Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt

Behandlungsergebnisse von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen an der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von 2011 bis 2014 in Abhängigkeit vom HPV-Status - eine (explorative) retrospektive Studie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der

Universitätsmedizin Rostock

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003732

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Robert Mlynski
Einrichtung: Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie "Otto Körner" der Universität Rostock

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Einrichtung: Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von:
Ferdinand Glaw | geb. am 18.01.1994 in Jena
aus Jena
Rostock | 2021

Jahr der Verteidigung:
2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis ..... *IV*

Abbildungsverzeichnis ..... *VIII*

Abkürzungsverzeichnis ..... *IX*

1 Einleitung *1*

1.1 Epidemiologie **1**

1.2 Tumorarten **3**

1.2.1 Mundhöhlenkarzinome 3

1.2.2 Oropharynxkarzinome 3

1.3 Risikofaktoren **3**

1.3.1 Rauchen und Alkohol 3

1.3.2 Humanes Papillomvirus 4

1.3.2.1 Epidemiologie und Prognose 4

1.3.2.2 Infektion mit HPV 5

1.3.2.3 Onkogenese 5

1.3.2.4 HPV-Diagnostik 6

1.4 Behandlungsmöglichkeiten **7**

1.4.1 Chirurgische Behandlung 7

1.4.2 Strahlentherapeutische Behandlung 8

1.5 Zielstellung **10**

2 Material und Methoden *11*

2.1 Patientenkollektiv **11**

2.2 Diagnostik **11**

2.3 Therapie **12**

2.3.1 Strahlentherapie 12

2.3.1.1 Bestrahlungsplanung und -technik 12

2.3.1.2 Bestrahlungskonzepte 12

2.3.2 Chemotherapie 13

2.3.3 EGFR- Antikörpertherapie 14

2.4 Studienparameter **14**

2.4.1 Tumorparameter 14

2.4.2 p16-Status 15

2.4.3 Akute Toxizitäten 16

2.4.4 Chronische Toxizitäten 16

2.5 Statistische Auswertung **17**

3 Ergebnisse *19*

3.1 Geschlecht und Alter **19**

3.2 Allgemeinzustand **19**

3.3 Rauchen und Alkohol **19**

3.4 Tumorcharakteristika 20
3.4.1 Tumorcharakteristika der adjuvanten Therapiegruppe 20
3.4.2 Tumorcharakteristika der definitiven Therapiegruppe 21
3.5 Therapie 22
3.5.1 Voroperationen 22
3.5.2 Operative Therapie 22
3.5.3 Chemotherapie 23
3.5.4 EGFR-Antikörpertherapie 25
3.5.5 Strahlentherapie 25
3.6 Charakterisierung der Vergleichsgruppen 26
3.6.1 Charakterisierung der adjuvanten und definitiven Behandlungsgruppe 26
3.6.2 Charakterisierung der adjuvanten RT- und RCT-Gruppe 28
3.6.3 Charakterisierung der definitiven RT- und RCT-Gruppe 29
3.6.4 Charakterisierung der p16-positiven und -negativen Gruppe 30
3.7 Akute Toxizitäten 33
3.7.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie 33
3.7.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT 34
3.7.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT 35
3.7.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe 36
3.8 Chronische Toxizitäten 37
3.8.1 Nachsorge 1 (3-12 Monate nach Bestrahlung) 37
3.8.1.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie 37
3.8.1.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT 38
3.8.1.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT 39
3.8.1.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe 40
3.8.2 Nachsorge 2 (13-24 Monate nach Bestrahlung) 41
3.8.2.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie 41
3.8.2.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT 42
3.8.2.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT 43
3.8.2.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe 44
3.8.3 Nachsorge 3 (≥ 25 Monate nach Bestrahlung) 44
3.8.3.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie 44
3.8.3.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT 45
3.8.3.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT 46
3.8.3.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe 47
3.9 Überlebensanalyse 48
3.9.1 Gesamtüberleben (OS) 48
3.9.1.1 Therapiekonzept 48
3.9.1.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie 49
3.9.1.3 p16-Status 50
3.9.2 Krankheitsspezifisches Überleben (DSS) 53
3.9.2.1 Therapiekonzept 53

3.9.2.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie ... 54
3.9.2.3 p16-Status ... 55
3.9.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) ... 55
3.9.3.1 Therapiekonzept ... 55
3.9.3.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie ... 56
3.9.3.3 p16-Status ... 57
3.9.4 Rezidive ... 57
3.9.4.1 Therapiekonzept ... 57
3.9.4.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie ... 58
3.9.4.3 p16-Status ... 59
3.9.5 Fernmetastasen ... 60
3.9.5.1 Lokalisation der Fernmetastasierung ... 60
3.9.5.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMS) ... 61
3.9.6 Sekundär-/Tertiärtumoren ... 62
4 Diskussion ... 64
4.1 Epidemiologie ... 64
4.2 Risikofaktoren ... 65
4.2.1 Rauchen und Alkohol ... 65
4.2.2 p16/HPV ... 65
4.3 Toxizitäten ... 67
4.3.1 Akute Toxizitäten ... 67
4.3.1.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie ... 67
4.3.1.2 Vergleich RT vs. RCT ... 69
4.3.1.3 Vergleich in Abhängigkeit des p16-Status ... 73
4.3.2 Chronische Toxizitäten ... 74
4.4 Überleben ... 76
4.4.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie ... 76
4.4.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT ... 77
4.4.3 Vergleich der Überlebensraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren ... 78
4.4.4 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT ... 82
4.4.5 Vergleich in Abhängigkeit des p16-Status ... 82
4.4.5.1 p16-positive Subgruppe in Abhängigkeit der Therapiestrategie ... 82
4.4.5.2 p16-Status in Abhängigkeit der Tumorlokalisation ... 83
4.4.5.3 p16-Status in Abhängigkeit des Raucherstatus ... 84
4.4.5.4 Deeskalation ... 86
4.5 Fehlerbetrachtung ... 88
5 Zusammenfassung ... 90
6 Literaturverzeichnis ... 93
7 Thesen ... 110
8 Anhang ... 112

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T- und N-Status bei Mundhöhlenkarzinomen (T4- und N2-Status vereinfacht zusammengefasst) 15

Tabelle 2: T- und N-Status bei Oropharynxkarzinomen (T4- und N2-Status vereinfacht zusammengefasst) 15

Tabelle 3: UICC-Stadien für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (UICC-IV vereinfacht zusammengefasst) 15

Tabelle 4: Übersicht über die Tumorparameter der adjuvanten Therapiegruppe 21

Tabelle 5: Übersicht über die Tumorparameter der definitiven Therapiegruppe 22

Tabelle 6: Übersicht über die angewandten Konzepte der Neck Dissection (n=117) 23

Tabelle 7: Übersicht über die Chemotherapie-Konzepte (n=101) 24

Tabelle 8: Übersicht über die angewandten Fraktionierungen 26

Tabelle 9: Verteilung der Parameter auf die adjuvante und definitive Therapiegruppe 27

Tabelle 10: Deskriptive Werte der Gesamtdosen der einzelnen Bestrahlungskonzepte 28

Tabelle 11: Verteilung der Patienten- und Tumorparameter auf adjuvante RT- und adjuvante RCT-Gruppe 29

Tabelle 12: Verteilung der Parameter auf die definitive RT- und definitive RCT-Gruppe 30

Tabelle 13: Verteilung der Parameter auf die p16-positive und -negative Gruppe 32

Tabelle 14: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in adjuvanter und definitiver Therapiegruppe 33

Tabelle 15: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in adjuvanter und definitiver Therapiegruppe 34

Tabelle 16: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in adjuvanter RT- und RCT-Gruppe 34

Tabelle 17: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in adjuvanter RT- und RCT-Gruppe 35

Tabelle 18: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in definitiver RT- und RCT-Gruppe 35

Tabelle 19: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in definitiver RT- und RCT-Gruppe 36

Tabelle 20: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in den Gruppen p16-positiver und -negativer Tumoren 36

Tabelle 21: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in den Gruppen p16-positiver und -negativer Tumoren 37

Tabelle 22: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss 38

Tabelle 23: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss 38

Tabelle 24: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 39

Tabelle 25: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 39

Tabelle 26: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 40

Tabelle 27: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 40

Tabelle 28: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 40

Tabelle 29: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss..... 41

Tabelle 30: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 41

Tabelle 31: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 42

Tabelle 32: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 42

Tabelle 33: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 43

Tabelle 34: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 43

Tabelle 35: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 43

Tabelle 36: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 44

Tabelle 37: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 44

Tabelle 38: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss..... 45

Tabelle 39: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss..... 45

Tabelle 40: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 45

Tabelle 41: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 46

Tabelle 42: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 46

Tabelle 43: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 46

Tabelle 44: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 47

Tabelle 45: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss 47

Tabelle 46: 5-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes 48

Tabelle 47: 5-Jahres-Überlebensraten (Gesamtüberleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren 50

Tabelle 48: 5-Jahres-Überlebensraten (Gesamtüberleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus 51

Tabelle 49: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes 54

Tabelle 50: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren 54

Tabelle 51: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus 55

Tabelle 52: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes 56

Tabelle 53: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren 56

Tabelle 54: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus 57

Tabelle 55: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit der Therapiekonzepte 58

Tabelle 56: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren 59

Tabelle 57: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus 60

Tabelle 58: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit der Therapiekonzepte 61

Tabelle 59: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit von Risikofaktoren 61

Tabelle 60: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus 62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate (je 100000, Europastandard) in den Bundesländern nach Geschlecht, 2015-16 1

Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland, Skandinavien und den USA nach Geschlecht, 1970-2013 2

Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiekonzepte 49

Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des p16-Status und des Therapiekonzepts 51

Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und des p16-Status 52

Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Raucher- und p16-Status 53

Abkürzungsverzeichnis

adj. adjuvant
ALAT Alanin-Aminotransferase
ASAT Aspartat-Aminotransferase
AUC Area under the curve
Cet Cetuximab
CTC Common Toxicity Criteria
CUP Cancer of unknown primary
def. definitiv
DMS Distant Metastasis free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
DNA Desoxyribonukleinsäure
DSS Disease Specific Survival (Krankheitsspezifisches Überleben)
ECE Extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen
ED Einzeldosis
EGFR epithelial growth factor receptor
G Grading
GD Gesamtdosis
Gy Gray
HPV Humanes Papillomvirus
IMRT Intensitätsmodulierte Radiotherapie
k.A. keine Angabe
KOF Körperoberfläche
KPS Karnofsky performance status
L lymphatische Invasion
LK Lymphknoten
Lok Lokalrezidivfreies Überleben
M Fernmetastasen-Status
MEK Mehretagen-Karzinome
n Anzahl
N Lymphknoten-Status
NCCN National Comprehensive Cancer Network
neg. negativ
OS Overall Survival (Gesamtüberleben)
p p-Wert (Signifikanzwert)
PCR Polymerase-Ketten-Reaktion
PEG Perkutane enterale Gastrostomie
PFS Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
Pn perineurale Invasion
pos. positiv
PY Pack Years
R Resektionsstatus
RCT Radiochemotherapie
Reg Regionärrezidivfreies Überleben
RT Radiotherapie
SIB Simultan-integrierter Boost
T Tumorgröße
TORS Transorale Roboterchirurgie
UICC Union for International Cancer Control
ÜR Überlebensrate
V vaskuläre Invasion
vs. versus

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Für das Jahr 2016 standen in Deutschland die malignen Tumoren im Mund-Rachenraum mit 3,8% aller Neuerkrankungen auf Platz sieben der häufigsten Krebsneuerkrankungen bei Männern (absolut: 9720 Fälle), bei Frauen mit 1,8% an der 15. Stelle (absolut: 4180 Fälle) [1]. Männer waren bei Erstdiagnose im Median drei Jahre jünger als Frauen (63 bzw. 66 Jahre). Im deutschlandweiten Vergleich belegten sie in Mecklenburg-Vorpommern den ersten Platz der Inzidenzraten von Mundhöhlen- und Rachenkrebs. Die Frauen standen an achter Stelle. Außerdem hat Mecklenburg-Vorpommern eine der höchsten Mortalitätsraten von Kopf-Hals-Tumoren im bundesweiten Vergleich (siehe Abbildung 1) [2].

