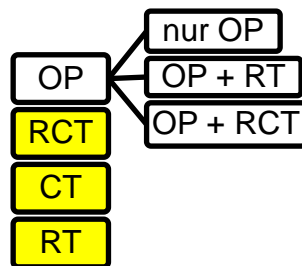


Abb. 95: Fließdiagramm der konservativen Erstlinientherapien

Nur 3 Patienten erhielten eine primäre Radiatio ohne weitere Therapie in Erstlinie. Bei keinem von ihnen war die kumulative Strahlendosis zu ermitteln.

8 Patienten erhielten eine primäre Chemotherapie, alle von ihnen erhielten ein platinhaltiges Schema. Häufig erfolgte die Kombinationstherapie von Cisplatin + 5-Fluoruracil + Cetuximab oder Carboplatin + 5-Fluoruracil + Docetaxel. Ein Patient erhielt eine palliative Chemotherapie mittels Cisplatin + Gemcitabine. Von 8 Patienten, die in der Erstlinientherapie ausschließlich eine Chemotherapie erhielten, starben während des Beobachtungszeitraumes 5 Patienten. Die mediane Überlebenszeit der Subgruppe belief sich auf 9 Monate (95 % KI 6 - 12 Monate).

55 Patienten wurden in der Erstlinie mittels primärer Radiochemotherapie behandelt. Von 55 Patienten gingen 30 in die Überlebensanalyse mit ein. 15 Patienten erreichten das 10-Jahresüberleben (50 %), von 25 Patienten fehlte der Überlebensstatus. Das mediane Überleben in dieser Subkohorte betrug 69 Monate nach Erstdiagnose (95 % KI 42 – 96 Monate).

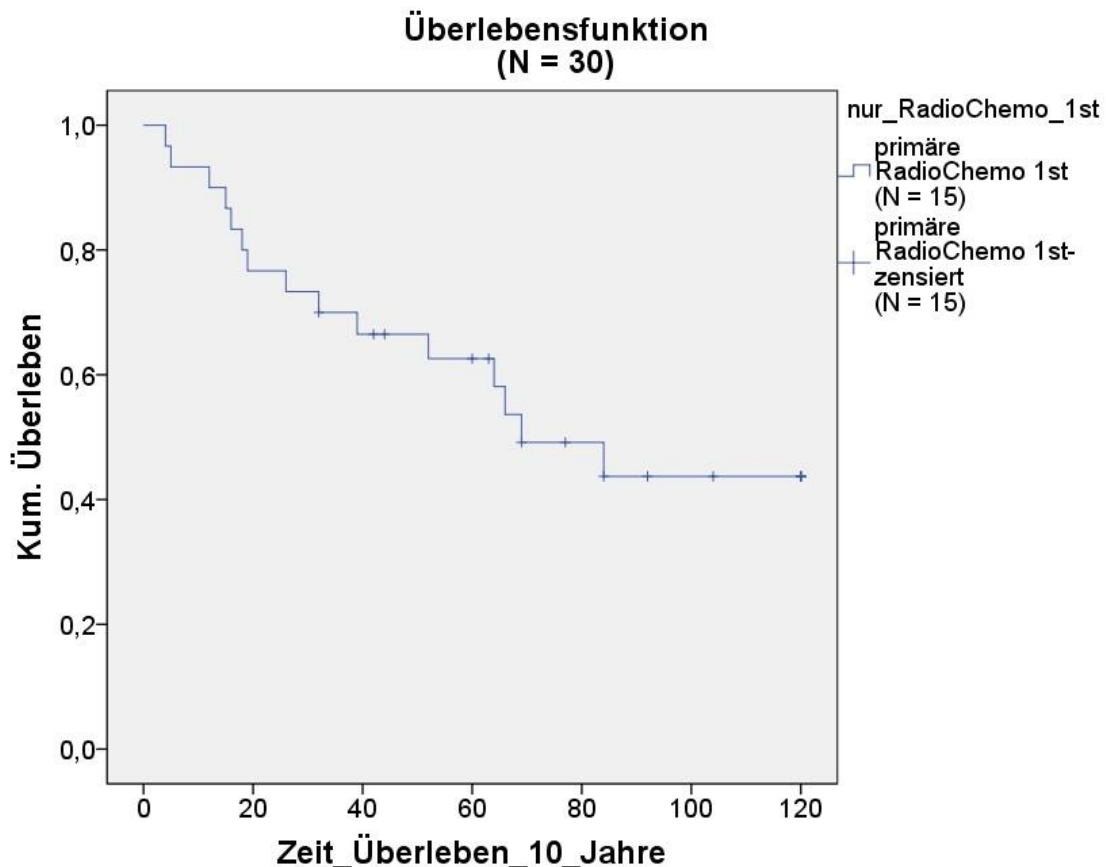


Abb. 96: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten. Die mediane Überlebenszeit betrug 69 Monate nach Erstdiagnose.

Von 55 Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten, wurde 15 Patienten Carboplatin und 30 Patienten Cisplatin verabreicht. Bei weiteren 5 Patienten erfolgte ein Wechsel von einem der Präparate auf das andere. In 5 Fällen blieb unklar, welches Zytostatikum verwendet wurde. 27 Fälle konnten in die Überlebensanalyse eingeschlossen werden. Das mediane Überleben betrug 19 Monate in der Carboplatin-Subgruppe. In der Cisplatin-Gruppe lebten zum Ende der Beobachtungszeit noch über 50 %, sodass keine Angabe der medianen Überlebenszeit möglich ist. Die Cisplatin-Subgruppe hatte mit 65 % eine höhere 10-Jahresüberlebensrate, als die Carboplatinsubgruppe (14 %). Statistisch war dieses Ergebnis nicht signifikant.

Tab. 42: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in Erstlinie primär radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin

Carbo vs. Cis	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Carboplatin	7	6	1	19	11 - 27	0,045
Cisplatin	17	6	11	-	-	
Carbo + Cis	3	1	2	-	-	
Gesamt	27	13	14	84	-	

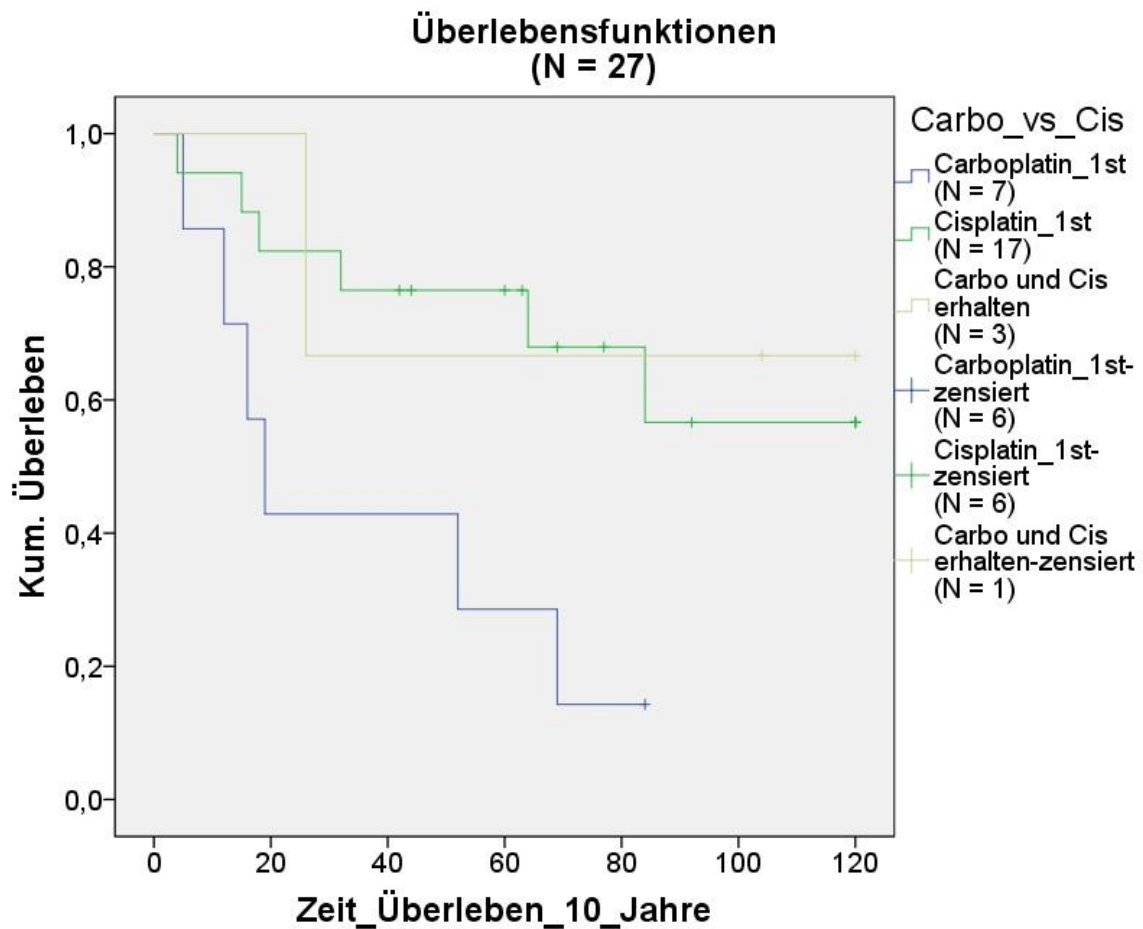


Abb. 97: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin. Die 10-JÜR der mit Cisplatin therapierten Patienten überwog signifikant der 10-JÜR der Carboplatingruppe.

Von 55 primär radiochemotherapierten Patienten wurden 30 Patienten mittels Cisplatin behandelt. 29 (97 %) von ihnen erhielten Cisplatin als Bolustherapie an Tag 1, 22, 43, nur ein Patient unter ihnen erhielt die wöchentliche Gabe.

3.5.3 Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie

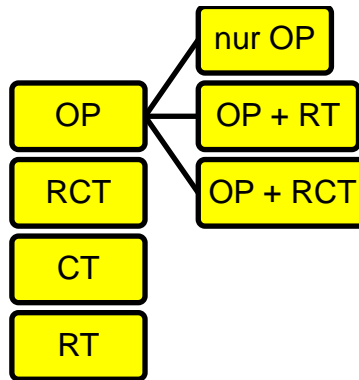


Abb. 98: Fließdiagramm der Erstlinientherapien

Im Vergleich aller Erstlinientherapien fällt auf, dass die Operation mit adjuvanter Bestrahlung mit 60 % die höchste 10-Jahresüberlebensrate aufwies. Da am Ende der Beobachtungszeit noch über 50 % der Patienten lebten, ist die Angabe der medianen Überlebenszeit in dieser Gruppe nicht möglich. Die primäre Chemotherapie, die nur 7 Patienten erhielten, wies mit 29 % die geringste 10-Jahresüberlebensrate auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Anzumerken ist, dass zwar eine Korrelation, allerdings keine Kausalität vorliegt, da eine primäre Chemotherapie bei bereits palliativer Situation Anwendung findet.

Tab. 43: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie

Erstlinientherapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
primäre OP	26	14	12	60	0 - 133	0,000
OP + Radiatio	20	8	12	-	-	
OP + Radiochemo	69	31	38	73	31 - 115	
primäre Radiochemo	30	15	15	69	42 - 96	
primäre Chemo	7	5	2	9	6 - 12	
gesamt	152	73	79	69	42 - 96	