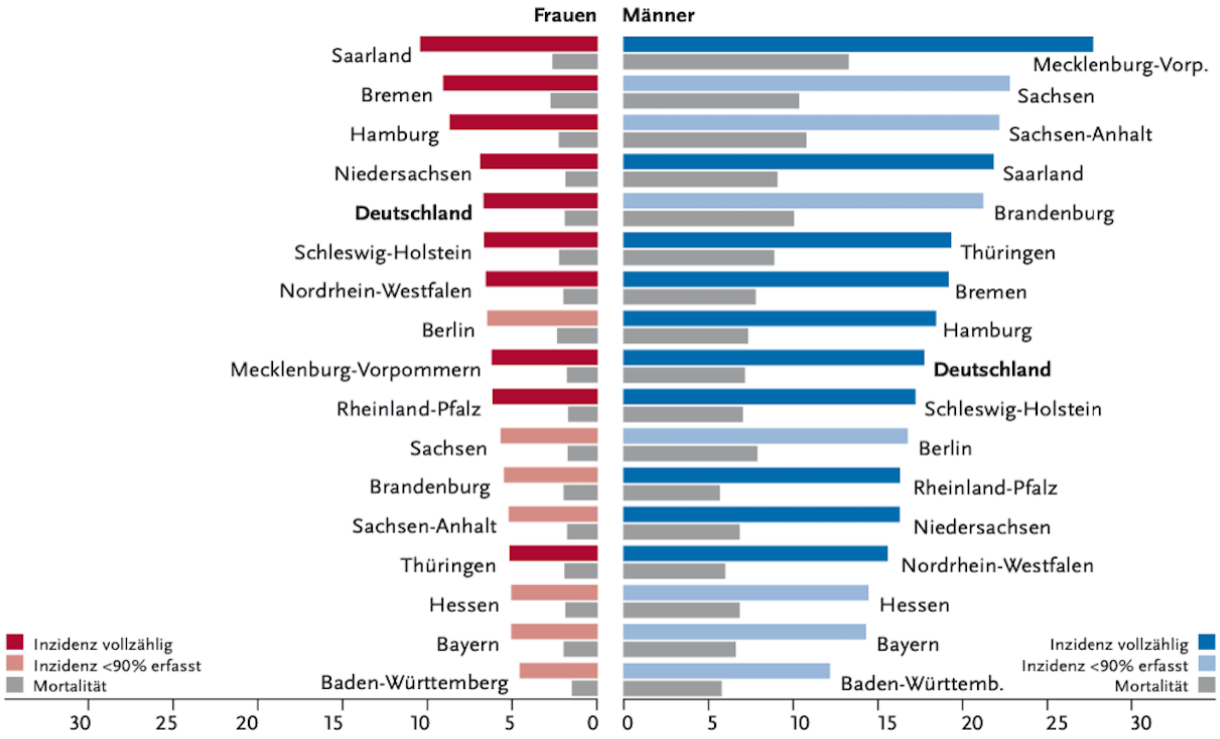


Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate (je 100000, Europastandard) in den Bundesländern nach Geschlecht, 2015-16. Quelle: Robert Koch-Institut, & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Eds.). (2019b). Übersicht zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. In Krebs in Deutschland für 2015/2016 (12th ed., pp. 16–17). Berlin. https://doi.org/10.25646/5977

Wie in Abbildung 2 ersichtlich ist, liegt die Rate der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland bei den Männern auf einem höheren Niveau als in den Vergleichsregionen USA und Skandinavien. Speziell in den USA ist die gesamte Rate an Neuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich über die letzten Jahrzehnte fallend. Während auch bei deutschen Männern mittlerweile eine Kehrtwende zu erkennen ist, lässt sich bei Patientinnen eine Inzidenzzunahme nachweisen. Auf der anderen Seite wurden in skandinavischen Ländern und den Vereinigten Staaten besonders hohe Raten an Oropharynxkarzinomen, welche mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) assoziiert waren, nachgewiesen [3]. Im Jahr 2007 waren 93% aller Oropharynxkarzinome in Schweden HPV-assoziiert [4]. Chaturvedi et al. konnten in den USA zwischen 1988 und 2004 eine deutlich zunehmende Inzidenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen darlegen. Waren es zu Anfang des Beobachtungszeitraums nur 0,8 von 100000, stieg die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bis 2004 auf 2,6 pro 100000 Personen. Studien aus anderen Ländern beobachteten ebenfalls einen nationalen Anstieg der Neuerkrankungen von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen in den letzten Jahrzehnten [5–9]. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen in den USA zwischen 1988 und 2004 um 50% gesunken ist [10]. Auch die Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen ist in den Vereinigten Staaten rückläufig [11]. Dies spiegelt den Wandel der Risikofaktoren mit einer zunehmenden Rolle des HPV und einem zeitgleichen Rückgang der klassischen Noxen Rauchen und Alkohol wider [12].

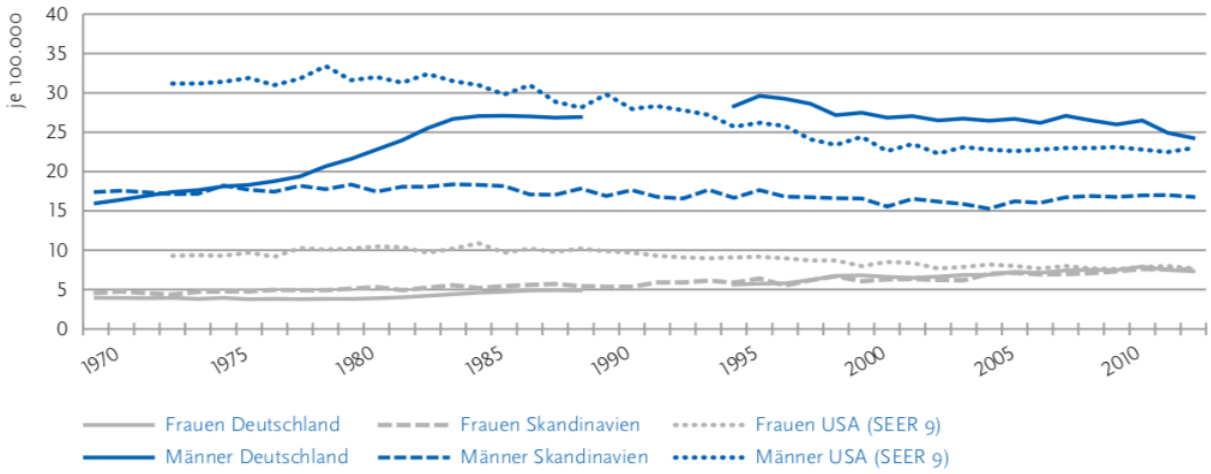


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für bösartige Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland, Skandinavien und den USA nach Geschlecht, 1970-2013. Quelle: Robert Koch-Institut (Ed.). (2016). Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege (»Kopf-Hals-Tumoren«, C00–C14, C30–C32). In Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (pp. 57–60). Berlin. https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014

1.2 Tumorarten

1.2.1 Mundhöhlenkarzinome

Zur Mundhöhle gehören die vorderen zwei Drittel der Zunge, die Lippen, die Gingiva, das retromolare Dreieck, der harte Gaumen, die Wangenschleimhaut und der Mundboden [13]. Der vorherrschende histologische Typ der malignen Mundhöhlentumoren ist das Plattenepithelkarzinom [14]. Die häufigsten Lokalisationen intraoraler Karzinome sind der Mundboden und die Zungenränder [15].

1.2.2 Oropharynxkarzinome

Zum Oropharynx gehören das hintere Drittel der Zunge bzw. der Zungengrund, die Mundrachenwand, der weiche Gaumen und die Gaumentonsillen [13]. Der größte Anteil der malignen Tumoren sind Plattenepithelkarzinome [14]. Das Besondere an Oropharynxkarzinomen ist ihre häufig initial okkulte Grundmanifestation. In einigen Fällen fallen sie oft erst als Lymphknotenmetastasen im Rahmen eines Cancer of unknown primary (CUP-) Syndroms auf [16].

1.3 Risikofaktoren

1.3.1 Rauchen und Alkohol

Die Hauptrisiken für die Entstehung eines malignen Tumors im Bereich der Mundhöhle und im Mundrachen sind die klassischen Noxen Rauchen und Alkohol [17,18]. In der Ätiologie der Mundhöhlenkarzinome spielen beide Risikofaktoren mit Abstand die führende Rolle. Besonders der kombinierte Konsum erhöht das Krebsrisiko um ein Vielfaches [19].

In Deutschland wurde über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren (1992-2013) ein Rückgang der Rate an rauchenden Männern beobachtet, während sie bei Frauen nur wenig rückläufig war [20]. Etwa jeder dritte Mann bzw. jede fünfte Frau raucht. In Mecklenburg-Vorpommern ist die zweithöchste Rate nach Berlin zu verzeichnen [20]. Insgesamt ist die Prävalenz von Rauchern in Deutschland auf einem höheren Niveau als beispielsweise in den Vereinigten Staaten [11].

Der Alkoholkonsum in Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten rückläufig. Ähnlich wie beim Rauchverhalten lässt sich dieser abnehmende Trend vor allem bei den Männern beobachten. Insgesamt konsumieren sie jedoch etwa doppelt so viel Alkohol wie Frauen. Im Jahr 2015 gaben 79% der Männer im Alter von 18-59 Jahren und 70% der Frauen gleichen Alters an regelmäßig (innerhalb der letzten 30 Tage) Alkohol konsumiert zu haben. Dabei tranken Männer täglich im Mittel 16,2g reinen Alkohol, bei Frauen waren es 8,5g [21]. Der höchste Anteil riskanten

Alkoholkonsums (Männer >20 g/d; Frauen >10 g/d) war bei beiden Geschlechtern in den Altersklassen von 45-64 Jahren zu verzeichnen. Im deutschlandweiten Vergleich befindet sich Mecklenburg-Vorpommern (zusammen mit Bayern) bei den Männern auf Platz sechs derjenigen Bundesländer mit der geringsten riskanten Alkoholkonsumrate, bei den Frauen ist es Platz elf [22].

1.3.2 Humanes Papillomvirus

1.3.2.1 Epidemiologie und Prognose

Neben den klassischen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol spielt das Humane Papillomvirus vor allem in der Tumorgenese des Oropharynxkarzinoms eine relevante Rolle [4,23]. Die Bedeutung als Risikofaktor für Mundhöhlenkarzinome ist unklar, da eine eindeutige Evidenz fehlt [24].

Das Risiko unterscheidet sich deutlich zwischen den HPV-Gruppen. Hochrisiko-Typen zeichnen sich vor allem durch ihre hohen Entartungsraten aus und sind daher die HPV-Arten, die am häufigsten in Karzinomen, wie Cervix- oder Oropharynxneoplasien gefunden werden [25]. Der mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Hochrisiko-HPV-Typ in malignen Tumoren ist HPV 16 [10,23,26–28]. Niedrigrisiko-Typen sind eher in nicht malignen Veränderungen, wie Genitalwarzen, zu finden [29]. Zu ihnen gehören beispielsweise HPV 6 und 11 [25]. In Deutschland steigt die Inzidenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen bei beiden Geschlechtern an. Männer sind vorrangig betroffen [11]. Jedoch auch in der Mundhöhle, deren Tumoren typischerweise nicht HPV-assoziiert sind, ist eine zunehmende Rate der Neuerkrankungen an Karzinomen bei beiden Geschlechtern zu verzeichnen [11].

HPV-positive Oropharynxkarzinome zeigen gegenüber HPV-negativen eine deutlich bessere Prognose [30]. Zu beachten ist dennoch das Zusammenspiel mit anderen Risikofaktoren, besonders dem Rauchverhalten, der Tumorgröße (T) und dem Lymphknoten-Status (N). Die beste Prognose haben daher die Patienten, die HPV-positiv sind und weniger als zehn Pack-Years (PY) geraucht haben oder bei mehr als zehn PY höchstens eine solitäre Lymphknotenmetastase bis sechs Zentimeter Größe (N0-N2a) aufweisen. Dem gegenüber stehen Patienten mit der schlechtesten Prognose, welche HPV-negativ sind und mehr als zehn PY geraucht haben oder bei weniger als zehn PY einen Tumor mit Infiltration in Nachbarstrukturen (T4) entwickelten. Die Gruppe mit intermediärer Prognose bilden die Patienten mit HPV-positivem Tumor, mehr als zehn PY und einer ausgeprägten Lymphknotenmetastasierung (N2b-N3). Weiterhin gehören zu dieser Gruppe ein negativer HPV-Status mit weniger als zehn PY und ein mäßig bis weit fortgeschrittener Tumor (T2-T3) [30].

1.3.2.2 Infektion mit HPV

Am häufigsten infizieren sich Menschen mit dem Virus über die sexuelle Übertragung. Leider können auch Kondome nicht zuverlässig vor einer HPV-Infektion schützen, da selbst der Hautkontakt extragenitaler Epithelien das Virus übertragen kann [29]. Zusätzlich wird eine Infektion durch Rauchen begünstigt [23]. Die progressive Übertragung von HPV durch Veränderungen im Sexualverhalten, wie frühere Kohabitarche, Promiskuität und vor allem orogenitale Sexualpraktiken führt zu einer stetig steigenden Prävalenz und Inzidenz von HPV-Infektionen im Mund-Rachen-Raum, genauer gesagt im Oropharynx [31–34]. Durch diesen Trend sind auch jüngere Menschen zunehmend einem erhöhten Risiko einer Infektion und eines konsekutiven Karzinoms ausgesetzt [23]. Unterstrichen wird diese Erkenntnis dadurch, dass HPV-positive Oropharynxkarzinome, verglichen mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen, im jüngeren Lebensalter auftreten [31].

Das HPV ist auf mukosale und epitheliale Gewebe spezialisiert [29]. Für die Integration benötigt das Virus den Kontakt zur Basalmembran genannter Gewebe [35]. Von hier aus kann es die Basalzellen angreifen. Diese weisen eine hohe Proliferationsrate auf, die für die Vervielfachung von HPV eine günstige Voraussetzung darstellt [29]. Im Kopf-Hals-Bereich sind die besten Bedingungen für eine Infektion offensichtlich in den Gaumentonsillen und im Zungengrund gegeben [7,36]. Es wird vermutet, dass die histologischen Eigenschaften dieser lymphoepithelialen Gewebe hierbei eine entscheidende Rolle spielen. Als Lymphorgane sind sie mit ihrer Kryptenstruktur zur Oberflächenvergrößerung und ihrer höheren Gewebedurchlässigkeit an den Kontakt mit potenziellen Erregern angepasst. Dieses Epithel ist den Transformationszonen der Cervix und der Anokutanregion ähnlich. Jedoch ist nicht sicher, ob die orale HPV-Infektion entscheidend von Epithelläsionen abhängt, so wie es bei Cervix- und Analkarzinomen angenommen wird [37].

1.3.2.3 Onkogenese

Das Genom des Humanen Papillomvirus besteht aus zirkulärer Doppelstrang-DNA, die für acht verschiedene Gene kodiert. Besonders die Gene für die Onkoproteine E6 und E7 werden für die maligne Transformation von Zellen verantwortlich gemacht [38]. E6 bindet an den Tumorsupressor p53 [39], E7 an das Retinoblastom-Protein (pRB) [40], welches ebenfalls zu den Tumorsupressoren gehört. E6 bindet außerdem an das Protein Bcl-2 homologous antagonist/killer (BAK), welches eine Apoptose einleitet. Die Affektion von E6 an dieses Protein sorgt dafür, dass die infizierte Zelle keinen geordneten Zelltod durchlaufen kann [41]. E6 ist darüber hinaus für eine Aktivierung

der Telomerase [42] und gleichzeitig für eine Stabilisierung der Tyrosinkinase SRC [43] verantwortlich. Durch diese Mechanismen wird verhindert, dass die Wirtszelle in die Apoptose geschickt wird. Zusätzlich wird die unkontrollierte Proliferation der Zelle angeregt. E7 bindet an pRB und führt zu dessen Hemmung. Hierdurch wird die Bildung vom Protein inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a (INK4a), das auch als p16 bekannt ist, stimuliert. p16 ist ein Tumorsupressor-Protein, welches im Zellzyklus die cyclin-dependent kinase (CDK) 4 und 6 hemmt [44,45]. Dadurch arretiert der Zellzyklus normalerweise zwischen den Phasen G0- und G1. Das Protein E7 führt jedoch nicht nur zu einer indirekten Proliferation von p16, sondern inaktiviert gleichzeitig auch diesen Tumorsupressor. Die S-Phase des Zellzyklus wird durch E7 aktiviert und folglich die Vermehrung der Zelle forciert [29].

1.3.2.4 HPV-Diagnostik

Für die Detektion einer klinisch relevanten HPV-Infektion hat sich herausgestellt, dass der alleinige Nachweis von HPV-DNA nicht aussagekräftig genug ist, da dieser schlecht zwischen einer passageren und einer chronisch-aktiven Infektion unterscheiden kann [46]. Um die Detektion letztgenannter Infektion zuverlässiger zu gestalten, hat sich der Nachweis von E6/E7 als präziseste Möglichkeit herausgestellt. Unglücklicherweise ist dieser Nachweis in der Routinediagnostik schwierig zu integrieren, da er technisch anspruchsvoll ist [47]. Die starke Korrelation zwischen E7 und einer p16-Überexpression [48] bietet für p16 eine gute Funktion als Surrogatmarker, um eine aktive Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen zu diagnostizieren [3,28,49–51]. Dies gilt jedoch nur für Tumoren des Oropharynx [50,52]. Der Vorteil der p16-Immunhistochemie liegt darin, dass sie an gewöhnlichen Gewebeproben, wie paraffin-fixierten Präparaten und folglich in der pathologischen Routinediagnostik anwendbar ist [47]. Außerdem ist die Detektion von p16 im Gegensatz zum Nachweis von HPV-DNA unabhängig von seltenen HPV-Subtypen, sodass falsch-negative Ergebnisse minimal sind. Die Sensitivität des immunhistochemischen Nachweises von p16 ist mit 94% entsprechend hoch. Die Spezifität ist auf 82% reduziert. Diese Angaben beziehen sich allerdings nur auf den Bereich des Oropharynx [53]. Gerade im Hinblick auf das Bestreben Therapieregime von HPV-positiven Tumoren zu deeskalieren, sollte jedoch eine verlässliche Spezifität vorliegen, um fälschlich positiv getestete Patienten nicht einer inadäquaten Therapie zu unterziehen. Für zuverlässigere Ergebnisse wird daher empfohlen, die p16-Immunhistochemie mit dem Nachweis von HPV-DNA mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zu kombinieren. Die Rate an falsch-positiven Testergebnissen kann somit von 18% auf 6% minimiert werden (Spezifität: 94%) und die Sensitivität erhöht sich gleichzeitig auf 97% [53].

1.4 Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlungsmöglichkeiten von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen sind vielfältig. Zentrale Rollen spielen chirurgische Interventionen, die Radiotherapie, die Chemotherapie und die EGFR-Antikörpertherapie mit Cetuximab [54]. Die letzten beiden Therapien werden im Regelfall nur in Kombination mit der Strahlentherapie appliziert.

1.4.1 Chirurgische Behandlung

Eine operative Therapie sollte angestrebt werden, wenn eine Resektion im Gesunden (R0) unter Berücksichtigung des Organ- und Funktionserhalts möglich ist. Die endgültige Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Behandlung sollte interdisziplinär im Tumorboard diskutiert werden und hängt natürlich auch vom Patientenwillen ab.

Im Allgemeinen kann bei kleinen Tumoren (T1 oder T2) eine alleinige Tumorexstirpation, bspw. in Form von transoraler Lasermikrochirurgie oder transoraler Roboterchirurgie (TORS), zum Heilungserfolg führen. Behandlungsergebnisse im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität zeigten jedoch keine Überlegenheit für das operative Vorgehen gegenüber dem radiotherapeutischen Vorgehen [55,56].

Bei fortgeschrittenen Tumoren (T3 oder T4) ist eine ausgedehntere Operation notwendig und eine strahlentherapeutische Behandlung sollte angeschlossen werden. Bei nicht gegebener Tumorfreiheit nach Operation (R1/2-Situation) sollte eine Nachresektion erfolgen. Nach entsprechend großen Eingriffen besteht meistens die Indikation für rekonstruierende Maßnahmen. Resezierte Weichgewebe werden mittels Lappenplastiken versorgt. Bei Tumoren der Mundhöhle mit deutlicher ossärer Infiltration des Unterkiefers bedarf es einer Resektion des betroffenen Segments. Solche Kontinuitätsdefekte können mit einem entsprechenden Transplantat (bspw. aus dem Beckenkamm) wiederhergestellt werden [56].

Zur Gewährleistung der Atemwegssicherung sollte der Patient bei tumorbedingter Obstruktion der Atemwege mit einer Tracheostomie versorgt werden. Diese kann nach Therapieende wieder verschlossen werden. Eine weitere Maßnahme vor Beginn einer Bestrahlung, vor allem in Kombination mit einer Chemotherapie, kann das Anlegen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) sein. Damit kann eine enterale Ernährung erhalten werden, wenn die orale Passage aufgrund einer ausgeprägten therapieassoziierten Dysphagie nicht gewährleistet wäre. Weiterhin sollte vor Bestrahlungsbeginn eine zahnärztliche Beurteilung des Zahnstatus und gegebenenfalls eine Zahnsanierung durchgeführt werden, um die Risiken für eine Strahlenkaries und eine Osteoradionekrose zu mindern [56].

Befallene Halslymphknoten werden im Rahmen einer Neck Dissection reseziert. Auch bei klinisch unauffälligem Lymphknoten-Status sollte eine elektive Neck Dissection vorgenommen

werden, da eine okkulte Metastasierung vorliegen könnte [56]. Generell unterscheidet man bei der Halslymphknoten-Ausräumung verschiedene Formen je nach Umfang der Intervention. Bei selektiver Neck Dissection werden lediglich gewählte Lymphknotenstationen chirurgisch ausgeräumt. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um die Level des oberen Halses (I-III). Bei der radikalen Form werden alle cervicalen Lymphknoten der Level I-V und zusätzlich die Vena jugularis interna, der Musculus sternocleidomastoideus und der Nervus accessorius entfernt. Die modifiziert radikale Neck Dissection verzichtet auf die Resektion von mindestens einer der nicht-lymphatischen Weichteilstrukturen [56]. Von einer Salvage Neck Dissection spricht man, wenn eine Halslymphknoten-Ausräumung nach definitiver Radiochemotherapie bei N2-/N3-Situation und FDG-PET-positivem Restbefund in der PET-CT-gesteuerten Nachsorge erfolgt [57].
Die Wahl der Radikalität einer Neck Dissection wird von vielen Faktoren, wie bspw. klinischem T- und N-Status, extrakapsulärem Wachstum oder perineuraler Invasion, beeinflusst. Eine kontralaterale Neck Dissection wäre bei hohem Risiko für eine entsprechende Metastasierung anzuraten. Dies ist u.a. bei fortgeschrittenem T-Status, multipler ipsilateraler Lymphknoten-Metastasierung und besonders bei Tumoren nahe der Mittellinie indiziert [58].

1.4.2 Strahlentherapeutische Behandlung

Frühe Tumorstadien der Mundhöhle und des Oropharynx (T1 oder T2) werden vorwiegend chirurgisch versorgt [59]. Es zeigte sich, dass eine primäre Strahlentherapie als gleichwertig in seinen Ergebnissen zum chirurgischen Vorgehen zu sehen ist und die Lebensqualität mit Fokus auf die Schluckfunktion sogar von einer Bestrahlung profitieren kann [55]. Durch diese Ergebnisse der ORATOR-Studie wird die definitive Radiochemotherapie für T1-2, N0-2 und HPV-positive Tumoren häufiger als Therapieoption herangezogen.
Bei Irresektabilität ist die definitive Strahlentherapie die tragende Säule der kurativen Behandlung. Auch bei angestrebtem Organ- und Funktionserhalt sowie in palliativen Situationen stellt die Radiotherapie eine bedeutsame und effektive Therapieoption dar.
Die Wahl der Einzel- und Gesamtdosen im Sinne der Fraktionierung richtet sich nach der Intention und Art des Therapiekonzepts. Grundsätzlich unterscheidet man die konventionelle Fraktionierung von alternativen/unkonventionellen Fraktionierungen. Erstgenannte Option erfolgt mit Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy fünfmal pro Woche. Alternative Fraktionierungen sind Veränderungen an der applizierten Einzeldosis pro Tag oder an der Häufigkeit der applizierten Fraktionen pro Tag. So gibt es Hyper- und Hypofraktionierungen, die sich durch kleinere bzw. größere Einzeldosen auszeichnen, wobei letztere vorrangig in palliativer Intention appliziert werden [60]. Der Vorteil der hyperfraktionierten Bestrahlung ist die zweimal tägliche Applikation einer etwas niedrigeren Einzeldosis (1,2 – 1,5 Gy) im Abstand von mindestens sechs Stunden.

Daraus resultiert eine höhere Gesamtdosis pro Tag. Akzelerierte Fraktionierung bedeutet die Gesamtbehandlungszeit zu verkürzen. Häufig wird die akzelerierte mit einer hyperfraktionierten Bestrahlung kombiniert.

Die Anwendung alternativer Fraktionierungen (hyperfraktioniert/akzeleriert) in der definitiven Situation wurde mit einem Überlebensvorteil gegenüber der konventionellen Bestrahlung beschrieben [61–64]. Postoperativ zeigt sich kein signifikanter Vorteil im Überleben und in der lokoregionären Kontrolle für die akzelerierte Radiatio gegenüber der konventionellen. Jedoch resultiert aus der akzelerierten Fraktionierung eine Häufung akuter Toxizitäten. Daher sollte für die adjuvante Bestrahlung eine konventionelle Fraktionierung gewählt werden [65].

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (ab T3/T4/N+) sollte die definitive Radiotherapie mit einer simultanen Chemotherapie kombiniert werden, da für die Eskalierung mit einer Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil von 6,5% (33,7% vs. 27,2%) nach fünf Jahren beschrieben wurde. Cisplatin ist hierbei das Chemotherapeutikum der Wahl. Eine Induktionschemotherapie oder eine adjuvante Applikation wiesen keinen signifikanten Benefit auf [66,67]. Der zuvor beschriebene Überlebensvorteil für die definitive Behandlungssituation durch alternative Fraktionierungen konnte nicht nachgewiesen werden, wenn die Radiotherapie mit Cisplatin kombiniert wurde [68].