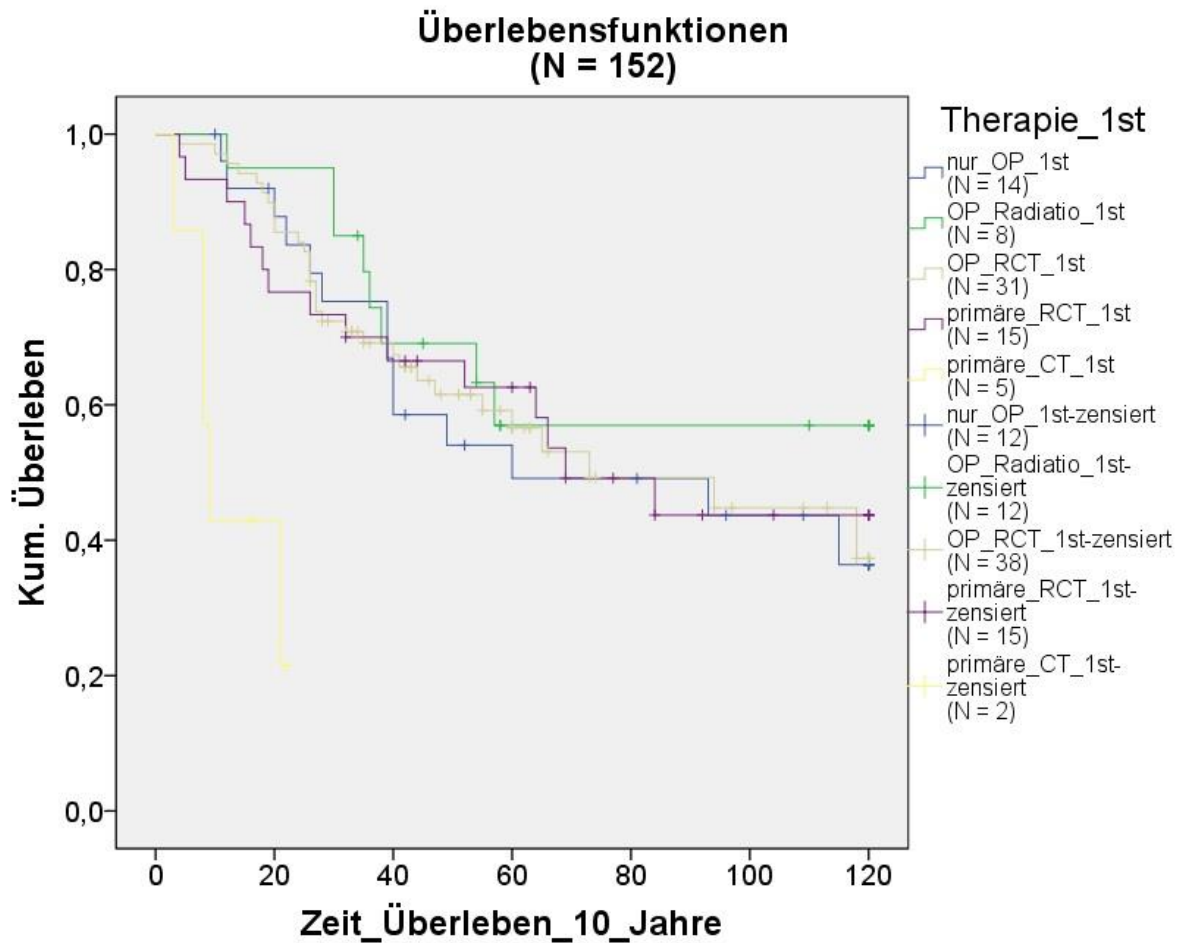


Abb. 99: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie. Die höchste 10-JÜR zeigten Patienten welche operiert und adjuvant bestrahlt wurden

3.5.4 Analyse der Nephrotoxizität in Abhängigkeit vom Therapieschema

Tab. 44: Akutes Nierenversagen unter Erstlinientherapie

ANV	N	kein ANV	Krea >1,5-2fach erhöht	Krea >2-3fach erhöht	Krea >3fach erhöht/>4mg/dl	Dialyse-pflicht	Tod
wöchentliche Gabe	43	39	4	0	0	0	0
Bolus Gabe	57	36	10	10	1	0	0

Unter der Bolustherapie von Cisplatin oder Carboplatin trat in 37 % der Fälle ein akutes Nierenversagen auf. Es gab einen Fall mit einem schweren Nierenversagen (AKIN-Stadium 3). Unter der wöchentlichen Gabe von Cisplatin oder Carboplatin trat in 4 % der Fälle ein akutes Nierenversagen auf. Alle Fälle entsprachen einem AKIN-1-Stadium.

Tab. 45: Übersicht der Überlebensanalyse verschiedener Therapieregimes. Bolustherapie vs. wöchentlicher Zytostatikagabe in der Erstlinientherapie

Schema	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
wöchentlich	30	12	18	65	43 - 87	0,713
Bolus an 1/22/43	40	18	22	84	-	
Gesamt	70	30	40	84	54 - 114	

Im Vergleich des 10-Jahresüberlebens zwischen der wöchentlichen Gabe und der Bolus-Therapie (sowohl Carboplatin als auch Cisplatin) in der Erstlinie ergab sich für die Gruppe der wöchentlichen Zytostatika-Gabe eine 10-Jahresüberlebensrate von 60 %. In der Gruppe der Bolus-therapierten Patienten betrug die 10-Jahresüberlebensrate 55 %. Das mediane Überleben in der wöchentlichen Therapiegruppe betrug 65 Monate, unter der Bolustherapie hingegen wiesen die Patienten ein medianes Überleben von 84 Monaten auf. Statistisch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,771$).

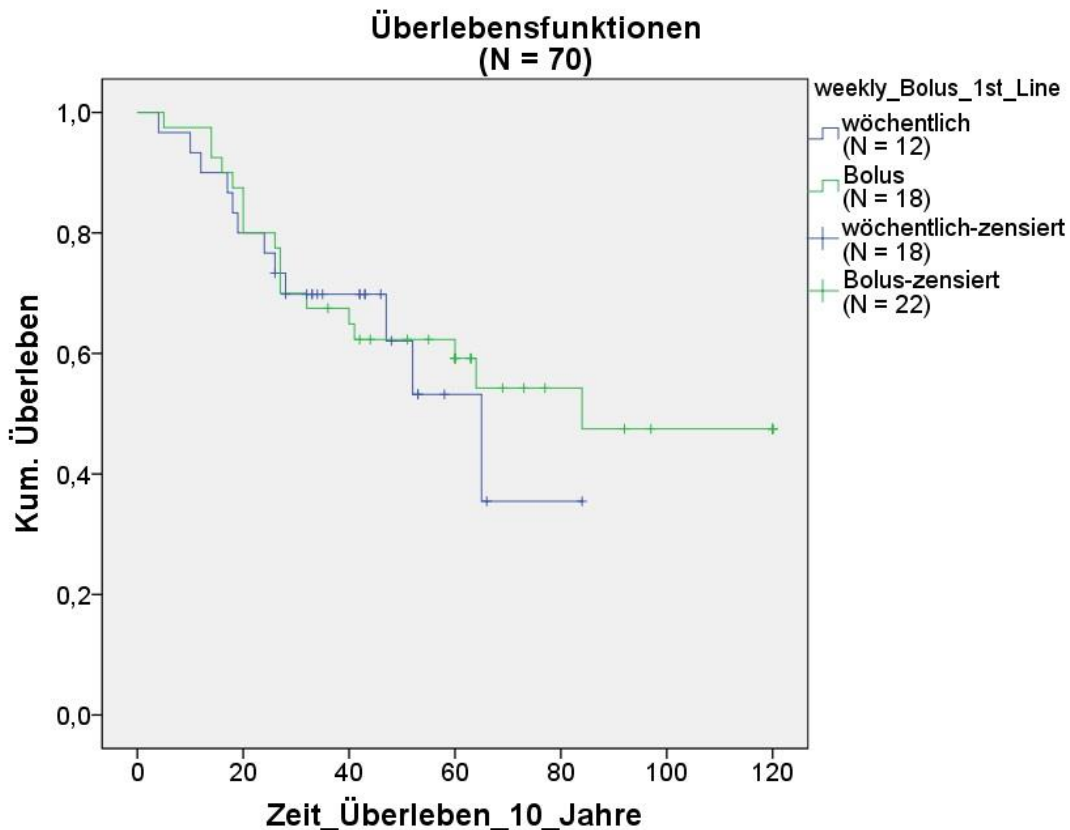


Abb. 100: Kaplan-Meier-Kurven der wöchentlichen Zytostatikagabe im Vergleich mit der Bolusgabe. Die Subgruppe der wöchentlichen Gabe hatte mit 60 % eine höhere 10-Jahresüberlebensrate als die Bolustherapie-Gruppe

3.5.5 Überlebensanalyse der Erstlinientherapie bei M1

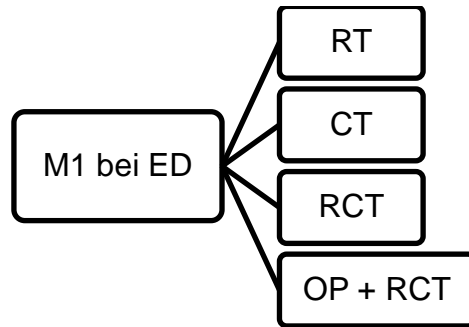


Abb. 101: Fließdiagramm der Therapieschemata der Patienten, welche bei Erstdiagnose fernmetastasiert waren

17 Patienten wiesen bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auf. Von ihnen wurde ein Patient ausschließlich bestrahlt. 5 Patienten erhielten eine primäre Chemotherapie. 5 Patienten wurden mittels primärer Radiochemotherapie behandelt. Weitere 5 Patienten erhielten neben einer Operation eine adjuvante Radiochemotherapie. Unter allen Chemotherapien war nur ein Regime platinfrei. 11 Patienten gingen in die 10-Jahresüberlebensanalyse ein. 8 Patienten starben während des Beobachtungszeitraumes. Das mediane Überleben der gesamten Subgruppe betrug 26 Monate (95 % KI von 0 - 53 Monate). Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen den Therapiemethoden. Die 10-Jahresüberlebensrate der operierten Patienten lag mit 33 % über der Rate der konservativ behandelten Gruppe (10-JÜR 25 %). Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Tab. 46: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Therapieschema unter M1-Patienten

Erstlinientherapie	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Konservativ	8	6	2	8	0 - 23	0,096
OP	3	2	1	94	8 - 180	
gesamt	11	8	3	26	0 - 53	

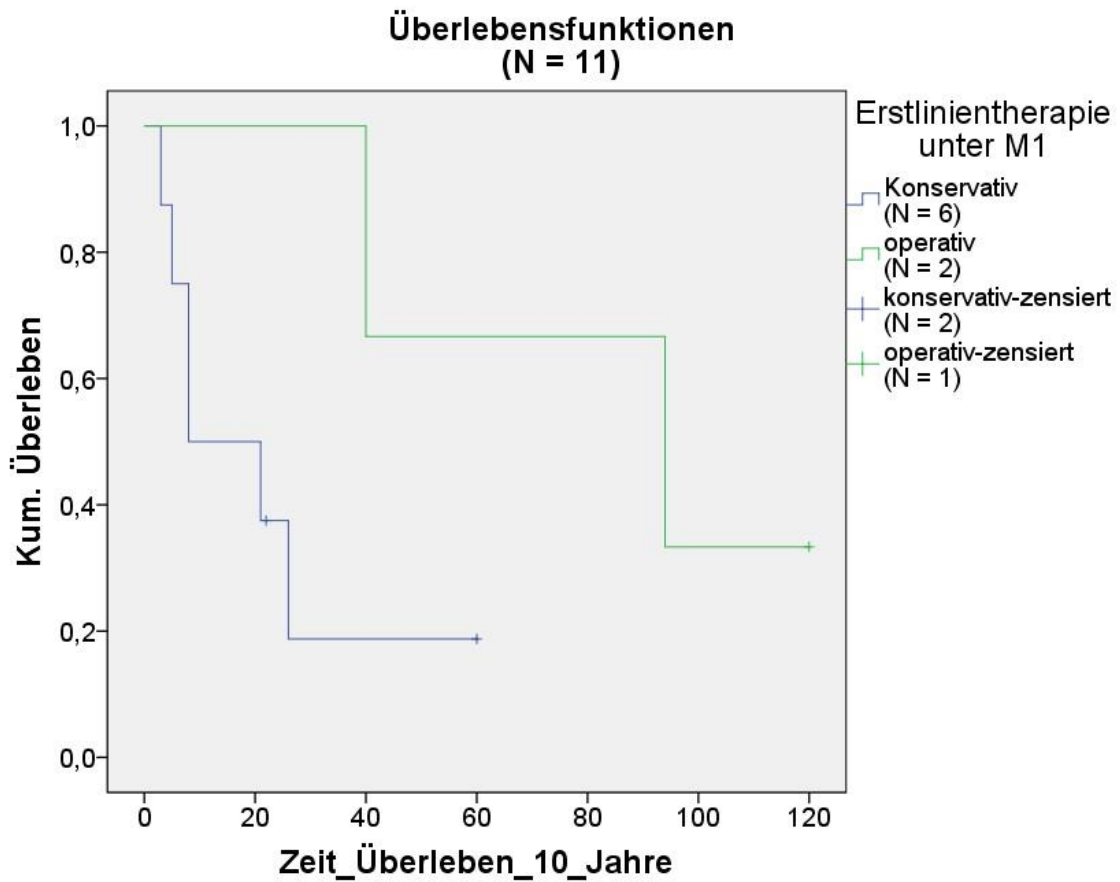


Abb. 102: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Therapieschema unter M1-Patienten. Konservative- vs. operative Erstlinientherapie

3.5.6 Zweitlinientherapie der Gesamtkohorte

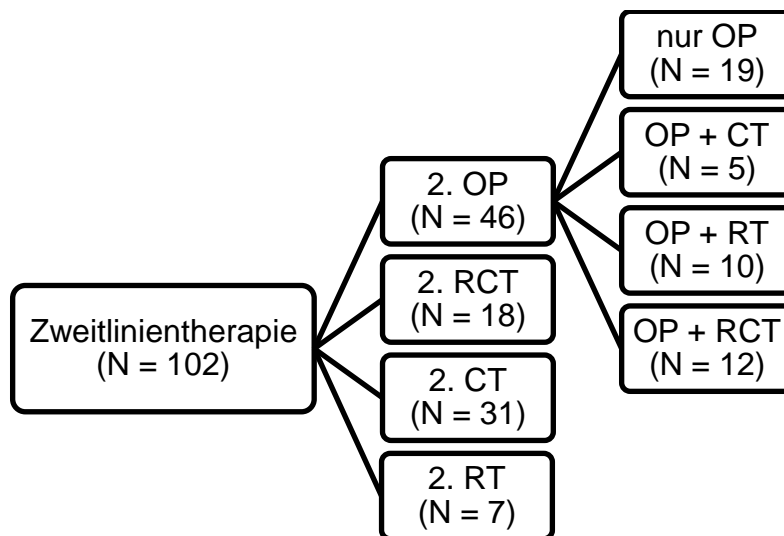


Abb. 103: Fließdiagramm der Zweitlinientherapien der Gesamtkohorte

Von 223 Patienten erhielten 102 Patienten (46 %) eine Zweitlinientherapie. 45 % der Patienten wurden einer Operation unterzogen. 55 % der in Zweitlinie therapierten Patienten erhielten eine konservative Therapie ohne Operation. Darunter war die Chemotherapie mit 31 Patientenfällen die am häufigsten angewendete konservative Therapiemethode, gefolgt von der Radiochemotherapie (18 Patienten). Nur 7 Patienten erhielten eine Bestrahlung ohne weitere adjuvante Therapie in der Zweitlinie.