Die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie hängt von verschiedenen Risikofaktoren ab. Für die postoperative Situation empfiehlt die Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie fortgeschrittener Tumorgröße (T3/T4) oder Lymphknotenbefall (N+), vaskuläre Invasion (V1), perineurale Invasion (Pn1) oder knappe/positive Resektionsränder eine adjuvante Radiotherapie [56]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt zusätzlich eine adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen einer lymphatischen Invasion (L1), bei multipler Lymphknotenmetastasierung sowie bei Befall der Lymphknotenlevel IV/V bei Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen und in Abhängigkeit der Tiefeninvasion [69]. Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren sollte die Eskalierung auf eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden [70,71].

Bei Vorliegen der entscheidenden Risikofaktoren R1-Resektion und/ oder extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen (ECE) besteht eine klare Indikation für eine adjuvante simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin [72]. Die Langzeitbeobachtung bestätigt eine bessere lokoregionäre Kontrollrate und einen Benefit im krankheitsfreien Überleben [73].

Weiterhin empfiehlt sich eine adjuvante Radio(chemo)therapie spätestens sechs Wochen nach Operation zu beginnen, da eine weitere Verzögerung zu einem Nachteil im Überleben führt [74].

Als Alternative zu einer cisplatinhaltigen Chemotherapie kann Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor des Wachstumsfaktors epithelial growth factor (EGF), im Sinne

einer EGFR-Antikörpertherapie eingesetzt werden. Er zeigt in Kombination mit einer Radiotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Radiotherapie besonders bei jüngeren Patienten, Oropharynxkarzinomen und multipler Lymphknotenmetastasierung [75]. Cetuximab ist für die definitive Behandlungssituation (simultan zur Radiotherapie) zugelassen und kann für die Therapie von fortgeschrittenen Tumoren (Stadium III/IV) angewendet werden bzw. ist auch bei rezidivierten oder metastasierten Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie einsetzbar [76].

1.5 Zielstellung

Das primäre Ziel dieser retrospektiven monoinstitutionellen Arbeit war das Outcome bei Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen nach adjuvanter oder definitiver Radio- bzw. Radiochemotherapie in Abhängigkeit vom HPV-Status zu analysieren.
Ermittelt wurden folgende onkologische Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Krankheitsspezifisches Überleben (DSS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die unterschiedlichen Therapiekonzepte wurden hinsichtlich ihrer Verträglichkeit anhand ihrer Akut- und Spättoxizitäten analysiert und gegenübergestellt.

Weitere Ziele der Arbeit waren:

- Erfassung der lokalen und regionären Rezidivrate
- Erfassung der Fernmetastasierungsrate
- Identifikation und Prüfung weiterer Prognose- bzw. Risikofaktoren
- Einfluss des Rauchverhaltens auf das Überleben, insbesondere in gemeinsamer Betrachtung des HPV-Status
- Vergleichende Gegenüberstellung der klinischen Versorgungsrealität mit den Ergebnissen prospektiv randomisierter Studien und anderer retrospektiver Analysen oder monozentrischer Arbeiten

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.2011 bis 31.12.2014. Alle Patienten, die sich innerhalb dieser Zeit in der Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock wegen eines Plattenepithelkarzinoms im Oropharynx oder in der Mundhöhle einer kurativ intendierten Bestrahlung unterzogen, wurden ausgewertet. Es fanden nur Patienten Berücksichtigung, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 18 Jahre alt waren und keine Fernmetastasierung aufwiesen. Darüber hinaus wurden alle Patienten mit einer Vorbestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder einer neoadjuvanten Chemotherapie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten exkludiert, die wegen eines synchronen Zweittumors simultan bestrahlt wurden. So umfasst das Patientenkollektiv 223 Patienten. Stichtag der Auswertung war der 08.04.2018.

Die retrospektive Analyse der Patientencharakteristika, der Tumorparameter, der Therapiekonzepte, der radiogenen Toxizitäten und der Nachsorgeuntersuchungen wurde anhand der Patientenakten der Strahlentherapie durchgeführt. Die Patienten erhielten eine ID-Nummer zur Pseudonymisierung, um die sensiblen patientenbezogenen Daten zu schützen. Fehlende Informationen zu Todesdatum und -ursache konnten mithilfe des klinischen Tumorregisters eruiert werden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock mit der Nummer A 2018-0157 registriert und angenommen.

2.2 Diagnostik

Zur primären Diagnostik und histologischen Sicherung des Tumors erfolgte in den meisten Fällen zunächst eine Panendoskopie mit Probenentnahme verdächtiger Läsionen und zum Ausschluss eines möglichen synchronen Zweittumors. Des Weiteren erfolgte eine CT- oder MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel der Kopf-Hals-Region zur Beurteilung der Tiefen- und Größenausdehnung des Tumors und dessen anatomischen Beziehungen zu benachbarten Organen. Darüber hinaus konnten verdächtige Lymphknoten identifiziert werden, wobei hierfür auch eine Ultraschalluntersuchung der cervicalen Lymphabflussgebiete durchgeführt wurde. Das Vorliegen von Fernmetastasen wurde mithilfe von bildgebenden Verfahren untersucht. So wurde u.a. eine CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch veranlasst. Das weitere therapeutische Vorgehen wurde anschließend interdisziplinär im Tumorboard besprochen.

2.3 Therapie

Methode der Wahl war eine zunächst chirurgische Resektion mit adjuvanter Radio(chemo)therapie. Diesem Verfahren wurde vorausgesetzt, dass eine R0-Resektion unter Beachtung des Organ- und Funktionserhalts möglich schien. Bei nicht resezierbarem Tumor oder nicht möglichem Organ- und Funktionserhalt war die definitive Radiochemotherapie mit Cisplatin die primär angestrebte Therapie. Die Operation wurde je nach Lokalisation von den Kollegen der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde oder der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Die meisten dieser Interventionen fanden an der Universitätsmedizin Rostock statt.

2.3.1 Strahlentherapie

2.3.1.1 Bestrahlungsplanung und -technik

Zur individuellen Zielvolumendefinition erfolgte eine Planungs-Computertomographie zum Teil mit intravenösem Kontrastmittel. Vorliegende MRT- oder CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel wurden mit der Planungs-Computertomographie zur präzisen Erfassung des Zielvolumens fusioniert. Zur Immobilisierung des Kopfes wurde eine individuelle 5-Punkt-Maske aus thermoplastischem Kunststoff angefertigt. Die weitere Planung und Berechnung der Bestrahlungsfelder übernahmen die Medizinphysik-Experten.

Alle Patienten erhielten eine Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), die einen großen Fortschritt in der Bestrahlungstechnik darstellt. Einzelne Metalllamellen (multileaf collimator) im Strahlengang können die Dosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes modulieren und das Strahlenfeld konformaler an das komplex geformte Bestrahlungsvolumen anpassen. Daraus resultieren steile Dosisrandabfälle zu den Risikoorganen. Bei der verwendeten step and shoot-IMRT wird mit einzelnen Feldsegmenten aus vielen Einstrahlrichtungen bestrahlt. Aus der Summe der Subsegmente resultiert eine dreidimensionale Intensitätsmodulation im Bestrahlungsvolumen. Daher findet sie aufgrund der komplexen anatomischen Verhältnisse und der Anzahl der Risikoorgane im Kopf-Hals-Bereich häufig Anwendung.

2.3.1.2 Bestrahlungskonzepte

Postoperative Situation: Konventionell-fraktioniert

Die Bestrahlung der ehemaligen Primärtumorregion, des initial befallenen Lymphabflussgebietes und des regionären bzw. elektiven Lymphabflussgebietes erfolgte täglich mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy fünfmal pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50,0 Gy. Anschließend wurde die Dosis der ehemaligen Primärtumorregion und der befallenen Lymphknoten mit einer täglichen

Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 60,0 - 64,0 Gy aufgesättigt (Boost-Bestrahlung).

Definitive Situation: Concomitant-Boost-Konzept

Das Concomitant-Boost-Konzept stellt eine Form des hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlungsschemas dar. Zunächst wurden die Primärtumorregion, das befallene Lymphabflussgebiet und das regionäre/elektive Lymphabflussgebiet im Sinne einer konventionellen Fraktionierung einmal täglich, fünfmal pro Woche mit einer Einzeldosis von 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30,0 Gy bestrahlt (15 Fraktionen). Anschließend erfolgte die hyperfraktioniert-akzelerierte Phase, bei der zweimal täglich bestrahlt wurde (2x12 Fraktionen). Dabei erhielten die zuvor genannten Regionen eine morgendliche Einzeldosis von 1,8 Gy fünfmal pro Woche bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 51,6 Gy. Nach einem zeitlichen Abstand von mindestens sechs Stunden erhielten die Patienten eine Boost-Bestrahlung auf die Primärtumorregion sowie das befallene Lymphabflussgebiet mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 69,6 Gy. Der Vorteil dieses Bestrahlungskonzeptes liegt in der Reduktion des Gesamtzeitraums der Bestrahlung um zwei Wochen (von acht auf sechs Wochen). Dieses Konzept fand ausschließlich im Rahmen einer definitiven Therapie Anwendung.

Definitive Situation: Simultan-integrierter Boost (SIB)

Bei dem Konzept des simultan-integrierten Boosts wurde die Boost-Dosis auf den Tumor und befallene Lymphknoten simultan integriert verabreicht und unterschied sich in dieser Hinsicht zur konventionellen Bestrahlung, bei der die Dosisaufsättigung sequenziell erfolgte. Daraus resultierte eine höhere Einzeldosis (>2,0 Gy) und eine Verkürzung des Gesamtzeitraums der Bestrahlung.

Definitive Situation: Hyperfraktionierte Bestrahlung

In vereinzelten Fällen wurde eine rein hyperfraktionierte Bestrahlung mit zweimal täglicher Sitzung gewählt. Dabei bestand das Zielvolumen ebenfalls aus Tumor, befallenem und elektivem Lymphabflussgebiet. Die Dosis der einzelnen Fraktionen lag bei 1,5 Gy und wurde mit mindestens sechs Stunden Abstand appliziert.

2.3.2 Chemotherapie

In der definitiven Situation erhielten die Patienten in der Regel eine Monotherapie mit Cisplatin 40 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF). Diese wurde einmal pro Woche appliziert. Alternativ wurde die Therapie mit Cisplatin 20 mg/m^2 KOF in Behandlungswoche 1 und 5 durch eine zweimal wöchentliche Applikation von Paclitaxel 25 mg/m^2 KOF in allen Behandlungswochen in

ausgewählten Situationen intensiviert. Postoperativ erhielten die Patienten Cisplatin mit einer Dosis von 20-25 mg/m^2 KOF, verabreicht in zwei Zyklen von Behandlungstag 1-5 und 29-33.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde als Alternative zum stark nephrotoxischen Cisplatin Carboplatin mono (AUC 1) in zwei Zyklen verabreicht. Diese beliefen sich wie die Therapie mit Cisplatin auf die Behandlungstage 1-5 und 29-33.
Eine selten eingesetzte Monotherapie war die zweimal wöchentliche Gabe von Paclitaxel 25 mg/m^2 KOF.

2.3.3 EGFR- Antikörpertherapie

Als Alternative zur Chemotherapie mit Cisplatin erhielten einige Patienten bei eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen Kontraindikationen eine EGFR-Antikörpertherapie mit Cetuximab, jedoch nur in definitiver Behandlungssituation. Hierfür bekamen die Patienten zunächst eine Woche vor Beginn der Radiotherapie eine Loading Dose von 400 mg/m^2 KOF und anschließend einmal pro Woche eine Erhaltungsdosis von 250 mg/m^2 KOF appliziert.

2.4 Studienparameter

2.4.1 Tumorparameter

Für das Staging der Plattenepithelkarzinome wurde anhand der 7. Auflage der TNM-Klassifikation die lokale Ausbreitung (T-Status) und der Lymphknotenbefall (N-Status) bewertet (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) [77]. Auf Grundlage der genannten Tumorparameter fand eine weitere Einordnung in die UICC-Stadien statt (siehe Tabelle 3) [77]. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades (G). Zudem konnten weitere Eigenschaften des Karzinoms histologisch beurteilt werden, wenn eine Tumorresektion und/ oder eine Neck Dissection vorausgegangen war. So war es möglich auch das infiltrative Wachstum in Lymphbahnen (L), Gefäßen (V) oder Nerven (Pn) zu analysieren. Weiterhin konnte am Präparat das extrakapsuläre Wachstum bei Lymphknotenmetastasen (ECE) und der mikroskopische Resektionsstatus (R0 oder R1) des Tumors beurteilt werden. Außerdem war eine Angabe über die Anzahl befallener Lymphknoten möglich.

T		N	
1	Tumorausdehnung <2 cm	0	kein LK-Befall
2	Tumorausdehnung >2 bis 4 cm	1	ipsilateraler LK <3 cm
3	Tumorausdehnung >4 cm	2	einzelne oder mehrere ipsilaterale oder kontralaterale LK bis maximal 6 cm
4	Infiltration von Nachbarstrukturen (Knochen, Zungen- und Kaumuskulatur, Gesichtshaut, A. carotis interna)	3	LK >6 cm

Tabelle 1: T- und N-Status bei Mundhöhlenkarzinomen (T4- und N2-Status vereinfacht zusammengefasst)

T		N	
1	Tumorausdehnung <2 cm	0	kein LK-Befall
2	Tumorausdehnung >2 bis 4 cm	1	ipsilateraler LK <3 cm
3	Tumorausdehnung >4 cm oder Ausbreitung auf linguale Fläche der Epiglottis	2	einzelne oder mehrere ipsilaterale oder kontralaterale LK bis maximal 6 cm
4	Infiltration von Nachbarstrukturen (Knochen, Zungenmuskulatur, Larynx, A. carotis interna)	3	LK >6 cm

Tabelle 2: T- und N-Status bei Oropharynxkarzinomen (T4- und N2-Status vereinfacht zusammengefasst)

UICC	
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 bis T3 N1 M0
IV	jedes T4, jedes N2-3, jedes M1

Tabelle 3: UICC-Stadien für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (UICC-IV vereinfacht zusammengefasst)

2.4.2 p16-Status

Zur Beurteilung des Vorliegens des Risikofaktors HPV wurde bei der histologischen Untersuchung der Surrogatmarker p16 mittels eines immunhistochemischen Färbeverfahrens bestimmt. Dies wurde jedoch nicht routinemäßig, sondern auf Wunsch der operierenden bzw. biopsierenden Ärzte durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Tumors erfolgte zumeist durch das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Rostock und Pathologen der auswärtigen Kliniken (KMG-Klinikum Güstrow, u.a.). In zehn Fällen wurde bei grenzwertig positivem p16-Status mithilfe einer PCR auf das Vorliegen von HPV-DNA geprüft. In drei p16-positiven Fällen war keine HPV-DNA nachzuweisen. Die restlichen sieben Untersuchungen

ließen keine Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen erkennen. Für die Analysen dieser Studie wurde allerdings nur der p16-Status herangezogen.

2.4.3 Akute Toxizitäten

Folgende akute Nebenwirkungen wurden im Rahmen dieser Arbeit erfasst: Mukositis, Dysgeusie, Dysphagie, Dermatitis, Infektion, cervicales Lymphödem und Gewichtsverlust. Aus den Laborwerten der Patienten konnten Nebenwirkungen der Leber (ALAT-, ASAT-Anstieg), der Nieren (Kreatinin-Anstieg) und des blutbildenden Systems (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Hämoglobinabfall) abgeleitet werden.

Während des Bestrahlungszeitraumes wurden diese akuten Nebenwirkungen regelmäßig durch die Strahlentherapeuten dokumentiert und mithilfe der CTC-Klassifikation 4.03 (Common Toxicity Criteria, Juni 2010) eingeteilt [78]. Diese beruht auf fünf Schweregraden: 0= keine Nebenwirkung, 1= milde Ausprägung, 2= moderate Ausprägung, 3= schwerwiegende Ausprägung, 4= lebensbedrohliche Ausprägung. Es wurde stets die stärkste Ausprägung einer Nebenwirkung berücksichtigt und in die Analyse einbezogen. Als akut galt jede Nebenwirkung, die ab Bestrahlungsbeginn bis 90 Tage nach Abschluss der Radiotherapie auftrat [79].

Für den Vergleich wurde beobachtet, ob eine Nebenwirkung im Allgemeinen auftrat (Grad >0). Weiterhin wurde das Auftreten schwerwiegender Ausprägungen (Grad >II) analysiert.

2.4.4 Chronische Toxizitäten

Für die Beurteilung von chronischen Nebenwirkungen nach Beendigung der Strahlentherapie fanden folgende Parameter Berücksichtigung: Xerostomie, Dysgeusie, Dysphagie, Dermatitis, Gewichtsverlust, subkutane Fibrose und cervicales Lymphödem. Die Einordnung der Schweregrade der aufgezählten Parameter erfolgte im Zuge der Nachsorge von den Ärzten der Strahlentherapie anhand der CTC-Klassifikation 4.03 [78]. Dabei wurden analog zu den akuten Toxizitäten das generelle Auftreten von Nebenwirkungen (Grad >0) und die schwerwiegenden Ausprägungen (Grad >II) untersucht.

Die Patienten wurden bis fünf Jahre nach Therapieabschluss im Rahmen der gesetzlichen radioonkologischen Nachsorge beobachtet. Die erste Nachsorge fand nach drei Monaten statt, die zweite nach einem halben und die dritte nach einem Jahr. Die darauffolgenden Nachsorgen erfolgten einmal jährlich. Für die Analyse der chronischen Nebenwirkungen wurden in dieser Arbeit drei Beobachtungszeiträume im Abstand von jeweils einem Jahr nach Therapieende untersucht. So wurden die drei Nachsorgen des ersten Jahres kumuliert betrachtet und die Nachsorgen ab dem dritten Jahr ebenfalls. Zwischenzeitliche Untersuchungen durch angeschlossene Hausärzte, HNO- oder MKG-Kliniken, wurden zur Einordnung der Spätfolgen

herangezogen, sofern sie in den Akten der Strahlentherapie vorlagen. Es kam stets der stärkste Ausprägungsgrad für die Analyse in Betracht.
Um die Patienten bezüglich der therapieassoziierten Langzeitfolgen besser vergleichen zu können, sind die Beobachtungen der chronischen Nebenwirkungen bis zum Eintritt eines Ereignisses (Rezidiv, Sekundärtumor, Fernmetastase, konsolidierende Chemotherapie, Operationen im Kopf-Hals-Bereich) ausgewertet worden.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm *IBM SPSS Statistics – Version 25* genutzt.
Der Großteil der Daten war nominalskaliert. Diese wurden zumeist als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Um Unterschiede einer Variablen mit zwei Werten zwischen zwei Gruppen zu vergleichen, wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher auf Signifikanz geprüft. Bei der Untersuchung von Variablen mit mehr als zwei Werten konnte mittels der Monte-Carlo-Schätzung eine zweiseitige Signifikanz für den Fisher-Test berechnet werden. Anschließend wurden bei signifikanten Ergebnissen die einzelnen Werte den jeweils anderen gegenübergestellt. Dafür wurden letztere zu einem Wert zusammengefasst und mittels des exakten Tests nach Fisher auf Signifikanz gegenüber dem einzelnen Untersuchungswert geprüft.
Ordinal und numerisch skalierte Werte wurden zumeist kategorisiert und anschließend äquivalent zu den nominalen Daten ausgewertet. Zusätzlich sind für einige numerische Daten hinsichtlich ihrer Verteilung Mittelwert, Median und Spannweite berechnet worden. Zum Vergleich von Mittelwerten bei zwei unabhängigen Variablen fand zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests statt. Bei Erfüllung dieser Voraussetzung kam der t-Test zur Anwendung, anderenfalls wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.
Zur Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde der Zeitraum der histologischen Sicherung bis zum Auftreten eines Ereignisses definiert. Patienten, die nicht mehr unter Beobachtung standen, wurden zensiert. Hierbei wurde der letzte Nachsorgetermin als Datum angenommen. Es wurden folgende Dimensionen des Überlebens definiert:

- **Gesamtüberleben** (Overall Survival, OS): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung und dem Todeszeitpunkt, unabhängig von der Todesursache.
- **Krankheitsspezifisches Überleben** (Disease Specific Survival, DSS): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung und dem Todeszeitpunkt bei primärtumorbedingter Todesursache.

- **Progressionsfreies Überleben** (Progression Free Survival, PFS): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung und Todeszeitpunkt oder jeglicher Progredienz der Erkrankung (Rezidiv, Fernmetastase, Progression bei nicht kompletter Remission).
- **Lokalrezidivfreies Überleben** (Lok) bzw. **Regionärrezidivfreies Überleben** (Reg): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung und Diagnose eines Lokal- bzw. regionären Rezidivs.
- **Fernmetastasenfreies Überleben** (Distant Metastasis free Survival, DMS): Das Intervall zwischen pathologischer Sicherung und Diagnose einer primärtumorbedingten Fernmetastase.

Für die Berechnung der beschriebenen Überlebenskurven und -wahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Der Einfluss der untersuchten Faktoren auf die Überlebensdaten oder das Rezidivverhalten wurden unter Verwendung des univariaten Logrank-Tests geprüft.

Für alle Berechnungen galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht und Alter

Die Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs belief sich auf 22,9% (n=51/223) weiblichen zu 77,1% (n=172/223) männlichen Patienten.

Der Mittelwert des Erkrankungsalters aller Patienten lag bei 60,2 Jahren (Median: 59 Jahre; Spanne: 30-85 Jahre). Dabei erkrankten Männer im Mittel etwa 4,8 Jahre (95%-CI[1,3, 8,3]) früher als Frauen (p=0,007). Das mittlere Alter der Frauen lag bei 63,9 Jahren (Median: 62 Jahre; Spanne: 35-85 Jahre), das der Männer bei 59,1 Jahren (Median: 59 Jahre; Spanne: 30-79 Jahre).

3.2 Allgemeinzustand

Der Karnofsky performance status (KPS) diente zur Beurteilung des Allgemeinzustands der Patienten vor Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung [80]. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeordnet. Die Gruppe mit einem KPS von 90-100% wies einen guten Allgemeinzustand auf, die Gruppe mit einem KPS <90% zeigte eine stärkere Einschränkung der Konstitution. Für 1,3% (n=3/223) des Gesamtkollektivs fehlte eine Angabe. So zeigte sich für 46,4% (n=102/220) der Patienten ein maximal leicht eingeschränkter Zustand (KPS >90%). Ein KPS <90% war bei 53,6% (n=118/220) der Patienten dokumentiert. Im Speziellen hatten 30% (n=66/220) einen KPS 80%, 15,9% (n=35/220) KPS 70%, 5,9% (n=13/220) KPS 60%, 1,4% (n=3/220) KPS 50% und 0,5% (n=1/220) KPS 40%.

3.3 Rauchen und Alkohol

Von allen Patienten hatten 19,3% (n=43/223) in ihrem Leben nie regelmäßig geraucht. Sie wurden in weiteren Analysen als *Nichtraucher* (n=43) bezeichnet. Die restlichen Patienten gehörten zur Gruppe *Raucher* (80,7%, n=180/223). Ein regelmäßiger Tabakkonsum zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war von 57,8% (n=129/223) der Patienten angegeben worden, bereits zum Diagnosezeitpunkt aufgehört hatten 22,9% (n=51/223). Für 103 Patienten konnte eine Anzahl der Pack Years berechnet werden. Demnach hatten diese Patienten im Mittel 33,57 PY (Median: 30 PY; Spanne: 1-119 PY) geraucht.

Für die Differenzierung des Alkoholkonsums wurden die Patienten in zwei Gruppen einsortiert. Für 2,2% (n=5/223) des Gesamtkollektivs lagen keine Informationen hierzu vor. Patienten, die zum Zeitpunkt oder vor der Diagnosestellung täglich Alkohol konsumierten, wurden der Gruppe *Alkoholabusus* (n=111/218) zugeordnet. Dabei gaben 28,9% (n=63/218) einen Alkoholabusus zum Zeitpunkt der Diagnose an, während 22% (n=48/218) ihren regelmäßigen Konsum bereits aufgeben konnten. Alle anderen, die maximal einen gelegentlichen Konsum angaben, wurden in

die Gruppe *kein Abusus (n=107/218)* eingruppiert. Jeweils 19,7% gaben einen gelegentlichen (n=43/218) oder keinen (n=43/218) Konsum an. Insgesamt 9,6% (n=21/218) der Patienten stuften ihren Alkoholgenuss als *selten* ein.

Bei der Betrachtung beider Noxen konnten 49,5% (n=108/218) der Patienten in die Gruppe des kombinierten Abusus eingeordnet werden, 33% (n=72/218) waren entweder von Nikotin oder Alkohol abhängig und 17,4% (n=38/218) gaben keinen Abusus an.

3.4 Tumorcharakteristika

Insgesamt wiesen 57,8% (n=129/223) aller Patienten einen Tumor im Oropharynx und 33,6% (n=75/223) einen Tumor in der Mundhöhle auf. Bei 8,5% (n=19/223) der Patienten konnte keine eindeutige Primärlokalisation definiert werden. Diese wurden in weiteren Analysen als *Mehretagen-Karzinome (MEK)* bezeichnet.