Zweitlinientherapie: operative Therapie vs. konservative Therapie (N = 102)

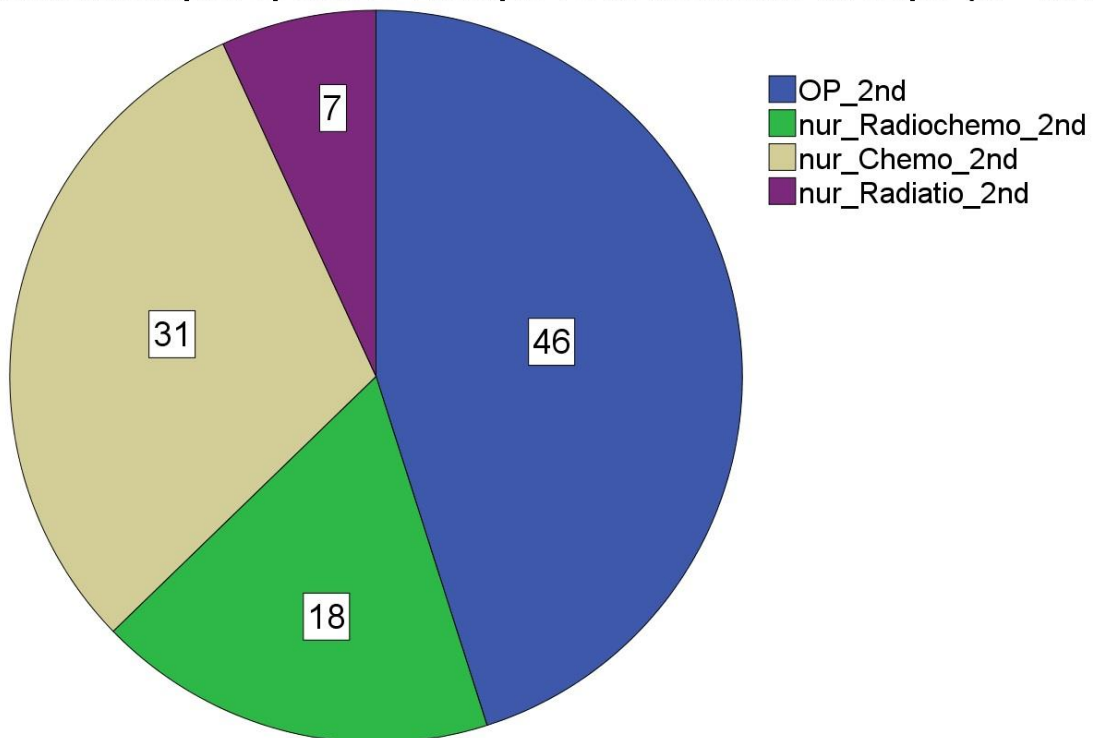


Abb. 104: Kreisdiagramm der Häufigkeiten der operativen versus der konservativen Zweitlinientherapie. 45 % der Patienten wurden in der Zweitlinie operativ behandelt

In der 10-Jahresüberlebensanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Die 10-Jahresüberlebensraten beliefen sich auf 41 % in der operierten Gruppe und auf 25 % in der nicht operierten Gruppe. In den Kaplan Meier Kurven ist der Trend zu sehen, dass Patienten, welche in der Zweitlinie operiert wurden, im Vergleich mit den konservativ behandelten Patienten, ein höheres Gesamtüberleben zu verzeichnen hatten.

Tab. 47: Übersicht der Überlebensanalyse der operativen und konservativen Zweitlinientherapie im Vergleich

Zweitlinien-therapie:	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Konservative Zweitlinie	40	30	10	36	11 – 61	0,139
Operative Zweitlinie	32	19	13	41	36 – 46	
Gesamt	72	49	23	40	32 – 48	

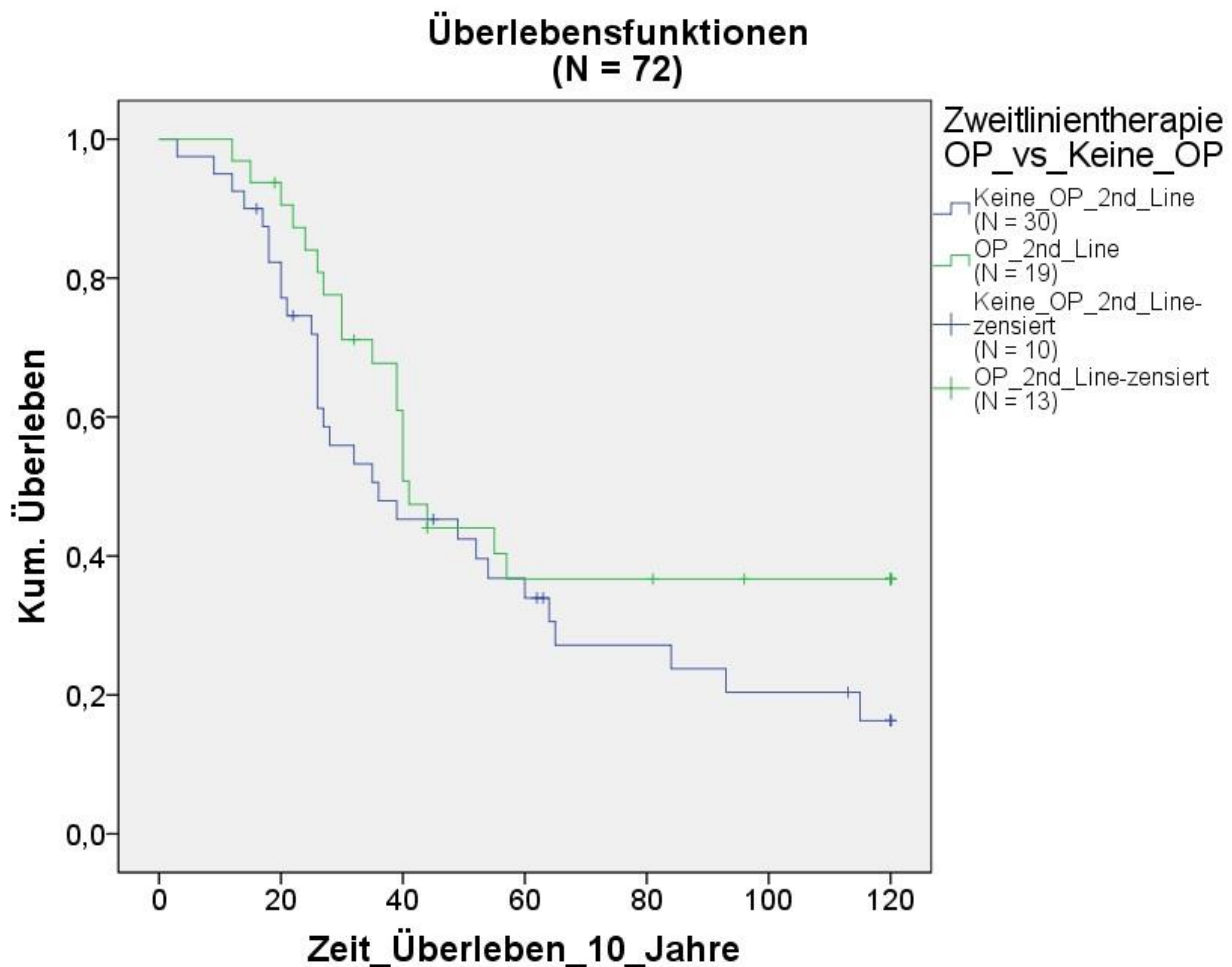


Abb. 105: Kaplan-Meier-Kurven der operativen und der konservativen Zweitlinientherapie im Vergleich. Statistisch ist der Unterschied im Überleben der beiden Gruppen nicht signifikant

In der Betrachtung aller Therapiemethoden der Zweitlinie fällt auf, dass am häufigsten die Chemotherapie (31 Fälle), die Operation (19 Fälle) und die Radiochemotherapie (18 Fälle) angewendet wurden.

Zweitlinientherapie (N = 102)

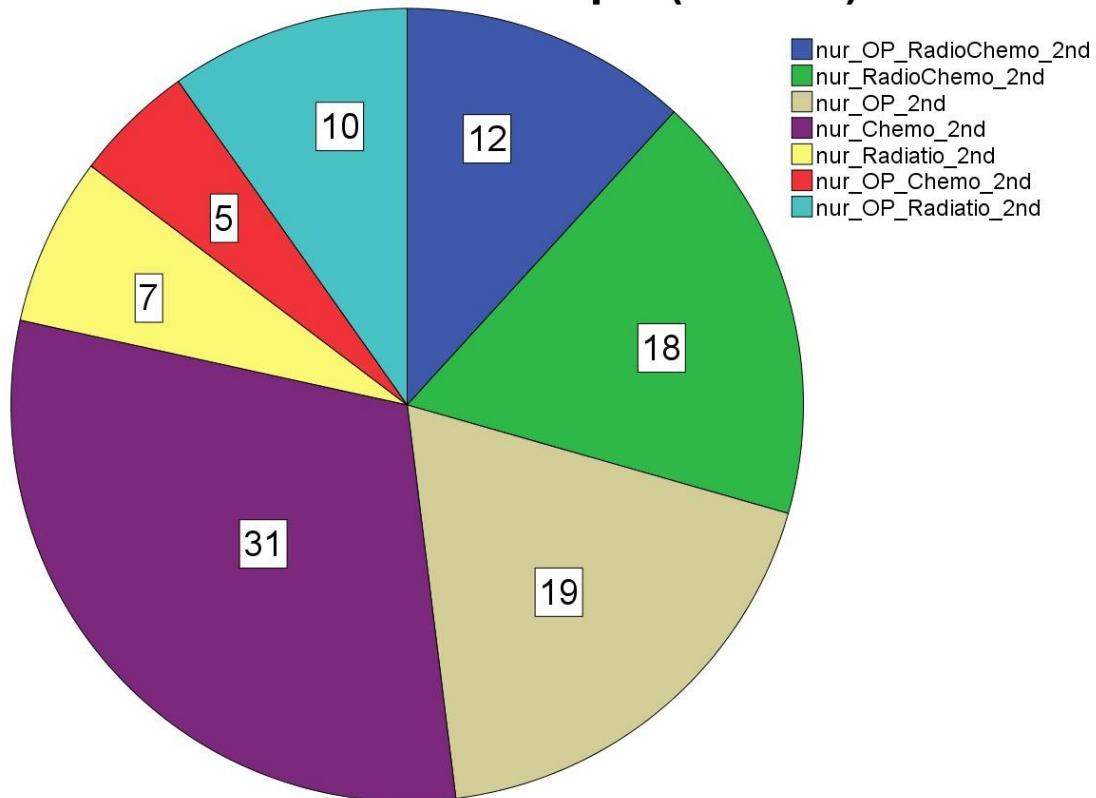


Abb. 106: Kreisdiagramm der Häufigkeiten aller Zweitlinien-Therapien. 102 Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie. Der größte Anteil unter ihnen (30 %) erhielt eine Chemotherapie

3.5.7 Vergleich von Hochrisikopatienten mit Normalrisikopatienten

Von 79 Patienten bei denen der ece-Status (extrakapsuläres Lymphknotenwachstum) und der R-Status (Resektionsränder) recherchiert werden konnte, waren 22 Patienten ece-negativ und R0 (Resektionsränder frei von Tumorzellen), welche folgend als „Normalrisikopatienten“ bezeichnet werden. 57 Patienten fielen in die Hochrisikogruppe und waren in mindestens einem der beiden Parameter positiv. 6 von ihnen waren sowohl ece-positiv als auch R1 (Resektionsränder wiesen Tumorzellen auf). 51 Patienten zeigten nur in einem der beiden Parameter Positivität, davon waren 36 ece-positiv und 15 Patienten wiesen einen positiven Resektionsrand auf. In der Altersverteilung gab es mit einem Altersmittelwert von 60 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Geschlechterverteilung war in etwa gleich. In die 10-Jahresüberlebensanalysen flossen 58 Patienten ein. Das mediane Überleben konnte nur für die Gruppe der ece-positiven, bei vorhandenem R1-Status,

bestimmt werden, da am Ende der Beobachtungszeit in den anderen Gruppen noch über 50 % der Patienten lebten. Die 10-Jahresüberlebensraten beliefen sich auf 67 % in der Normalrisikogruppe und 62 % in der Gruppe mit nur einem positiven Parameter, allerdings gilt es zu beachten, dass 71 % der Patienten mit nur einem positiven Parameter ein positives extrakapsuläres Lymphknotenwachstum aufwiesen und nur 29 % der Patienten positive Resektionsränder. Aus der kleinen Kohorte mit beiden positiven Parametern erreichte niemand das 10-Jahresüberleben. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

Tab. 48: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem ece- und Resektionsstatus

Risikogruppe	N	verstorben	zensiert	Median	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
ece- R0	19	7	12	-	-	0,010
ece+ oder R1	40	16	24	65	54 – 76	
ece+ und R1	3	3	0	20	15 – 25	
gesamt	62	26	36	65	44 - 86	

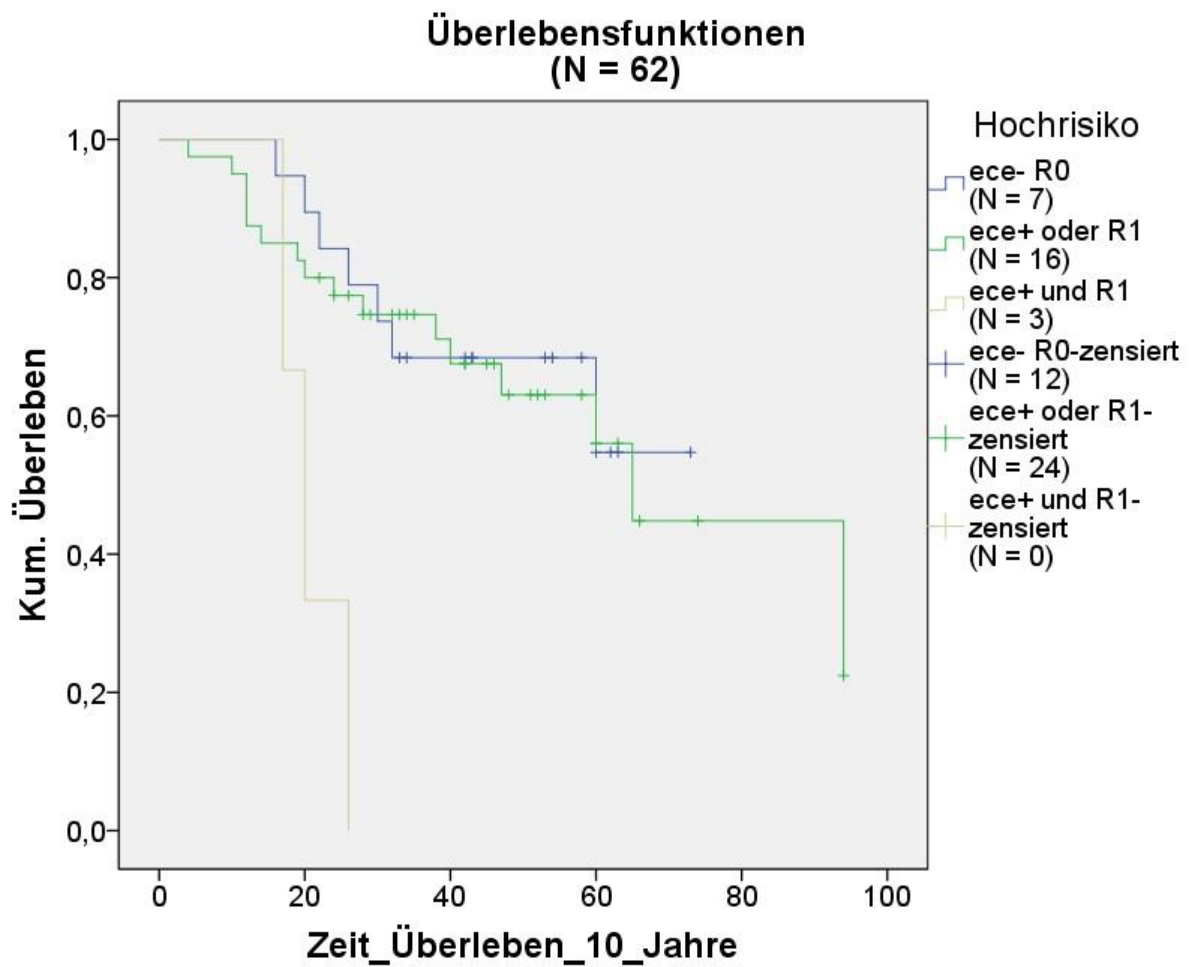


Abb. 107: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem ece-Status und dem Resektionsstatus. Die 10-Jahresüberlebensanalysen zeigten statistische Signifikanz

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Patienten- und Datenakquirierung

Aufgrund der Vorgehensweise in der Datenakquirierung wurde jeder Patient erfasst, welcher zwischen 2008 und 2013 Kontakt zur hämatologisch-onkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn hatte. Dies hatte eine Vorselektion von Patienten zur Folge. Patienten mit einem Tumorfrühstadium wurden einzig in der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung zur operativen Resektion vorstellig, sodass diese Patienten in der untersuchten Kohorte nicht erfasst wurden. Sobald Komplikationen wie eine R1-Resektion oder ein Rezidiv im Verlauf auftraten, wurden sie in der hämatologisch-onkologischen Abteilung vorstellig und somit auch eingeschlossen. Eine Quelle für einen zusätzlichen Selektionsbias stellte das Universitätsklinikum als solches dar. Insgesamt werden eher Patienten mit höherem Tumorstadium, mehr Komorbiditäten, eventuell bereits vortherapierte oder therapierefraktäre Patienten überwiesen und behandelt. Aus beidem folgt die Vermutung, dass die Kopf-Hals-Tumor-Patienten des Universitätsklinikums Bonn aufgrund schwererer Fälle ein schlechteres Outcome haben müssten, als im Bundesdurchschnitt. Dies konnte jedoch nicht bewiesen werden, allerdings häuften sich Hinweise, die diese These unterstützten. Es wird im Folgenden an entsprechender Stelle darauf hingewiesen und erläutert.

4.1.2 Statistische Methoden

Die große Schwierigkeit dieser Arbeit bestand in dem retrospektiven Studiendesign. Eine gute Dokumentationskultur stellt die Voraussetzung für eine lückenlose Datensammlung dar. Leider war dies nicht immer gegeben. Insbesondere in Hinblick auf die Nikotin- und Alkoholanamnese, trotz des Wissens, dass diese eindeutige Risikofaktoren darstellen. Am deutlichsten wurde die lückenhafte Dokumentation beim Erfassen der Komorbiditäten oder der Therapie Nebenwirkungen. Nur selten wurden diese vollständig erfasst, sodass ein Großteil der Variablen, aufgrund zu geringer Fallzahl, statistisch nicht zu verwerten war. Insbesondere das Fehlen von Komorbiditäten wurde nicht erfasst. In der Folge blieb also unklar, ob eine bestimmte Komorbidität nicht vorhanden war oder sie schlichtweg nicht erfasst wurde. Im klinischen

Alltag macht es nur in wenigen Situationen Sinn, das Fehlen einer Erkrankung zu dokumentieren. Für Forschungsfragen hingegen, insbesondere für retrospektive Studien, macht es Sinn den Status über ausgewählte Krankheitsbilder zu vermerken. Überraschend war, dass der klinische Performance-Status nur selten schriftlich festgehalten wurde. Dieser ist insbesondere für die Therapieentscheidungen von Bedeutung. Eine einheitliche Dokumentation, zum Beispiel anhand eines Erfassungsbogens inklusive wichtigster Parameter, welcher bei jedem Patientenkontakt einmalig auszufüllen ist, könnte die Dokumentation und den Gesamtüberblick erleichtern. Über einfache Ankreuzfelder könnte sowohl der Positiv-, als auch der Negativbefund der wichtigsten Komorbiditäten erfasst werden. In gleicher Weise ließe sich schnell und effizient der Raucherstatus samt Packungsjahre erfassen. Um Überlebensanalysen durchführen zu können, wurden sämtliche hinterlegte Hausarztpraxen kontaktiert. Um zu erfahren, ob Patienten noch lebten oder bereits verstorben waren, wurden die Hausarztpraxen zunächst telefonisch kontaktiert, um im Anschluss eine schriftliche Bitte um Auskunft zu faxen. Trotz intensiver Bemühungen konnten bei 34 von 199 Kontaktaufnahmen keine Informationen über den Patienten ermittelt werden. Zum Teil handelte es sich hierbei um ausländische Patienten, welche keinen in Deutschland ansässigen Hausarzt hatten. Zum Teil waren Hausarztpraxen geschlossen worden und unklar, wer die betreffenden Patienten weiter betreute. Viele Fälle konnten nicht weiter nachverfolgt werden, da Patienten Follow-Up-Termine oder Arztbesuche nicht wahrnahmen. Zum Teil lagen die hausärztlichen Kontakte bis zu einem Jahr zurück. Diese Fälle wurden als „lebend“ kodiert mit dem letzten Arztbesuch als „letzten Follow-Up-Termin“. Darüber hinaus blieben die Informationen, die ich im Falle eines verstorbenen Patienten von den Hausärzten erhielt, häufig unvollständig. Gebeten wurde um die Todesursache und das Todesdatum. In den meisten Fällen wurde das Todesjahr oder der Todesmonat mitgeteilt, andere Informationen blieben in einem Großteil der Kontakte aus und konnten nicht weiter eruiert werden. Dies hatte zur Folge, dass die Todesursache als Variable nicht verwendet werden konnte und somit nur Berechnungen des Gesamtüberlebens (Overall-Survival) möglich waren. Das progressionsfreie Überleben (Progression-Free-Survival) konnte somit nicht ermittelt werden. Aufgrund von 70 fehlenden Werten bezüglich des Überlebensstatus in der untersuchten Kohorte, fielen die Fallzahlen der

Überlebensanalysen geringer als die eigentlichen Fallzahlen einer Therapiemethode. Außerdem sind die ermittelten Überlebensraten vermutlich höher als die reellen Raten, da bei Patienten, bei denen kein Todesdatum bekannt war, der letzte Kontaktermin als lebend kodiert wurde.

Das retrospektive Studiendesign brachte des Weiteren die Schwierigkeit mit sich, dass neuere Forschungserkenntnisse in der Praxis noch keine Konsequenzen mit sich brachten und somit bestimmte Parameter nicht erfasst wurden. Hierbei ist insbesondere der HPV-Status bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen zu nennen. Aufgrund der besonderen Relevanz bestimmte ich alle HPV-Status von Oropharynx Tumoren der untersuchten Kohorte, sofern noch Tumorgewebe verfügbar war, laborchemisch nach. Die HPV-Bestimmung und -Typisierung erfolgte nach aktuellen molekulardiagnostischen Qualitätsstandards durch eigenständige Arbeit mit freundlicher Unterstützung der Molekulardiagnostischen Abteilung des pathologischen Instituts des Universitätsklinikums Bonn.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Studie wurde die Gesamtkohorte aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren von 2008 bis 2013 am Uniklinikum Bonn betrachtet. Ich untergliederte die Kohorte in der Analyse und Ergebnisbeschreibung einerseits nach Primärlokalisationen, andererseits nach Therapieschema. Zu der heterogenen Gruppe der Kopf-Hals-Tumore existieren kaum epidemiologische Daten in dieser Gesamtheit, weswegen im Folgenden auf unterschiedliche Quellen zurückgegriffen wird. Als Vergleichskohorte für Deutschland nutzte ich die aktuellen Zahlen des Robert Koch Institutes (RKI) aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ (Barnes et al., 2016). Um die Bonner Kohorte auch in den Kontext der weltweiten Population zu bringen, nutzte ich die Daten der SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results). Dies ermöglichte außerdem, dass ich die erhobenen Daten auch hinsichtlich der Primärlokalisationen, der Stadieneinteilung und der Therapie vergleichen konnte. Die SEER-Daten wurden zwischen 1973 und 2014 in der amerikanischen Bevölkerung erhoben. Die SEER-Datenbank stellt weltweit den Goldstandard der Krebsregister dar, unter anderem weil sie die einzige Datenbank ist, welche eine umfangreiche Quelle für populationsbezogene Informationen, einschließlich des klinischen Stadiums und der

Primärlokalisierung bei Erstdiagnose sowie Überlebenszeitanalysen darstellt. Da das klinische Stadium und die Primärlokalisierung als die zwei wichtigsten Prädiktoren für das Patienten-Outcome bei Kopf-Hals-Tumoren gelten, war ein Vergleich mit einer Gruppe, welche diese Daten bietet, unumgänglich. Die untenstehende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studie am Universitätsklinikum Bonn (UKB) zusammen und stellt sie vergleichend mit denen des Robert Koch Institutes (RKI) dar.