Die Analyse der Tumorparameter im Vergleich zwischen den Tumorlokalisationen Mundhöhle und Oropharynx ergab:

T3-Tumoren wurden signifikant gehäuft im Oropharynx beobachtet ($p=0,021$). Karzinome der Kategorie N0 zeigten sich häufiger in der Mundhöhle ($p<0,001$), während sich N2-Tumoren häufiger im Oropharynx präsentierten ($p<0,001$). Tumoren der Mundhöhle wiesen im Vergleich zum Oropharynx öfter ein UICC-Stadium II auf ($p=0,025$) wohingegen im Oropharynx häufiger UICC-Stadien IV festgestellt werden konnten ($p=0,001$).

3.4.1 Tumorcharakteristika der adjuvanten Therapiegruppe

Vom gesamten adjuvanten Patientenkollektiv fehlten Angaben zum:

- G-Status: 0,9% (n=1/116)
- L-Status: 12,1% (n=14/116)
- V-Status: 12,1% (n=14/116)
- R-Status: 0,9% (n=1/116)
- Pn-Status: 58,6% (n=68/116)
- ECE: 53,4% (n=62/116)
- Anzahl positiver Lymphknoten: 6,9% (n=8/116)
- p16-Status: 49,1% (n=57/116)

Daraus ergaben sich die in Tabelle 4 dargestellten Verteilungen der Tumorcharakteristika in der adjuvanten Therapiegruppe.

Tumorparameter		Patienten n (%)
Tumorlokalisation (n=116)	Mundhöhle	53 (*45,7*)
	Oropharynx	61 (*52,6*)
	MEK	2 (*1,7*)
T-Status (n=116)	T1	33 (*28,4*)
	T2	58 (*50*)
	T3	10 (*8,6*)
	T4	15 (*12,9*)
N-Status (n=116)	N0	43 (*37,1*)
	N1	20 (*17,2*)
	N2	52 (*44,8*)
	N3	1 (*0,9*)
UICC-Stadium (n=116)	I	8 (*6,9*)
	II	23 (*19,8*)
	III	24 (*20,7*)
	IV	61 (*52,6*)
Grading (n=115)	G1	1 (*0,9*)
	G2	56 (*48,7*)
	G3	57 (*49,6*)
	G4	1 (*0,9*)
L-Status (n=102)	L0	73 *(71,6)*
	L1	29 *(28,4)*
V-Status (n=102)	V0	95 *(93,1)*
	V1	7 *(6,9)*
R-Status (n=115)	R0	104 *(90,4)*
	R1	11 *(9,6)*
Pn-Status (n=48)	Pn0	28 *(58,3)*
	Pn1	20 *(41,7)*
ECE-Status (n=54)	ECE -	26 *(48,1)*
	ECE +	28 *(51,9)*
pos. LK (n=108)	0	39 *(36,1)*
	1	27 *(25)*
	2	15 *(13,9)*
	3	5 *(4,6)*
	>3	22 *(20,4)*
p16-Status (n=59)	p16-	34 (*57,6*)
	p16+	25 (*42,4*)

Tabelle 4: Übersicht über die Tumorparameter der adjuvanten Therapiegruppe

3.4.2 Tumorcharakteristika der definitiven Therapiegruppe

Vom gesamten definitiven Patientenkollektiv fehlten Angaben zum:

- T-Status: 0,9% (n=1/107)
- UICC-Stadium: 0,9% (n=1/107)
- Grading: 3,7% (n=4/107)
- p16-Status: 43% (n=46/107)

Daraus ergaben sich die in Tabelle 5 dargestellten Verteilungen der einzelnen Tumorcharakteristika der definitiven Behandlungsgruppe.

Tumorparameter		Patienten n (%)
Tumorlokalisation (n=107)	Mundhöhle	22 *(20,6)*
	Oropharynx	68 *(63,6)*
	MEK	17 *(15,9)*
T-Status (n=106)	T1	13 *(12,3)*
	T2	14 *(13,2)*
	T3	30 *(28,3)*
	T4	49 *(46,2)*
N-Status (n=107)	N0	14 *(13,1)*
	N1	10 *(9,3)*
	N2	79 *(73,8)*
	N3	4 *(3,7)*
UICC-Stadium (n=106)	I	7 *(6,6)*
	II	1 *(0,9)*
	III	10 *(9,4)*
	IV	88 *(83)*
Grading (n=103)	G1	3 *(2,9)*
	G2	61 *(59,2)*
	G3	38 *(36,9)*
	G4	1 *(1)*
p16-Status (n=61)	p16-	35 (*57,4*)
	p16+	26 (*42,6*)

Tabelle 5: Übersicht über die Tumorparameter der definitiven Therapiegruppe

3.5 Therapie

3.5.1 Voroperationen

Bei 9,9% (n=22/223) des Kollektivs wurde vor der analysierten Strahlentherapie bereits ein Tumor im HNO-Bereich diagnostiziert und ausschließlich operativ therapiert. Davon waren 13 in der Mundhöhle lokalisiert, sieben im Oropharynx und je einer im Larynx. Bei einem Patienten wurde ein CUP-Syndrom diagnostiziert. Die Anamnese von zwei Patienten wies bereits zwei vorherige Tumoren im HNO-Bereich auf, weitere zwei Patienten waren schon wegen drei vorheriger Tumoren im HNO-Bereich behandelt worden.

3.5.2 Operative Therapie

Eine Operation des Indextumors fand bei 54,7% (n=122/223) des Gesamtkollektivs statt. Vier Patienten erhielten anschließend bei nachgewiesener R2-Resektion dennoch ein definitives Bestrahlungskonzept. Bei zwei weiteren Patienten erfolgte bei diagnostiziertem Frührezidiv anschließend ebenfalls ein definitives Vorgehen. Im Mittel vergingen vom Tag der

Diagnosestellung bis zur Operation des Primärtumors 24,3 Tage (Median: 21 Tage, Spanne: 0-223 Tage).

Tabelle 6 stellt die angewandten Konzepte der Neck-Dissection dar. 52,5% (n=117/223) der Patienten erhielten eine Neck Dissection, inklusive sieben Patienten mit definitivem Bestrahlungskonzept. Dies waren die zuvor beschriebenen Patienten mit einem Frührezidiv und drei der Patienten mit R2-Resektion. Außerdem bekamen zwei Patienten eine selektive Neck Dissection, wahrscheinlich im Sinne einer erweiterten Probenentnahme ohne Exstirpation des Primärtumors. Von den Patienten mit adjuvanter Therapie erfolgte bei 5,2% (n=6/116) der Patienten nur eine Operation des Indextumors ohne Neck Dissection.

4,5% des gesamten Patientenkollektivs (n=10/223) hatten ausschließlich im Rahmen einer Vorbehandlung eines HNO-Tumors eine Neck Dissection erhalten. Ebenfalls zehn Patienten erhielten nur im Anschluss an die Bestrahlung eine Neck Dissection (Salvage Neck Dissection).

Neck Dissection		Patienten n (*%*)
selektiv	einseitig	25 (*21,4*)
	beidseitig	76 (*65*)
modifiziert radikal	einseitig	1 (*0,9*)
	beidseitig	1 (*0,9*)
radikal einseitig		2 (*1,7*)
selektiv + modifiziert radikal		5 (*4,3*)
selektiv + radikal		6 (*5,1*)
nicht genauer klassifiziert		1 (*0,9*)

Tabelle 6: Übersicht über die angewandten Konzepte der Neck Dissection (n=117)

Bezüglich der Notwendigkeit einer Zahnsanierung konnte für 38 Patienten keine Aussage gefunden werden. 79,5% (n=147/185) der restlichen Patienten erhielten eine Zahnsanierung im Vorfeld der Bestrahlung. Bei 15,7% (n=29/185) der Patienten war keine Sanierung notwendig und 4,9% (n=9/185) ließen trotz Empfehlung keine Sanierung vornehmen.

Von den 223 Patienten erhielten 178 eine PEG zur supportiven enteralen Ernährungstherapie, wovon 94,4% (n=168/178) im Laufe der Behandlung zumindest zeitweise Gebrauch machten.

Zwecks der Atemwegssicherung wurden 29,6% (n=66/223) des Patientenkollektivs tracheotomiert.

3.5.3 Chemotherapie

45,3% (n=101/223) der Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie begleitend zur perkutanen Radiotherapie. Bei 51,5% (n=52/101) erfolgte diese im Rahmen einer adjuvanten und bei 48,5% (n=49/101) im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie.

In 89,1% (n=90/101) der Fälle handelte es sich bei der Wahl des Chemotherapie-Konzepts um Cisplatin mono. Eine Übersicht über die Chemotherapie-Konzepte gibt Tabelle 7.

Chemotherapie-Konzept	Dosis $[mg/m^2 KOF]$	zeitliches Konzept	Anzahl n (%)	Abbrüche n (%)
Cisplatin mono	20	d1-5, d29-33	23 (*22,8*)	3 (*13*)
	25	d1-5, d29-33	28 (*27,7*)	3 (*10,7*)
	40	1x wöchentlich	40 (*39,6*)	19 (*47,5*)
Cisplatin + Paclitaxel	20 + 25	d1-5, d29-33 + 2x wöchentlich	3 (*3*)	1 (*33,3*)
Carboplatin	AUC 1	d1-5, d29-33	2 (*2*)	1 (*50*)
Paclitaxel mono	25	2x wöchentlich	4 (*4*)	3 (*75*)
andere	-	-	1 (*1*)	0

Tabelle 7: Übersicht über die Chemotherapie-Konzepte (n=101), (relative Angaben der Abbrüche in Bezug auf jeweilige Anzahl der einzelnen Therapiekonzepte)

Cisplatin mono mit 20 mg/m^2 KOF wurde in 22 Fällen in adjuvanter und in einem Fall mit Frührezidiv in definitiver Behandlung eingesetzt. Cisplatin 25 mg/m^2 KOF wurde in 27 Fällen in adjuvanter Situation und in einem Fall bei R2-Resektion in der definitiven appliziert. Die höhere Dosis von 40 mg/m^2 KOF wurde ausschließlich im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie verabreicht, ebenso der kombinierte Einsatz von Cisplatin + Paclitaxel sowie Paclitaxel mono. Für letzteres Schema wurde bei einem Patienten aufgrund einer Schwerhörigkeit entschieden. Für die anderen Patienten dieser Gruppe konnte keine Begründung eruiert werden. Die zwei Carboplatin-Gaben waren im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie appliziert worden: bei einem Patienten lag der Grund in einer Nierenfunktionsstörung, für den weiteren Patienten war die Wahl des Schemas nicht begründet. Der Patient mit dem *anderen* Therapiekonzept erhielt Cisplatin 25 mg/m^2 KOF mono im adjuvanten Rahmen mit täglicher Applikation in der ersten Behandlungswoche, jedoch wurde der zweite Zyklus für die fünfte Behandlungswoche wegen erhöhter Nierenretentionsparameter auf Carboplatin AUC 1 umgestellt.

Insgesamt gab es 30 Abbrüche. Dies geschah bei 43,3% (n=13/30) aufgrund einer Zytopenie (Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie), bei 16,7% (n=5/30) wegen eines verschlechterten Allgemeinzustands und bei 20% (n=6/30) waren erhöhte Nierenretentionsparameter für den Abbruch verantwortlich. Andere Ursachen waren in jeweils zwei Fällen eine allergische Reaktion, eine Infektion und der Wunsch des Patienten. Von den abgebrochenen Cisplatin-Monotherapien erhielten 48% (n=12/25) der Patienten eine Gesamtdosis von weniger als 200 mg/m^2 KOF.

Bei 11,9% (n=12/101) der Patienten mit Chemotherapie kam es zu einer Verzögerung der Applikationen. Der häufigste Grund war mit acht Fällen eine Verschlechterung des Blutbildes. Zwei Patienten hatten erhöhte Nierenretentionsparameter. Je ein Patient hatte eine allergische Reaktion und einen verschlechterten Allgemeinzustand.

3.5.4 EGFR-Antikörpertherapie

Synchron zur definitiven perkutanen Radiotherapie erhielten 31 Patienten eine Therapie mit Cetuximab. In 87,1% (n=27/31) der Fälle erfolgte die Applikation der Loading Dose von 400 mg/m^2 KOF eine Woche vor Beginn der Bestrahlung. Anschließend wurde einmal wöchentlich eine Dosis von 250 mg/m^2 KOF appliziert. Ein Patient erhielt eine Loading Dose von 450 mg/m^2 KOF, bei zwei Patienten wurde keine Loading Dose verabreicht und bei einem weiteren wurde die Dosis pro Woche auf 200 mg/m^2 KOF reduziert.

In 12,9% (n=4/31) der Fälle wurde die EGFR-Antikörpertherapie abgebrochen: bei zwei Patienten aufgrund einer Infektion, bei einem Patienten aufgrund seines verschlechterten Allgemeinzustands und bei einem weiteren wegen einer Zytopenie. Bei vier anderen Patienten kam es zu einer Verzögerung der wöchentlichen Gabe von Cetuximab.