Tab. 49: Vergleich der Kopf-Hals-Tumorpatienten zwischen RKI- und UKB-Kohorte (Barnes et al., 2016)

	RKI			UKB		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
Anzahl	12.992	4532	ca. 3 zu 1 (2,8 zu 1)	171	52	ca. 3 zu 1 (3,2 zu 1)
5-JÜR	51 %	61 %		62,20 %	61,50 %	62 %
mittleres Sterbealter	65,4	71	66,8	67	65,80	66,7
mittleres Erkrankungsalter	63,8	66,2	64,4	59,9	61,2	60,2
Primärlokalisierung nach Häufigkeit	Larynx			Oropharynx > Larynx > Mundhöhle > Nasopharynx		

Im Hinblick auf die Gesamtkohorte entsprachen die erhobenen Daten aus der Kohorte des Universitätsklinikums Bonn (UKB) im Geschlechterverhältnis, trotz der Selektionsbias für fortgeschrittene Tumorstadien, denen des Robert Koch Institutes. Eine Stadienadjustierung wäre an dieser Stelle sinnvoll gewesen, ließ sich jedoch aufgrund fehlender Daten der RKI-Kohorte nicht umsetzen. Unterschiede gab es im mittleren Erkrankungs- sowie Sterbealter, welches sich in der untersuchten Kohorte zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschied. Die Patienten im bundesdeutschen Durchschnitt erkrankten im Vergleich zu den Patienten der UKB-Kohorte vier bis fünf Jahre später. Frauen verstarben in der Bonner Kohorte in jüngerem Alter, Männer waren zum Zeitpunkt des Todes durchschnittlich etwas älter als in der RKI-Kohorte. Die Unterschiede im Alter lassen sich mit der geringen Fallzahl weiblicher Patienten in der UKB-Kohorte erklären. Bei einer Gesamtzahl von 52 weiblichen Patienten und 21 Todesfällen (wobei der Status von 15 Patientinnen nicht zu eruieren

war) ist davon auszugehen, dass sich die mittleren Alterswerte bei höherer Fallzahl den Angaben des RKI annähern würden. Das RKI hält keine epidemiologischen Daten bezüglich der Stadieneinteilung vor. In der Literatur finden sich Angaben von ungefähr 60 % lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore bei Erstdiagnose (Galbiatti et al., 2013). In der Bonner Kohorte wurden 64,6 % der Patienten dem UICC-Stadium IV zugeordnet. 49,3 % der Patienten entsprachen der klinischen Gruppe 2 und 78 % der Patienten fielen in die klinischen Gruppen 2 bis 4. In der untersuchten Kohorte überwog also der Anteil der fortgeschrittenen Karzinome gegenüber dem in der Literatur angegebenen Wert. Auch die 5-Jahresüberlebensraten entsprachen im Wesentlichen denen des RKIs, allerdings sind die 5-JÜR der Männer in der UKB-Kohorte mit 11 % Differenz deutlich höher. Eine mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass von 70 Patienten der Überlebensstatus fehlte. Diese Patienten wurden zwar mittels letztem Follow-Up-Termin früh zensiert, aber dennoch als lebend kodiert. In der statistischen Berechnung wurden sie dadurch als lebend berechnet.

Die häufigste Primärlokalisierung unter den Kopf-Hals-Tumoren ist in der RKI-Kohorte das Larynxkarzinom. In der Patientenkohorte des Universitätsklinikums Bonn war das Larynxkarzinom mit 59 Fällen der zweithäufigste Primärtumor hinter dem Oropharynxkarzinom (85 Fälle). Das Plattenepithelkarzinom wird in allen Literaturangaben als die dominierende Histologie erwähnt. Auch in unserer Kohorte war das Plattenepithelkarzinom mit 87 % die vorherrschende Histologie.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind in internationalen Metaanalysen HPV-Raten von bis zu 86,7 % unter den Oropharynxkarzinomen beschrieben worden (Bruni et al., 2017). In deutschen Studien aus den Jahren 1998 bis 2011 sind HPV-Raten zwischen 25 % und 54 % angegeben worden, wobei HPV16 der häufigste Virustyp ist (Bruni et al., 2017, Pytynia et al., 2014). Das Robert Koch Institut nimmt an, dass ca. 40 % der Krebserkrankungen des Rachens auf HP-Viren zurückzuführen sind (Kaatsch et al., 2015). Eine Metaanalyse von 60 Studien, welche im Jahr 2004 durchgeführt wurde, beziffert die Gesamtprävalenz von HPV unter allen Kopf-Hals-Tumoren auf 25,9 % (Kreimer AR, 2005). Die HPV-Prävalenz unter den oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen wird mit 35,6 % beziffert (95 % KI 32,6 – 38,7 %) (Kreimer AR, 2005). Die Daten der angegebenen Studien differieren deutlich. Diese Differenzen lassen sich einerseits durch unterschiedliche Nachweismethoden, andererseits durch

heterogene Kohorten und auch regionale Unterschiede erklären. In der Patientenkohorte des Uniklinikums Bonn wurde in 37,5 % der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom ein HPV-positiver Tumor festgestellt, 81 % der HPV-positiven Tumore hatte einen Nachweis von HPV16. In zwei Fällen wurde HPV-Typ 6 nachgewiesen. Trotz der kleinen Patientenkohorte von 64 Patienten entsprachen die Daten den für Deutschland ermittelten Durchschnittswerten. In der untersuchten Kohorte ließ sich eine Zunahme von HPV-Infektionen über die vergangenen Jahre nicht nachweisen, vermutlich war dies dem kurzen Beobachtungszeitraum geschuldet.

Um die UKB-Kohorte auch in den internationalen Zusammenhang einordnen zu können, ist nachfolgend eine Tabelle dargestellt in der die Daten der UKB-Kohorte mit den amerikanischen Daten, welche in der SEER-Datenbank hinterlegt sind, verglichen werden.

Tab. 50: Vergleich der SEER-Datenbank mit der UKB-Kohorte (SEER Stat 8.3.4, 2016)

Geschlecht	SEER		UKB	
	N	%	N	%
Männer	209643	72	171	77
Frauen	82541	28	52	23
gesamt	292184	100	223	100
Alter bei Diagnose	N	%	N	%
≤ 65 Jahre	166735	57	155	69
> 65 Jahre	125449	43	68	31
gesamt	292184	100	223	100
Primärlokalisierung	N	%	N	%
Mundhöhle	145761	50	35	16
Oropharynx	43731	15	85	38
Nasopharynx	12988	4	31	14
Larynx und Hypopharynx	89704	31	59	26
andere			13	6
gesamt	292184	100	223	100
SEER Staging Group bzw. klinische Gruppe	N	%	N	%
Lokal	93635	32	39	17
Regional	113812	39	110	49
			48	22
Distanz	28948	10	17	8
keine Daten	55789	19	9	4
gesamt	292184	100	223	100
Therapie	N	%	N	%
Chemotherapie	77886	27	158	71
Radiatio	173088	59	180	81
OP	99789	34	153	69

Die Geschlechterverteilung der SEER-Kohorte entsprach im Wesentlichen denen der untersuchten Kohorte. In der Betrachtung der Gesamtkohorte fällt auf, dass die UKB-Kohorte vergleichsweise jung war. 69 % der Patienten war zum Zeitpunkt der Diagnose 65 Jahre oder jünger. In der SEER-Datenbank fielen nur 57 % der Patienten in diese Altersklasse. Auch das RKI gab ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 64,4 Jahren an, was darauf schließen lässt, dass der Anteil der unter-65-jährigen knapp überwog.

In Betrachtung der Primärlokalisationen fällt auf, dass die häufigste Primärlokalisation in der SEER-Kohorte die Mundhöhlenkarzinome sind, wohingegen in der RKI-Kohorte die

Larynxkarzinome und in der UKB-Kohorte die Oropharynxkarzinome dominieren. Sowohl der höhere Anteil jüngerer Patienten als auch der höhere Anteil an Oropharynxkarzinomen in der UKB-Kohorte könnte sich einerseits durch die zeitliche Differenz der Datenerhebung und andererseits durch regionale Unterschiede erklären lassen. Die SEER-Daten wurden von 1973 bis 2014 erhoben, die in dieser Arbeit erhobenen Daten resultieren aus Patientenkontakten in den Jahren 2008 bis 2013. Studien zeigten, dass die HPV-Prävalenz in der Gesellschaft stetig zunimmt (Pytynia et al., 2014). Darüber hinaus wurde in der Datenanalyse der SEER-Kohorte zwischen 1973 bis 1999 bereits deutlich, dass es einen signifikanten Anstieg von Oropharynxkarzinomen zu verzeichnen gab (Carvalho et al., 2005). Patienten mit HPV-positiven Tumoren erkranken eher in jüngerem Alter (Deschler DG et al., 2014) und sind eher weiß. In den Vereinigten Staaten von Amerika (auf deren Bevölkerungsgruppe sich die SEER-Daten beziehen) sind ca. 13 % der Bevölkerung dunkelhäutig (U.S. Census Bureau), in Deutschland gibt es keine offiziellen Zahlen zu dem Anteil dunkelhäutiger Menschen in der Bevölkerung. Das statistische Bundesamt empfiehlt die Zahlen der Menschen mit Migrationshintergrund aus Afrika als Näherungswerte zu nutzen. Demnach beträgt der Anteil in Deutschland 0,9 % (Statistisches Bundesamt (Destatis)). Folglich ist der Anteil der weißen Risikogruppe für HPV in Deutschland anteilig höher. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein möglicher Erklärungsansatz für einen höheren Anteil an Oropharynxkarzinomen sowie an jungen Patienten in der UKB-Kohorte, die zeitliche Zunahme von HPV-Infektionen - insbesondere in der weißen Bevölkerung - sein könnte.

Es gibt nur wenige Daten zu Häufigkeiten der klinischen Gruppen. Die SEER-Datenbank benutzt traditionellerweise eine andere klinische Stadieneinteilung als die AJCC (American Joint Committee on Cancer). Wie in der unten stehenden Tabelle dargestellt, ordnete ich die gängigen klinischen Gruppen sowie die UICC-Stadien der SEER-Klassifikation zu, um sie miteinander vergleichen zu können.

Tab. 51: Vergleich der Stadieneinteilungen: SEER vs. klinische Gruppe vs. UICC (Carvalho et al., 2005)

SEER	klinische Gruppe	UICC
Lokalstadium	klinische Gruppe 1	UICC I + II
Regionalstadium	klinische Gruppe 2	UICC III + IV operabel
	klinische Gruppe 3	UICC III + IV inoperabel
Distanzstadium	klinische Gruppe 4	M1

Die lokalen Stadien sind in der SEER-Kohorte mit 32 % nahezu so groß, wie die Gruppe der Regionalstadien (39 %), wohingegen nur bei 10 % der Patienten ein Distanzstadium zu verzeichnen war. Die größte Gruppe der UKB-Kohorte fiel mit 71 % in das Regionalstadium (entspricht der klinischen Gruppe 2 und 3). 17 % der Patienten hatte ein Lokalstadium zu verzeichnen und 8 % wiesen ein Distanzstadium auf. Ein Grund für die geringe Zahl an Patienten, welche dem Lokalstadium zuzuordnen sind, ist vermutlich die bereits zu Beginn beschriebene Vorselektion des Patientenguts. Die Anzahl der Patienten welche unter das „Distanzstadiums“ fielen, ist in beiden Kohorten ungefähr gleich. Im Vergleich der angewendeten Therapien fiel auf, dass in der UKB Kohorte häufiger multimodale Therapien verwendet wurden. Die Prozentzahlen der einzelnen Therapiegruppen liegen in jeder Gruppe (Radiotherapie, Chemotherapie, Operation) über denen der SEER-Kohorte. In der UKB-Kohorte wurden also häufiger adjuvante Therapien angewendet. Es wurde nicht zwischen den verschiedenen Kombinationen der Therapie unterschieden, sondern lediglich zusammengefasst, wie viele Patienten mit einer Chemotherapie, Strahlentherapie oder einer Operation therapiert wurden. Erhielt ein Patient eine Radiochemotherapie, wurde er sowohl in der Gruppe der Chemotherapie, als auch in der Gruppe der Radiotherapie erfasst. Die gebräuchlichste Therapie war sowohl in der SEER-, als auch in der UKB-Kohorte die Radiotherapie. In der SEER-Kohorte war die operative Therapie die zweithäufigste Therapiemethode und die Chemotherapie wurde am seltensten angewendet. In der UKB-Kohorte wurde hingegen die Chemotherapie häufiger angewendet. Zwei Dinge, die durch den medizinischen und technischen Fortschritt in den einzelnen Behandlungsformen bedingt sind, lassen sich ablesen: Zum einen werden weniger Patienten einer Operation unterzogen, um eine schonende Therapie mit Organerhalt und damit maximaler

Lebensqualität zu ermöglichen. Zum anderen ist der Trend hin zur multimodalen Therapie zu sehen. In der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist der monomodale Therapieansatz heutzutage (mit Ausnahme der Frühstadien) eine Seltenheit.

Natürlich müssen die angewendeten Therapien auch vor dem Hintergrund der Stadienverteilung beurteilt werden. In der Betrachtung der Stadienverteilung, aufgetrennt nach Primärlokalisationen, ist zu beachten, dass die jeweilige Subgruppe der UKB-Kohorte zum Teil sehr klein wurde. Neben den prozentualen Angaben wurden daher auch die absoluten Zahlen dargestellt.

Tab. 52: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der Stadienverteilung aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisationen (SEER Stat 8.3.4, 2016)

	SEER		UKB	
	N	%	N	%
Mundhöhle				
Lokal	63261	47	11	33
Regional	57715	43	21	64
Distanz	14308	11	1	3
gesamt	135284	100	33	100
Oropharynx				
Lokal	5902	15	11	13
Regional	27378	68	65	77
Distanz	7264	18	8	10
gesamt	40544	100	84	100
Nasopharynx				
Lokal	859	14	5	17
Regional	4297	69	23	77
Distanz	1034	17	2	7
gesamt	6190	100	30	100
Larynx + Hypopharynx				
Lokal	23613	43	11	19
Regional	24422	45	42	74
Distanz	6342	12	4	7
gesamt	54377	100	57	100
Gesamt				
fehlend	55789	19	29	13
gesamt	292184	100	223	100

Die Verteilung der Stadien innerhalb der Subgruppen nach Primärlokalisationen ist in beiden Kohorten sehr ähnlich. Das Regional-Stadium ist, mit Ausnahme der Mundhöhlenkarzinome, die größte Gruppe. In der UKB-Kohorte fällt auf, dass die

lokalen Stadien, mit Ausnahme der Nasopharynxkarzinome, seltener vertreten sind. Die Gründe dafür liegen unter anderem in dem bereits mehrfach erwähnten Selektionsbias. Darüber hinaus ist es erwähnenswert, dass die Forschungsgruppe um Carvalho et al. zu dem Ergebnis kam, dass es für die meisten Primärlokalisationen zwischen 1974 und 1999 zu einer Abnahme an Lokalstadien und „Distanz-Stadien“ kam, bei gleichzeitiger Zunahme von Regionalstadien (2005). Die Autoren der Studie erklärten sich diesen zeitlichen Trend durch technischen Fortschritt, insbesondere im Bereich diagnostischer Methoden, welche einerseits eine frühere Diagnosestellung ermöglichte und andererseits ein „Up-Staging“ bewirkte (Carvalho et al., 2005). In der zitierten Studie wurde einzig unter den Oropharynxkarzinomen eine Zunahme von Lokalstadien beobachtet (Carvalho et al., 2005). Unter den Nasopharynxkarzinomen verzeichnete das UKB nur 30 Patienten, weshalb die prozentualen Angaben verzerrt sein können. Die folgende Tabelle stellt die Therapiemethoden aufgetrennt nach Primärlokalisationen dar.

Tab. 53: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der Therapie aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisierung (Carvalho et al., 2005)

	SEER		UKB	
	N	%	N	%
Mundhöhle				
OP	65478	45	30	86
keine OP/fehlend	90283	62	5	14
Chemo	28287	19	19	54
keine Chemo / fehlend	117474	81	16	46
Radiatio	65279	45	24	69
keine Radiatio / fehlend	80482	55	11	31
gesamt	145761	100	35	100
Oropharynx				
OP	13135	30	61	72
keine OP/fehlend	30596	70	24	28
Chemo	20694	47	60	71
keine Chemo / fehlend	23037	53	25	29
Radiatio	33035	76	67	79
keine Radiatio / fehlend	10696	24	18	21
gesamt	43731	100	85	100
Nasopharynx				
OP	1091	8	8	26
keine OP/fehlend	11897	92	23	74
Chemo	7587	58	27	87
keine Chemo / fehlend	5401	42	4	13
Radiatio	10562	81	30	97
keine Radiatio / fehlend	2426	19	1	3
gesamt	12988	100	31	100
Larynx + Hypopharynx				
OP	20085	22	43	73
keine OP/fehlend	69619	78	16	27
Chemo	21318	24	43	73
keine Chemo / fehlend	68386	76	16	27
Radiatio	64212	72	50	85
keine Radiatio / fehlend	25492	28	9	15
gesamt	89704	100	59	100

In der Betrachtung der Therapiemethoden nach Primärlokalisierung stimmen die Daten der UKB-Kohorte mit denen der SEER-Datenbank weitestgehend überein. Mit Ausnahme der Mundhöhlenkarzinom-Therapie war die Bestrahlung die meist angewendete Methode. In der UKB-Kohorte kam sowohl in der Behandlung der Mundhöhlenkarzinome als auch der Oropharynxkarzinome dem operativen

Therapieansatz eine größere Bedeutung zu als in der SEER-Kohorte.

Tab. 54: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der 5-JÜR aufgetrennt nach SEER-Stadium und Primärlokalisierung (SEER Stat 8.3.4, 2016)

5-Jahresüberlebensraten	SEER		UKB	
SEER Lokalstadium	N	%	N	%
Mundhöhle	21337	73	5	63
Oropharynx	1269	57	6	67
Nasopharynx	10092	68	7	78
Larynx + Hypopharynx	390	64	5	100
andere			1	100
gesamt	33088	70	24	75
SEER Regionalstadium	N	%	N	%
Mundhöhle	11511	45	6	50
Oropharynx	5611	51	28	56
Nasopharynx	5357	38	19	63
Larynx + Hypopharynx	1322	50	13	81
andere			3	50
gesamt	23801	45	69	61
SEER Distanzstadium	N	%	N	%
Mundhöhle	1508	25	0	0
Oropharynx	839	28	1	17
Nasopharynx	673	19	2	67
Larynx + Hypopharynx	204	27	1	100
andere			1	50
gesamt	3224	24	5	38
Gesamtanalyse	N	%	N	%
gesamt	60113	52	98	62

In der Überlebenszeitanalyse der UKB-Kohorte verzeichneten die Larynx- und Hypopharynxkarzinome - unabhängig vom Stadium - die höchste 5-Jahresüberlebensrate. Allerdings gilt es einschränkend zu bemerken, dass diese Subgruppe aus einer sehr geringen Patientenzahl bestand. Die Tumorlokalisierung mit der nächstbesten Überlebensrate war in allen Stadien die der Nasopharynxkarzinome. In der SEER-Kohorte wiederum zeigte sich die höchste Rate an Überlebenden unter den Mundhöhlenkarzinomen (im Lokalstadium) und den Oropharynxkarzinomen (in den Regional- und Distanzstadien). Das geringste 5-Jahresüberleben verzeichneten die Oropharynxkarzinome (im Lokalstadium) und die Nasopharynxkarzinome (in den Regional- und Distanzstadien). Dieses fast gegensätzliche Analyseergebnis lässt sich

im Wesentlichen durch die kleinen Fallzahlen der UKB-Kohorte erklären.

Die bessere Prognose der Oropharynxkarzinom-Subgruppe in den Lokal- und Regionalstadien könnte unter anderem auf einen höheren Anteil HPV-positiver Tumore zurückzuführen sein. In der Analyse konnte zwar weder für den Nodalstatus noch für den HPV-Status ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden, dennoch zeigten die Kaplan-Meier-Kurven und die 10-Jahresüberlebensraten einen eindeutigen Trend. Demnach war ein positiver Lymphknotenstatus assoziiert mit einem kürzeren Überleben, ebenso wie ein HPV-negativer Tumorstatus. Dies veranlasste uns zum Vergleich einer HPV- und Lymphknoten-positiven Patientenkohorte mit einer HPV- und Lymphknoten-negativen Patientengruppe. Auch hierbei konnten wir keine statistische Signifikanz nachweisen, allerdings einen deutlichen Unterschied in den 10-Jahresüberlebensraten feststellen. So verzeichneten die HPV-positiven Patienten trotz des positiven Lymphknotenstatus eine 10-Jahresüberlebensrate von 67 %. Patienten mit negativen Lymphknoten und negativem HPV-Status hatten hingegen nur eine 10-Jahresüberlebensrate von 40 %. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine 2016 erschienene retrospektive Studie (Fujita et al., 2016). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass bei HPV-positiven Kopf-Hals-Tumoren signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen zu verzeichnen waren und diese häufiger mit einem extrakapsulären Lymphknotenwachstum einhergingen. Nichtsdestotrotz waren Tumorrezidive signifikant häufiger unter den HPV-negativen Tumoren zu verzeichnen (Fujita et al., 2016).

2017 wurde auf dem Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) eine Phase-3-Studie vorgestellt, welche zum Ergebnis hatte, dass die Bolusgabe von Cisplatin an Tag 1, 22, 43 in der radiochemotherapeutischen Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle, der wöchentlichen Gabe überlegen war. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Cisplatin Bolusgabe der wöchentlichen Gabe vorzuziehen ist (Noronha et al., 2017).

In der UKB-Kohorte verglich ich einerseits die Nephrotoxizität der wöchentlichen Gabe mit der Bolusgabe, andererseits beide Gruppen hinsichtlich des 10-Jahresüberlebens. Um die Subgruppen möglichst groß zu halten, betrachtete ich sowohl Patienten welche Carboplatin erhielten als auch solche welche Cisplatin in der Erstlinientherapie erhielten. In der Analyse der Nephrotoxizität fiel auf, dass bei 37 % der Patienten welche eine Bolustherapie erhielt, ein akutes Nierenversagen auftrat. Unter den Patienten, welche

die wöchentliche Gabe erhielten, waren es nur 4 %. Hinsichtlich des Überlebens konnte zwar kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, allerdings lag die 10-Jahresüberlebensrate in der wöchentlichen Therapiegruppe mit 60 % leicht über der 10-Jahresüberlebensrate der Bolustherapiegruppe mit 55 %. Betrachtet man Patienten welche Carboplatin oder Cisplatin erhielten, scheint die Bolustherapie toxischer zu sein als die wöchentliche Gabe. Laut der oben zitierten Phase III Studie profitieren die Patienten dennoch (bei alleiniger Betrachtung von Patienten welche Cisplatin erhielten) durch ein besseres Langzeitüberleben. In der UKB-Kohorte hingegen lag auch die 10-Jahresüberlebensrate, wenn auch nicht signifikant, unter der wöchentlich therapierten Patientensubgruppe.

5. Zusammenfassung

Ich untersuchte retrospektiv alle Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die zwischen 2008 und 2013 am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden, bezüglich patienten-spezifischer und tumorspezifischer Eigenschaften, Therapieschema sowie deren Überlebenszeit. Mittels Tabellen, Balken- und Kreisdiagrammen sowie mit Histogrammen wurden die Daten visualisiert. Der Vergleich der Mittelwerte stetiger Variablen erfolgte über den t-Test. Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde der Einfluss einzelner Variablen auf die Überlebenszeit dargestellt und über Log-Rank-Test getestet. Der Gruppenvergleich binärer Variablen wurde mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Multivariate Überlebenszeitanalysen wurden mittels Cox-Regression berechnet.

Insgesamt identifizierte ich 223 Patienten, davon waren Überlebensdaten in 11% der Fälle vorhanden, weitere 129 Überlebensstatus wurden telefonisch ergänzt.

24 % der Oropharynxkarzinome waren HPV positiv, während ich für 64 Patienten mit Oropharynxkarzinom den HPV-Status nachbestimmte.

In Zusammenschau mit den Kohorten des Robert-Koch-Institutes und der SEER-Datenbank zeigte sich die untersuchte Patientenklientel in ihren wesentlichen Merkmalen übereinstimmend. Unterschiede ließen sich unter anderem durch die kleinere Patientenkohorte, die zeitliche Differenz der Datenerhebung und die damit einhergehenden veränderten Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie sowie durch einen Selektionsbias (der Selektion von Tumorspätstadien) in der UKB-Kohorte erklären. Die klinische Annotation der Risikofaktoren war jedoch häufig lückig, sodass die Einführung eines einheitlichen Dokumentationsbogens, welcher die wichtigsten Komorbiditäten, das Konsumverhalten, aber auch Therapiedetails enthält, die Dokumentation nicht nur erleichtern und verbessern, sondern auch durchsichtiger gestalten könnte. Ebenfalls ließe sich die routinemäßige HPV-Status-Bestimmung von Oropharynxkarzinomen diskutieren.