3.5.5 Strahlentherapie

Im Mittel dauerte eine Bestrahlung 41,4 Tage (bestrahlungsfreie Wochenenden inkludiert) (Median 44 Tage; Spanne: 1-61 Tage).

Die Zeitspanne vom Tag der Diagnosestellung bis zum Beginn der Strahlentherapie betrug im Mittel 65,3 Tage (Median: 56 Tage, Spanne: 9-752 Tage).

Die Bestrahlung wurde von 2,7% (n=6/223) aller Patienten abgebrochen. Vier Patienten beendeten die Therapie auf eigenen Wunsch, zwei konnten sie aufgrund einer Infektion nicht fortsetzen. Diese Patienten erhielten im Mittel eine Gesamtdosis von 29,3 Gy (Median: 25,9 Gy; Spanne: 2,0-67,5 Gy). Zwei Patienten hatten zu dem Zeitpunkt bereits mindestens 90% der geplanten Gesamtdosis erhalten. Insgesamt war ein Patient adjuvant behandelt worden, die anderen fünf Patienten stammten aus der definitiven Behandlungsgruppe.

Zu Verzögerungen kam es bei 4,9% (n=11/223) der Patienten. In vier Fällen war ein zwischenzeitlicher Wechsel auf eine andere Station bei dringenden Interventionen der Grund und in zwei Fällen eine Infektion. Andere Ursachen waren eine Blutung, ein akutes Nierenversagen, ein verschlechterter Allgemeinzustand und die Anpassung des Bestrahlungsplans. Ein Patient bat um eine Pausierung.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Bestrahlungskonzepte und die applizierten Dosen in Bezug auf die Primärtumorregion und das befallene Lymphabflussgebiet. Zu der Fraktionierung *andere* wurden fünf hyper- und eine hypofraktionierte Bestrahlung zusammengefasst.

Fraktionierung	ED $[Gy]$		GD $[Gy]$	
	Median	Spanne	Median	Spanne
Concomitant-Boost	2,0/1,8 (+ 1,5)	1,8-2,0	69,6	2,0-69,6
konventionell	2,0 (+ 2,0)	1,8-2,0	64,0	6,0-70,0
SIB	1,7 (+ 0,55) =2,25	2,0-2,7	72,0	15,75-75,0
andere	2 x 1,5	1,5-2,5	54,0	54,0-55,0

Tabelle 8: Übersicht über die angewandten Fraktionierungen. In Klammern ist die mediane Dosis der Boost-Bestrahlung notiert

3.6 Charakterisierung der Vergleichsgruppen

3.6.1 Charakterisierung der adjuvanten und definitiven Behandlungsgruppe

52% (n=116/223) der Patienten wurden nach einem adjuvanten Bestrahlungskonzept behandelt, 48% (n=107/223) definitiv.

Im Gesamten unterschied sich die adjuvante Therapiegruppe von der definitiven durch eine geringere Zahl alkoholabhängiger Patienten (43% vs. 59,6%, p=0,015), kleineren Tumoren (adjuvant bzw. definitiv: T1: 28,4% vs. 12,3%, p=0,004; T2: 50% vs. 13,2%, p<0,001; T3: 8,6% vs. 28,3%, p<0,001; T4: 12,9% vs. 46,2%, p<0,001), niedrigerem Nodalstatus (adjuvant bzw. definitiv: N0: 37,1% vs. 13,1%, p<0,001; N2: 44,8% vs. 73,8%, p<0,001) und konsekutiv weniger fortgeschrittenen UICC-Stadien (adjuvant bzw. definitiv: UICC II: 19,8% vs. 0,9%, p<0,001; UICC III: 20,7% vs. 9,4%, p=0,025; UICC IV: 52,6% vs. 83%, p<0,001). Eine primär operative Therapie mit adjuvanter Radio(chemo)therapie erfolgte häufiger für Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom (adjuvant bzw. definitiv: 45,7% vs. 20,6%, p<0,001). Mehretagenkarzinome wurden darüber hinaus häufiger primär radio(chemo)therapiert (adjuvant bzw. definitiv: 1,7% vs. 15,9%, p<0,001). Die Oropharynx-Karzinome waren auf die beiden Therapieregime gleich verteilt, ebenso wie die weiteren in Tabelle 9 aufgeführten Parameter: *Alter, Geschlecht, Karnofsky performance status, Nikotin, Grading und p16-Status.*

Verglich man nur die definitive Radiochemotherapie-Gruppe (RCT) mit dem adjuvanten Kollektiv, unterschieden sich die gleichen Parameter signifikant wie im zuvor beschriebenen gesamten Vergleich.

Parameter		adjuvant		definitiv		p
		n	%	n	%	
Alter (Mittel; in Jahren)		59,1		61,3		0,092 (t-Test)
Geschlecht	weiblich	32	*27,6*	19	*17,8*	0,110
	männlich	84	*72,4*	88	*82,2*	
KPS	90-100%	60	*52,2*	42	*40*	0,079
	<90%	55	*47,8*	63	*60*	
Nikotin	kein Abusus	24	*20,7*	19	*17,8*	0,614
	Abusus	92	*79,3*	88	*82,2*	
Alkohol	kein Abusus	65	*57*	42	*40,4*	**0,015**
	Abusus	49	*43*	62	*59,6*	
Tumorlokalisation	Mundhöhle	53	*45,7*	22	*20,6*	**<0,001**
	Oropharynx	61	*52,6*	68	*63,6*	
	MEK	2	*1,7*	17	*15,9*	
T-Status	T1	33	*28,4*	13	*12,3*	**<0,001**
	T2	58	*50*	14	*13,2*	
	T3	10	*8,6*	30	*28,3*	
	T4	15	*12,9*	49	*46,2*	
N-Status	N0	43	*37,1*	14	*13,1*	**<0,001**
	N1	20	*17,2*	10	*9,3*	
	N2	52	*44,8*	79	*73,8*	
	N3	1	*0,9*	4	*3,7*	
UICC-Stadium	I	8	*6,9*	7	*6,6*	**<0,001**
	II	23	*19,8*	1	*0,9*	
	III	24	*20,7*	10	*9,4*	
	IV	61	*52,6*	88	*83*	
Grading	G1	1	*0,9*	3	*2,9*	0,177
	G2	56	*48,7*	61	*59,2*	
	G3	57	*49,6*	38	*36,9*	
	G4	1	*0,9*	1	*1*	
p16-Status	p16-	34	*57,6*	35	*57,4*	1,000
	p16+	25	*42,4*	26	*42,6*	

Tabelle 9: Verteilung der Parameter auf die adjuvante und definitive Therapiegruppe

Die Patienten erhielten in 28,7% (n=64/223) der Fälle eine adjuvante Radiotherapie, 23,3% (n=52/223) bekamen eine adjuvante Radiochemotherapie, 12,1% (n=27/223) eine definitive Radiotherapie, 22% (n=49/223) eine definitive Radiochemotherapie und 13,9% (n=31/223) eine kombinierte definitive Radiotherapie mit Cetuximab. Auffällig war, dass die adjuvante Gruppe signifikant häufiger alleinig bestrahlt wurde als die definitive. Eine EGFR-Antikörpertherapie ist nur für die definitive Behandlungssituation zugelassen, wodurch sich natürlich eine signifikante Häufung in der entsprechenden Gruppe ergab. Eine Radiochemotherapie wurde in beiden Gruppen ähnlich oft herangezogen. Sieht man von den Fällen mit Cetuximab ab, zeigte sich eine signifikante Häufung einer Radiochemotherapie in definitiver Situation, während die adjuvante Therapie in mehr Fällen in Form einer alleinigen Radiotherapie durchgeführt wurde (p=0,008).

Die Tumoren der adjuvanten Bestrahlungsgruppe wurden ausschließlich konventionell fraktioniert bestrahlt und erhielten im Mittel eine Gesamtdosis von 63,3 Gy (Median: 64,0 Gy, Spanne: 36,0-70,0 Gy). Die Tumoren der Gruppe der definitiven Radiotherapie wurden bis auf drei Patienten alternativ fraktioniert bestrahlt und erhielten im Mittel eine Gesamtdosis von 67,2 Gy (Median: 69,6 Gy, Spanne: 2,0-75,0 Gy). Die RCT-Gruppe erhielt sowohl in adjuvanter als auch in definitiver Situation im Mittel eine höhere Gesamtdosis. Für den detaillierteren Überblick der einzelnen Therapiekonzepte bezüglich der applizierten Gesamtdosen siehe Tabelle 10.

Bestrahlungskonzept		Median GD $[Gy]$	Mittelwert GD $[Gy]$	Spanne GD $[Gy]$
adjuvant	RT	64,0	62,7	36,0-64,0
	RCT	64,0	64,0	60,0-70,0
definitiv	RT	69,6	63,5	6,0-75,0
	RCT	69,6	69,1	15,75-72,0
	RT+Cet	69,6	67,2	2,0-72,0

Tabelle 10: Deskriptive Werte der Gesamtdosen der einzelnen Bestrahlungskonzepte

3.6.2 Charakterisierung der adjuvanten RT- und RCT-Gruppe

Die adjuvante RCT-Gruppe unterschied sich von der adjuvanten RT-Gruppe durch jüngere Patienten (56,5 vs. 61,3 Jahre, p=0,007). Darüber hinaus zeichnete sie sich durch weiter fortgeschrittene Tumoren bzw. mehr Risikofaktoren aus (N2: 67,3% vs. 26,6%, p<0,001, UICC IV: 76,9% vs. 32,8%, p<0,001, L1: 42,6% vs. 16,4%, p=0,004, ECE+: 69,7% vs. 23,8% p=0,002, 3 pos. LK: 10% vs. 0% p=0,019, >3 pos. LK: 36% vs. 6,9%, p<0,001). Hinzu kam eine signifikante Häufung von negativen Lymphknoten in der adjuvanten RT-Gruppe gegenüber der adjuvanten RCT-Gruppe (LK0: 53,4% vs. 16%, p<0,001). Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, waren die weiteren untersuchten Parameter gleich verteilt.

Parameter		adjuvante RT		adjuvante RCT		p
		n	*%*	n	*%*	
Anzahl		64	*55,2*	52	*44,8*	
Alter (Mittel; in Jahren)		61,3		56,5		**0,007** (t-Test)
Geschlecht	weiblich	18	*28,1*	14	*26,9*	1,000
	männlich	46	*71,9*	38	*73,1*	
KPS	90-100%	29	*45,3*	31	*60,8*	0,133
	<90%	35	*54,7*	20	*39,2*	
Nikotin	kein Abusus	13	*20,3*	11	*21,2*	1,000
	Abusus	51	*79,7*	41	*78,8*	
Alkohol	kein Abusus	38	*61,3*	27	*51,9*	0,347
	Abusus	24	*38,7*	25	*48,1*	

Parameter		adjuvante RT		adjuvante RCT		p
		n	*%*	n	*%*	
Tumorlokalisation	Mundhöhle	33	*51,6*	20	*38,5*	0,347
	Oropharynx	30	*46,9*	31	*59,6*	
	MEK	1	*1,6*	1	*1,9*	
T-Status	T1	20	*31,3*	13	*25*	0,597
	T2	32	*50*	26	*50*	
	T3	6	*9,4*	4	*7,7*	
	T4	6	*9,4*	9	*17,3*	
N-Status	N0	34	*53,1*	9	*17,3*	**<0,001**
	N1	13	*20,3*	7	*13,5*	
	N2	17	*26,6*	35	*67,3*	
	N3	0		1	*1,9*	
UICC-Stadium	I	7	*10,9*	1	*1,9*	**<0,001**
	II	20	*31,3*	3	*5,8*	
	III	16	*25*	8	*15,4*	
	IV	21	*32,8*	40	*76,9*	
G-Status	G1	1	*1,6*	0		0,751
	G2	32	*50*	24	*47,1*	
	G3	31	*48,4*	26	*51*	
	G4	0		1	*2*	
p16-Status	p16-	20	*60,6*	14	*53,8*	0,791
	p16+	13	*39,4*	12	*46,2*	
L-Status	L0	46	*83,6*	27	*57,4*	**0,004**
	L1	9	*16,4*	20	*42,6*	
V-Status	V0	52	*92,9*	43	*93,5*	1,000
	V1	4	*7,1*	3	*6,5*	
R-Status	R0	60	*93,8*	44	*86,3*	0,212
	R1	4	*6,3*	7	*13,7*	
Pn-Status	Pn0	17	*63*	11	*52,4*	0,560
	Pn1	10	*37*	10	*47,6*	
ECE	ECE-	16	*76,2*	10	*30,3*	**0,002**
	ECE+	5	*23,8*	23	*69,7*	
pos. LK	0	31	*53,4*	8	*16*	**<0,001**
	1	16	*27,6*	11	*22*	
	2	7	*12,1*	8	*16*	
	3	0		5	*10*	
	>3	4	*6,9*	18	*36*	

Tabelle 11: Verteilung der Patienten- und Tumorparameter auf adjuvante RT- und adjuvante RCT-Gruppe

3.6.3 Charakterisierung der definitiven RT- und RCT-Gruppe

Die definitive RCT-Gruppe unterschied sich von der definitiven RT-Gruppe durch jüngere (58,2 vs. 65,4 Jahre im Mittel, p=0,003) und besser konstituierte Patienten (KPS 90-100%: 54,2% vs. 15,4%, p=0,001). Die RCT-Gruppe hatte mehr Patienten mit einem N2-Status (79,6% vs. 48,1%,

p=0,009), während die RT-Gruppe signifikant mehr negative Nodalstatus (N0) enthielt (29,6% vs. 8,2% (p=0,021). Die weiteren Charakteristika, die Tabelle 12 aufführt, unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Verteilung.