Mit dieser Arbeit gelang es erstmals, die Patientenklientel des Universitätsklinikums Bonn detailliert zu beschreiben und in den Kontext internationaler Gesamtkohorten zu setzen. Durch die nachträgliche Bestimmung der HPV-Status der Oropharynxkarzinome konnten die aktuellen Forschungsergebnisse in der universitätseigenen Kohorte bestätigt werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Lippe und Mundhöhle.....	11
Abbildung 2: Anatomie des Pharynx	12
Abbildung 3: Weltkarte mit altersstandardisierter Inzidenz der Mundhöhlen- und Lippenkarzinome.....	12
Abbildung 4: Weltkarte mit altersstandardisierter Todesrate der Mundhöhlen- und Lippenkarzinome.....	13
Abbildung 5: Weltkarte mit altersstandardisierter Inzidenz der Larynxkarzinome	13
Abbildung 6: Weltkarte mit altersstandardisierter Todesrate der Larynxkarzinome.....	14
Abbildung 7: Altersstandardisierte Sterberaten je 100.000 Einwohner für bösartige Kopf-Hals-Tumoren nach Bundesland und Geschlecht.....	15
Abbildung 8: Schematischer Zellzyklus.....	18
Abbildung 9: Funktionen der Proteine E6 und E7 in dem menschlichen Zellzyklus	19
Abbildung 10: Lymphknotenregionen der Kopf-Hals-Region.	23
Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Primärlokalisierung des Tumors	32
Abbildung 12: Intrazelluläre Signalwege, welche an der Tumorentstehung beteiligt sind	34
Abbildung 13: HP-Virusgenom.....	42
Abbildung 14: Beispiel einer Gelelektrophorese der PCR-Produkte	44
Abbildung 15: Beispiel einer Gelelektrophorese der Amplifikationskontrollen.....	45
Abbildung 16: Beispiel einer Ergebnisausgabe des Chipron Slide Reader	46
Abbildung 17: Geschlechterverhältnis der Gesamtkohorte	48
Abbildung 18: Histogramm der Altersverteilung	49
Abbildung 19: Boxplot der Altersverteilung bei Erstdiagnose zwischen den Geschlechtern.....	50
Abbildung 20: Boxplot des Sterbealters zwischen den Geschlechtern.....	50
Abbildung 21: Kreisdiagramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte	51
Abbildung 22: Histogramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte	52

Abbildung 23: Balkendiagramm des Rauchverhaltens in der untersuchten Patientenkohorte	52
Abbildung 24: Balkendiagramm des Rauchverhaltens aufgetrennt nach Geschlecht	53
Abbildung 25: Kreisdiagramm des Alkoholverhaltens	54
Abbildung 26: Balkendiagramm des Alkoholverhaltens aufgetrennt nach Geschlecht...	54
Abbildung 27: Balkendiagramm des Alkoholverhaltens in Korrelation mit dem Rauchverhalten	55
Abbildung 28: Balkendiagramm der Zweitneoplasien	56
Abbildung 29: Kreisdiagramm der Tumor-Primärlokalisationen	57
Abbildung 30: Balkendiagramm der Histologien	58
Abbildung 31: Balkendiagramm der Tumorstadien	59
Abbildung 32: Balkendiagramm der Nodalstadien.	60
Abbildung 33: Balkendiagramm der Fernmetastasen unterteilt nach Tumor- Primärlokalisation.....	61
Abbildung 34: Balkendiagramm des Gradings	62
Abbildung 35: Balkendiagramm der UICC-Stadien	63
Abbildung 36: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen	63
Abbildung 37: Balkendiagramm des extrakapsulären Lymphknotenwachstums aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisation	64
Abbildung 38: Kreisdiagramm des ece-Status und des R-Status.....	65
Abbildung 39: Kreisdiagramm des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinom-Patienten	66
Abbildung 40: Balkendiagramm der HPV-Typen unter den Oropharynxkarzinom- Patienten.....	66
Abbildung 41: Kreisdiagramm der angewendeten Erstlinientherapien.....	67
Abbildung 42: Fließdiagramm der adjuvanten Therapien aller in Erstlinie operierten Patienten.....	68
Abbildung 43: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der in Erstlinie operierten Patienten.....	69
Abbildung 44: Balkendiagramm über die Häufigkeit der operativen Therapie in Erstlinie	70

Abbildung 45: Kreisdiagramm über die Häufigkeit der Neck-Dissektion bei in Erstlinie operierten Patienten.....	71
Abbildung 46: Fließdiagramm der Erstlinientherapien der primär operierten Patienten .	71
Abbildung 47: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der primär operierten Patienten	72
Abbildung 48: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: Operation mit adjuvanter Bestrahlung.....	73
Abbildung 49: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden	74
Abbildung 50: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: OP und adjuvante Radiochemotherapie	75
Abbildung 51: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden	76
Abbildung 52: Histogramm der kumulativen Bestrahlungsdosen der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patitenten.....	77
Abbildung 53: Kreisdiagramm der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden	78
Abbildung 54: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: primäre Bestrahlung	78
Abbildung 55: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der primär bestrahlten Patienten	79
Abbildung 56: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: Primäre Chemotherapie.....	80
Abbildung 57: Fließdiagramm der primären Chemotherapie.....	80
Abbildung 58: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche primär chemotherapiert wurden	81
Abbildung 59: Fließdiagramm der Erstlinientherapien: primäre Radiochemotherapie....	82
Abbildung 60: Fließdiagramm der Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten	83
Abbildung 61: Kreisdiagramm der klinischen Gruppen der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden	84
Abbildung 62: Histogramm der kumulativen Bestrahlungsdosen der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden	85
Abbildung 63: Fließdiagramm der Therapieschema der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen	86

Abbildung 64: Kreisdiagramm des klassierten Alters der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen	87
Abbildung 65: Kreisdiagramm der Anzahl der Metastasen nach Organsystemen	88
Abbildung 66: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen	89
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht	91
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des UICC-Stadiums	95
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der klinischen Gruppe	97
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Tumor-Primärlokalisierung	98
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des T-Stadiums	100
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose	101
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem HPV-Status unter den Oropharynxkarzinompatienten	103
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppe der Oropharynxkarzinompatienten in Abhängigkeit von dem HPV- und Lymphknotenstatus	104
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Hochrisiko-Situation	106
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose	107
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge oder Kopf-Hals	109
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Staging-Ergebnis nach Erstlinientherapie	110
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von einer OP in der Erstlinientherapie	112
Abbildung 80: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert wurden	116
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve aller in Erstlinie operierten Patienten	116
Abbildung 82: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche primär operiert wurden	117
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve der primär operierten Patienten	118

Abbildung 84: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden.	118
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve der in Erstlinie operierten und adjuvant bestrahlten Patienten	119
Abbildung 86: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden.	119
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten	120
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurven der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Vergleich zwischen der Gabe von Carboplatin mit der Gabe von Cisplatin.....	123
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurven der in Erstlinie operierten und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der Bolusgabe mit der wöchentlichen Verabreichung von Cisplatin	124
Abbildung 90: Fließdiagramm der Therapiedetails der Patienten, welche in Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden	125
Abbildung 91: Fließdiagramm der Zweitlinientherapie der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten.....	125
Abbildung 92: Kreisdiagramm der Zweitlinientherapien der in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten.....	126
Abbildung 93: Fließdiagramm der adjuvanten Therapien der in Erstlinie operierten Patienten	127
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurven der adjuvanten Therapien aller in Erstlinie operierten Patienten.....	129
Abbildung 95: Fließdiagramm der konservativen Erstlinientherapien.....	129
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve der Patienten, welche eine primäre Radiochemotherapie erhielten	130
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurven der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin	132
Abbildung 98: Fließdiagramm der Erstlinientherapien.....	133
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie	134

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurven der wöchentlichen Zytostatikagabe im Vergleich mit der Bolusgabe	135
Abbildung 101: Fließdiagramm der Therapieschema der Patienten, welche bei Erstdiagnose fernmetastasiert waren	136
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem Therapieschema unter M1-Patienten. Konservative- vs. operative Erstlinientherapie	137
Abbildung 103: Fließdiagramm der Zweitlinientherapien der Gesamtkohorte	137
Abbildung 104: Kreisdiagramm der Häufigkeiten der operativen versus der konservativen Zweitlinientherapie	138
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurven der operativen und der konservativen Zweitlinientherapie im Vergleich.....	139
Abbildung 106: Kreisdiagramm der Häufigkeiten aller Zweitlinien-Therapien	140
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von dem ece-Status und dem Resektionsstatus.....	142

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation, Tumorstadien.....	20
Tabelle 2: TNM-Klassifikation, Nodalstadien	20
Tabelle 3: TNM-Klassifikation, Fernmetastasen.....	20
Tabelle 4: UICC-Stadien	21
Tabelle 5: Stadieneinteilung in klinische Gruppen.....	21
Tabelle 6: Grading, Einteilung nach Grad der Differenzierung.....	21
Tabelle 7: RIFLE/AKIN-Stadien des akuten Nierenversagens	40
Tabelle 8: Zusammensetzung des Master Mix.....	43
Tabelle 9: Übersicht der Erstlinientherapie aufgetrennt nach Stadieneinteilung	68
Tabelle 10: Charakteristika aller in Erstlinie operierten Patienten	69
Tabelle 11: Charakteristika der primär operierten Patienten	72
Tabelle 12: Charakteristika der Patienten welche in der Erstlinie operiert und adjuvant bestrahlt wurden.....	74
Tabelle 13: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden	76
Tabelle 14: Charakteristika der Patienten, welche primär bestrahlt wurden.....	79
Tabelle 15: Charakteristika der Patienten, welche primär chemotherapiert wurden	81
Tabelle 16: Charakteristika der Patienten, welche primär radiochemotherapiert wurden	83
Tabelle 17: Charakteristika der Patienten, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen.....	86
Tabelle 18: Übersicht der Überlebensanalyse der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht.....	90
Tabelle 19: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse der Gesamtkohorte aufgetrennt nach Geschlecht	90
Tabelle 20: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse der Gesamtkohorte anhand von ausgewählten Variablen.....	92
Tabelle 21: Einfluss des UICC-Stadiums auf das Überleben	95
Tabelle 22: Einfluss der klinischen Gruppe auf das Überleben	96
Tabelle 23: Einfluss der Tumor-Primärlokalisierung auf das Überleben.....	98

Tabelle 24: Überlebensanalyse in Abhängigkeit des Tumorstadiums	99
Tabelle 25: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose	101
Tabelle 26: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status unter den Oropharynxkarzinompatienten	103
Tabelle 27: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit des HPV-Status in Kombination mit dem Lymphknotenstatus unter den Oropharynxkarzinompatienten	104
Tabelle 28: Kreuztabelle der Hochrisikopatienten	105
Tabelle 29: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Hochrisiko-Situation	106
Tabelle 30: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem klassierten Alter bei Erstdiagnose	107
Tabelle 31: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Zweitneoplasie im Bereich Ösophagus, Lunge, oder Kopf-Hals	108
Tabelle 32: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Staging-Ergebnis nach Erstlinientherapie	110
Tabelle 33: Übersicht der 10-Jahresüberlebensanalyse in Abhängigkeit von einer OP in der Erstlinientherapie	111
Tabelle 34: Übersicht der Variablen, welche eine signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit zeigten.....	114
Tabelle 35: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant mit Carboplatin radiochemotherapiert wurden	121
Tabelle 36: Charakteristika der Patienten, welche in der Erstlinie operiert und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapiert wurden	122
Tabelle 37: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in Erstlinie operiert und adjuvant radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin vs. Cisplatin..	122
Tabelle 38: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in Erstlinie operiert und adjuvant mit Cisplatin radiochemotherapiert wurden. Vergleich der wöchentlichen Gabe mit der Bolustherapie	124

Tabelle 39: Übersicht der Überlebensanalyse der Zweitlinientherapie unter den in Erstlinie operierten und adjuvant radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der operativen mit der konservativen Zweitlinientherapie.....	127
Tabelle 40: Übersicht der Überlebensanalyse der Zweitlinientherapien unter den in Erstlinie operierten und radiochemotherapierten Patienten. Vergleich der spezifischen Zweitlinientherapien	127
Tabelle 41: Übersicht der Überlebensanalyse der operativen Therapie in Erstlinie unter verschiedenen adjuvanten Therapien	128
Tabelle 42: Übersicht der Überlebensanalyse der Patienten, welche in Erstlinie primär radiochemotherapiert wurden. Vergleich von Carboplatin mit Cisplatin	131
Tabelle 43: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie	133
Tabelle 44: Akutes Nierenversagen unter Erstlinientherapie	134
Tabelle 45: Übersicht der Überlebensanalyse verschiedener Therapieregimes	135
Tabelle 46: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem Therapieschema unter M1-Patienten.....	136
Tabelle 47: Übersicht der Überlebensanalyse der operativen und konservativen Zweitlinientherapie im Vergleich.....	139
Tabelle 48: Übersicht der Überlebensanalyse in Abhängigkeit von dem ece- und Resektionsstatus.....	141
Tabelle 49: Vergleich der Kopf-Hals-Tumorpatienten zwischen RKI- und UKB-Kohorte	146
Tabelle 50: Vergleich der SEER-Datenbank mit der UKB-Kohorte	149
Tabelle 51: Vergleich der Stadieneinteilungen: SEER vs. klinische Gruppe vs. UICC.	151
Tabelle 52: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der Stadienverteilung aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisationen.....	152
Tabelle 53: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der Therapie aufgetrennt nach Tumor-Primärlokalisation	154
Tabelle 54: Vergleich der SEER-Daten mit der UKB-Kohorte hinsichtlich der 5-JÜR aufgetrennt nach SEER-Stadium und Primärlokalisation	155

8. Literaturverzeichnis

Ang K, Berkey B, Tu X, Zhang H, Katz R, Hammond E, Fu K, Milas L. Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Expression on Survival and Pattern of Relapse in Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma. *Cancer Research*. 2002;62:7350-7356

Ang K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tân P, Westra W, Chung C, Jordan R, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman C, Redmond K, Gillison M. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24-35

Ang K, Sturgis E. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*. 2012;22:128-142

Ang K, Zhang Q, Rosenthal D, Nguyen-Tan P, Sherman E, Weber R, Galvin J, Bonner J, Harris J, El-Naggar A, Gillison M, Jordan R, Konski A, Thorstad W, Trotti A, Beitler J, Garden A, Spanos W, Yom S, Axelrod R. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32:2940-2950

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24-35

Argiris A, Harrington K, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, Licitra L. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol*. 2017;7

Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris R. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2008;371:1695-1709

Barnes B, Bertz J, Buttmann-Schweiger N, Fiebig J, Jordan S, Kraywinkel K, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016

Baumann M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;72:257-266

Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch F, de Sanjosé S. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), 2017: Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (Zugriffsdatum: 13.06.2017)

Carvalho A, Nishimoto I, Califano J, Kowalski L. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114:806-816

Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Yang CW. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock*. 2010;33:247-252

Chaturvedi A, Engels E, Pfeiffer R, Hernandez B, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman M, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch C, Wentzensen N, Jordan R, Altekruse S, Anderson W, Rosenberg P, Gillison M, Jordan R, Kanski A, Thorstad W. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294-4301

Christmann D, von Kieseritzky K, Schmidberger H, 2014: Onko Internetportal, Strahlentherapie. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-information-en-krebs/therapieformen/strahlentherapie-bei-krebs.html> (Zugriffsdatum: 24.03.2017)

Collen T, Winterhalder J, Müller W, Müller-Beffa L, Thum P. HPV bei Hals-Nasen-Ohren Tumoren. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie*. 2011;1/2011:18-23

de Villiers E, Weidauer H, Otto H, zur Hausen H. Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer*. 1985;36:575-578

Dent P, Reardon D, Park J, Bowers G, Logsdon C, Valerie K, Schmidt-Ullrich R. Radiation-induced Release of Transforming Growth Factor alpha Activates the Epidermal Growth Factor Receptor and Mitogen-activated Protein Kinase Pathway in Carcinoma Cells, Leading to Increased Proliferation and Protection from Radiation-induced Cell Death. *Mol Biol Cell*. 1999;10:2493-2506

Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, MB. W. The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:375-380

Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Tabernero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther*. 2014;13:1021-1031

Dietz A, Keilholz U, Deutsche Krebsgesellschaft, 2017: Onko Internetportal. <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/therapieformen.html> (Zugriffsdatum: 24.04.2017)

Fakhry C, Gillison M. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24:2606-2611

Fakhry C, Westra W, Li S, Cmelak A, Ridge J, Pinto H, Forastiere A, Gillison M. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:261-269

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F, 2012: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. <http://globocan.iarc.fr> (Zugriffsdatum: 30.07.2017)

Ferris R, Blumenschein GJ, Fayette JJ, Guigay J, Colevas A, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes E, Even C, Worden F, Saba N, Docampo L, Haddad R, Rordorf T,

Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese W, Kopit J, Shaw J, Gillison M. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856-1867

Fujita A, Buch K, Truong M, Qureshi M, Mercier G, Jalisi S, Sugimoto H, Sakai O. Imaging characteristics of metastatic nodes and outcomes by HPV status in head and neck cancers. *Laryngoscope*. 2016;126:392-398

Galbiatti A, Padovani JJ, Maniglia J, Rodrigues C, Pavarino E, Goloni-Bertollo E. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz j otorhinolaryngol*. 2013;79:239-247

Giulietti A, Overbergh L, Valckx D, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. An Overview of Real-Time Quantitative PCR: Applications to Quantify Cytokine Gene Expression. *Methods*. 2001;25:386-401

Goon P, Stanley M, Ebmeyer J, Steinstrasser L, Upile T, Jerjes W, Bernal-Sprekelsen M, Gorner M, Sudhoff H. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncology*. 2009;1:36

Grandis J, Melhem M, Barnes E, Tweardy D. Quantitative Immunohistochemical Analysis of Transforming Growth Factor-alpha and Epidermal Growth Factor Receptor in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer*. 1996;78:1284-1292

Haddad RI, Shin DM. Recent Advances in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1143-1154

Hayes D, Van Waes C, Seiwert T. Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3227-3234

Hiddemann W, Bartram C. Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. In: Hiddemann W, Bartram C, Hrsg. Die Onkologie: Teil 1:

Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010

Hof H, Dörries R, Geginat G, Schlüter D, Wendt C, Bob A, Bob K. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. In: Dörries R, Hrsg. Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014: 253-256

Hong A, Dobbins T, Lee C, Jones D, Jackson E, Clark J, Armstrong B, Harnett G, Milross C, O'Brien C, Rose B. Relationships between epidermal growth factor receptor expression and human papillomavirus status as markers of prognosis in oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:2088-2096

Iyer N, Tan D, Tan V, Wang W, Hwang J, Tan N, Sivanandan R, Tan H, Lim W, Ang M, Wee J, Soo K, Tan E. 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;121:1599-1607

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90

Johnson J, Barnes E, Myers E, Schramm VJ, Borochoviz D, Sigler B. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol*. 1981;107:725-729

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Tremel K, Weg-Remers S, Wittenberg K, Baras N, Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Dahm S, Fiebig J, Franke M, Haberland J, Kraywinkel K, Wienecke A, Wolf U, Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10

Kaschke O, Zakarneh A. Neck-dissection. *HNO Nachrichten*. 2012;42:28-35

Kreimer AR CG, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475

Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsien CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Bauer JA, Bradford CR, TE. C. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3128-3137

Liebers U, Pschyrembel Redaktion, 2018. <https://www.pschyrembel.de/Packungsjahr/KO0RK/doc/> (Zugriffsdatum: 23.03.2018)

Macfarlane G, Zheng T, Marshall J, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncology*. 1995;31 B:181-187

Machiels J, Haddad R, Fayette J, Licitra L, Tahara M, Vermorken J, Clement P, Gauler T, Cupissol D, Grau J, Guigay J, Caponigro F, de Castro GJ, de Souza Viana L, Keilholz U, Del Campo J, Cong X, Ehrnrooth E, Cohen E. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;Volume 16:583-594

Marur S, D'Souza G, Westra W, Forastiere A. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management. *Lancet Oncol*. 2010;11:781-789

Matsumoto F, Mori T, Satoko Matsumura S, Matsumoto Y, Fukasawa M, Teshima M, Kobayashi K, Yoshimoto S. Prognostic significance of surgical extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:699-704

Maurizil M, Almadoril G, Ferrandina G, Distefano M, Romanini M, Cadonil G, Benedetti-Panici P, Paludettill G, Scambia G, Mancuso S. Prognostic significance of epidermal

growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1996;74:1253-1257

Mehanna H, West C, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer-Part 2: Treatment and prognostic factors. *BMJ*. 2010;341:c4690

Morand G, Fellmann J, Laske R, Weisert J, Soltermann A, Zbinden R, Probst R, Huber G. Detection of *Helicobacter pylori* in patients with head and neck cancer: Results from a prospective comparative study combining serology, polymerase chain reaction, and rapid urease test. *Head Neck*. 2016;38:769-774

National Comprehensive Cancer Network, 2017: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (Version 1.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (Zugriffsdatum: 23.04.2017)

Noronha V, Joshi A, Patil V, Agarwal J, Laskar S, Budrukkar A. Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Journal of clinical Oncology*. 2017;35:6007-6007

Patel S, Shah J. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck 2005. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 2005;55:242-258

Pfister D, Fury M. New Chapter in Our Understanding of Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3349-3351

Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*. 2016;4:609-616

Puri SK FC, Hanna E. Significance of extracapsular lymph node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:119 - 123

Pytynia K, Dahlstrom K, Sturgis E. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50:380-386

Rao V, Patil P, Rajaram B. Management of the neck in early oral cancers: Is the verdict out. *J Cancer Res Ther.* 2016;12:1114-1116

Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Fabio L, Talamini R, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncology.* 2004;40:207-213

Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E-B, Bladström A, Hansson BG, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngolo.* 2009;125:1327-1336

Schmoll H, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie. In: Schmoll H, Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2006: 1 - 706

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov>) SEER Stat 8.3.4, Incidence - SEER 18 Regs Custom Data (with additional treatment fields), Nov 2016 Sub (1973-2014 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2015 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2017, based on the November 2016 submission

Shih K, Arkenau H, Infante JR. Clinical Impact of Checkpoint Inhibitors as Novel Cancer Therapies. *Drugs.* 2014;74:1993–2013

Stasche N, Schmieder A, Dornoff W, Hagemann F, Preiß J. Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011. In: Schmieder A, Hrsg. Taschenbuch Onkologie 2010: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/2011. München: Zuckschwerdt Verlag, 2010: 137-144

Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, Campisi G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Annals of Oncology* 2008;19:1681-1690

Ural B, Wikipedia-Autoren, 2018: Zellzyklus. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Zellzyklus&oldid=173608370> (Zugriffsdatum: 21.03.2018)

Vermorken J, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer H, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-1127

Vidal L, Aharon I, Limon D, Cohen E, Popovtzer A. Role of Induction Chemotherapy Prior to Chemoradiation in Head and Neck Squamous Cell Cancer—Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer.* 2017;23:79-83

von Kieseritzky K, 2014: Onko Internetportal, die Chemotherapie. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/chemotherapie.html> (Zugriffsdatum: 04/23/2017)

Wagner S, Mayer C, Wittekindt C, Klußmann J. Humane Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Hautarzt.* 2012;63:24-29

West H, Jin J. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1

Winqvist E, Agbassi C, Meyers B, Yoo J, Chan K. Systemic therapy in the curative treatment of head-and-neck squamous cell cancer: Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24:157-162

Wittekind C. Geschichte des TNM-Systems. In: Wittekind C, Hrsg. Geschichte des TNM-Systems. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2017: 1-23

Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. In: Meyer H, Hrsg. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2010: 23-59

Won H, Jung C, Chun S, Kang J, Kim Y, Sun D, Kim M. Difference in expression of EGFR, pAkt, and PTEN between oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2012;48:985-990

Zekan J, Sirotkovic-Skerlev M, Skerlev M. Oncogenic Aspects of HPV Infections of the Female Genital Tract, DNA Replication - Current Advances. In: Seligmann H, Hrsg. Oncogenic Aspects of HPV Infections of the Female Genital Tract, DNA Replication - Current Advances. InTech, 2011: 595-612

Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin M. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. Radiat Oncol. 2006;1:11

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Brossart danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in der Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Bonn durchführen zu können.

Frau Dr. Karin Mayer, Herrn Dr. Matthias Zipfel und Herrn Dr. Johannes Brägelmann danke ich von Herzen für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Danke, dass ich mit all meinen Fragen jederzeit prompt und gut beraten wurde.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. rer. nat. Jutta Kirfel, die die Durchführung des experimentellen Teils der Arbeit möglich gemacht hat. Ich danke Ihnen sehr für gute Betreuung und die nette Unterstützung sowohl während der Praxisphase als auch im Anschluss für das Korrekturlesen des Methodenteils. Auch möchte ich allen Mitarbeitern des Molekularpathologischen Instituts des Universitätsklinikums Bonn danken: Mareike Tonndorf, Marina Adolf, Sandra Böhler und Agnes Leier. Vielen Dank für die geduldige Einarbeitung, die Unterstützung und die schöne Zeit bei Euch im Labor. Vielen Dank Mareike Tonndorf für die großartige Unterstützung beim Methodenteil.

Leonie Weinhold vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn möchte ich danken für ihre tatkräftige und ermutigende Hilfe bei dem statistischen Teil dieser Arbeit.

Bei meiner Familie möchte ich mich für die Möglichkeiten die sie mir gegeben haben und die Unterstützung auf dem Weg zu meinem Traumberuf bedanken. Ihr habt dies nie von mir erwartet und mich dennoch jederzeit unterstützt. Vielen Dank dafür!

Meinem größten Unterstützer, Computer-Berater und Seelentröster Benno, möchte ich von Herzen dafür danken, dass er mich in jeder Lage unterstützte, mir den Rücken frei hielt und einfach immer da war. Ohne Dich wäre das hier nicht möglich gewesen. Danke!