Parameter		definitive RT		definitive RCT		p
		n	*%*	n	*%*	
Anzahl		27	*35,5*	49	*64,5*	
Alter (Mittel; in Jahren)		65,4		58,2		**0,003** (t-Test)
Geschlecht	weiblich	6	*22,2*	8	*16,3*	0,549
	männlich	21	*77,8*	41	*83,7*	
KPS	90-100%	4	*15,4*	26	*54,2*	**0,001**
	<90%	22	*84,6*	22	*45,8*	
Nikotin	kein Abusus	3	*11,1*	7	*14,3*	1,000
	Abusus	24	*88,9*	42	*85,7*	
Alkohol	kein Abusus	10	*37*	18	*38,3*	1,000
	Abusus	17	*63*	29	*61,7*	
Tumorlokalisation	Mundhöhle	9	*33,3*	8	*16,3*	0,248
	Oropharynx	15	*55,6*	33	*67,3*	
	MEK	3	*11,1*	8	*16,3*	
T-Status	T1	6	*23,1*	4	*8,2*	0,207
	T2	2	*7,7*	10	*20,4*	
	T3	8	*30,8*	14	*28,6*	
	T4	10	*38,5*	21	*42,9*	
N-Status	N0	8	*29,6*	4	*8,2*	**0,011**
	N1	3	*11,1*	5	*10,2*	
	N2	13	*48,1*	39	*79,6*	
	N3	3	*11,1*	1	*2*	
UICC-Stadium	I	4	*15,4*	2	*4,1*	0,111
	II	1	*3,8*	0		
	III	3	*11,5*	4	*8,2*	
	IV	18	*69,2*	43	*87,8*	
Grading	G1	2	*8,3*	0	*0*	0,162
	G2	13	*54,2*	31	*64,6*	
	G3	9	*37,5*	17	*35,4*	
	G4	0		0		
p16-Status	p16-	12	*80*	15	*60*	0,298
	p16+	3	*20*	10	*40*	

Tabelle 12: Verteilung der Parameter auf die definitive RT- und definitive RCT-Gruppe

3.6.4 Charakterisierung der p16-positiven und -negativen Gruppe

Für 120 (53,8%) Patienten des gesamten Kollektivs lag der p16-Status vor. Davon waren 42,5% (n=51/120) positiv und 57,5% (n=69/120) negativ.

Das p16-negative Kollektiv war signifikant schlechter konstituiert als das p16-positive (KPS <90%: 64,7% vs. 29,4%, p<0,001). Es fiel auf, dass in der Gruppe der p16-negativen Patienten die klassischen Noxen Rauchen und Alkohol jeweils eine erheblichere Rolle spielten als in der p16-positiven (Rauchen: 88,4% vs. 56,9%, p<0,001; Alkohol: 67,6% vs. 27,5%, p<0,001). Es konnte außerdem ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Lokalisation p16-positiver und -negativer Tumoren beobachtet werden. Dabei fiel auf, dass die positiven Tumoren erwartungsgemäß häufiger im Oropharynx lokalisiert waren (86,3% vs. 56,5%, p=0,001), während die negativen häufiger der Mundhöhle entstammten (36,2 vs. 11,8%, p=0,003). Hinsichtlich der Tumorparameter stellte sich heraus, dass p16-negative Tumoren häufiger die Kategorie N0 (34,8% vs. 13,7%, p=0,011) und einen mäßigen Differenzierungsgrad (G2: 52,5% vs. 30,6%, p=0,024) aufwiesen, während p16-positive Tumoren öfter einen N2-Status (74,5% vs. 50,7%, p=0,013) und ein schlecht differenziertes Grading (G3: 67,3% vs. 42%, p=0,009) zeigten. Im Hinblick auf das Therapiekonzept zeigte sich eine Gleichverteilung von adjuvant bzw. definitiv behandelten Patienten in Abhängigkeit des p16-Status, ebenso im Hinblick auf eine alleinige Bestrahlung oder eine kombinierte Radiochemotherapie (siehe Tabelle 13). Der Vergleich der p16-positiven Patienten in Abhängigkeit der Therapiesituation ergab signifikant mehr T2-Tumoren in der adjuvanten Gruppe gegenüber der definitiven Gruppe (60% vs. 23,1%, p=0,011), während letztere signifikant mehr T4-Tumoren im Vergleich mit der adjuvanten Gruppe aufzeigte (38,5% vs. 4%, p<0,005).

In der Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation zeigten sich für die Mundhöhle keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Charakteristika. Im Oropharynx konnte für p16-negative Patienten im Vergleich mit den p16-positiven eine Häufung von Rauchern (94,9% vs. 54,5%, p<0,001) und Alkoholabhängigen (64,1% vs. 22,7%, p<0,001) verzeichnet werden. Außerdem waren die p16-negativen Patienten schlechter konstituiert (KPS <90%: 59% vs. 22,7%, p=0,001) als die p16-positive Gruppe.

In einer weiteren Subgruppenanalyse nach Raucherstatus zeigte sich in der Gruppe der Raucher, dass p16-negative Patienten gegenüber den p16-positiven häufiger einen ungünstigeren Allgemeinzustand (KPS <90%: 65% vs. 37,9%, p=0,022) aufwiesen, häufiger alkoholabhängig waren (73,3% vs. 48,3%, p=0,032), p16-positive Patienten aber öfter eine N2-Kategorie aufwiesen als p16-negative (82,8% vs. 52,5%, p=0,048). In der Gruppe der Nichtraucher zeigten sich p16-negative Patienten häufiger mit einem KPS <90% (62,5% vs. 18,2%, p=0,032).

In Anlehnung an das prognostische Modell von Ang et al. [30] erfolgte eine Einteilung für alle Patienten (auch Mundhöhlenkarzinome) mit bekanntem p16-Status. Für das Rauchverhalten lagen zu wenige Angaben für PYs vor, sodass in der nachfolgenden Einteilung lediglich zwischen Raucher und Nichtraucher unterschieden wurde. Die Niedrigrisikogruppe umfasste 30 Patienten,

wovon acht rauchten, aber keinen fortgeschrittenen Nodalstatus (N0-N2a) aufwiesen. 26 Patienten wurden in die Gruppe mit intermediärem Risiko sortiert, wovon 21 einen positiven p16-Status hatten, aber rauchten. 62 Patienten waren in der Hochrisikogruppe angesiedelt, davon nur ein Nichtraucher aufgrund eines fortgeschrittenen Tumors (T4).

Parameter		p16+		p16-		p
		n	%	n	%	
Anzahl		51	*42,5*	69	*57,5*	
Alter (Mittel; in Jahren)		62,2		60,1		0,224 (t-Test)
Geschlecht	weiblich	11	*21,6*	14	*20,3*	1,000
	männlich	40	*78,4*	55	*79,7*	
KPS	90-100%	36	*70,6*	24	*35,3*	**<0,001**
	<90%	15	*29,4*	44	*64,7*	
Nikotin	kein Abusus	22	*43,1*	8	*11,6*	**<0,001**
	Abusus	29	*56,9*	61	*88,4*	
Alkohol	kein Abusus	37	*72,5*	22	*32,4*	**<0,001**
	Abusus	14	*27,5*	46	*67,6*	
Tumorlokalisation	Mundhöhle	6	*11,8*	25	*36,2*	**0,002**
	Oropharynx	44	*86,3*	39	*56,5*	
	MEK	1	*2*	5	*7,2*	
T-Status	T1	11	*21,6*	15	*22,1*	0,466
	T2	21	*41,2*	19	*27,9*	
	T3	8	*15,7*	15	*22,1*	
	T4	11	*21,6*	19	*27,9*	
N-Status	N0	7	*13,7*	24	*34,8*	**0,013**
	N1	6	*11,8*	7	*10,1*	
	N2	38	*74,5*	35	*50,7*	
	N3	0		*3*	*4,3*	
UICC-Stadium	I	2	*3,9*	9	*13,2*	0,246
	II	4	*7,8*	9	*13,2*	
	III	7	*13,7*	7	*10,3*	
	IV	38	*74,5*	43	*63,2*	
Grading	G1	1	*2*	3	*4,3*	**0,025**
	G2	15	*30,6*	36	*52,2*	
	G3	33	*67,3*	29	*42*	
	G4	0		1	*1,4*	
Therapiekonzept	adjuvant	25	*49*	34	*49,3*	1,000
	definitiv	26	*51*	35	*50,7*	
RT/RCT	RT	16	*42,1*	32	*52,5*	0,409
	RCT	22	*57,9*	29	*47,5*	

Tabelle 13: Verteilung der Parameter auf die p16-positive und -negative Gruppe

3.8 Akute Toxizitäten

3.8.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Insgesamt konnten sowohl in der adjuvanten als auch in der definitiven Situation ein allgemein häufiges Auftreten bestimmter Akuttoxizitäten beobachtet werden. So zeigten sich in beiden Gruppen eine mindestens leichte Ausprägung einer Mukositis, Dysphagie, Dermatitis und eines cervicalen Lymphödems in jeweils >90% der Fälle (siehe Tabelle 14).

Das allgemeine Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) unterschied sich in beiden Gruppen signifikant hinsichtlich Infektion, Gewichtsverlust und Anämie jeweils zum Nachteil der definitiv behandelten Patienten (siehe Tabelle 14).

Akute Toxizität	adjuvant	definitiv	p	k.A. n
	Grad >0 n (*%*)	Grad >0 n (*%*)		
Mukositis	113 (*98,3*)	106 (*100*)	0,499	2
Dysphagie	111 (*95,7*)	103 (*97,2*)	0,724	1
Dermatitis	114 (*98,3*)	101 (*95,3*)	0,263	1
Infektion	**75 (*72,1*)**	**84 (*87,5*)**	**0,008**	23
cervicales Lymphödem	76 (*97,4*)	49 (*94,2*)	0,388	93
Gewichtsverlust	**62 (*58,5*)**	**75 (*73,5*)**	**0,028**	15
Dysgeusie	61 (*84,7*)	50 (*87,7*)	0,799	94
Anämie	**91 (*79,1*)**	**102 (*96,2*)**	**<0,001**	2
Leukozytopenie	56 (*48,7*)	61 (*57,5*)	0,225	2
Thrombozytopenie	45 (*39,1*)	39 (*36,8*)	0,782	2
Transaminasen-Anstieg	42 (*36,8*)	41 (*39*)	0,781	4
Kreatinin-Anstieg	29 (*25,2*)	24 (*22,9*)	0,753	3

Tabelle 14: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in adjuvanter und definitiver Therapiegruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

In der Gegenüberstellung der schweren Ausprägungen (Grad >II) wiesen die Nebenwirkungen Mukositis, Dermatitis, Infektion, Anämie und Leukozytopenie einen signifikanten Unterschied auf, jeweils zum Nachteil der definitiven Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 15).

Akute Toxizität	adjuvant Grad >II n (*%*)	definitiv Grad >II n (*%*)	p	k.A. n
Mukositis	**41 (*35,7*)**	**81 (*76,4*)**	**<0,001**	2
Dysphagie	29 (*25*)	34 (*32,1*)	0,297	1
Dermatitis	**7 (*6*)**	**24 (*22,6*)**	**<0,001**	1
Infektion	**9 (*8,7*)**	**27 (*28,1*)**	**<0,001**	23
cervicales Lymphödem	2 (*2,6*)	2 (*3,8*)	1,000	93
Gewichtsverlust	1 (*0,9*)	3 (*2,9*)	0,362	15
Anämie	**0**	**7 (*6,6*)**	**0,005**	2
Leukozytopenie	**9 (*7,8*)**	**18 (*17*)**	**0,042**	2
Thrombozytopenie	1 (*0,9*)	3 (*2,8*)	0,352	2
Transaminasen-Anstieg	1 (*0,9*)	2 (*1,9*)	0,608	4
Kreatinin-Anstieg	0	0	-	3

Tabelle 15: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in adjuvanter und definitiver Therapiegruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.8.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT

Die allgemeinen Ausprägungen (Grad >0) von Infektion, Gewichtsverlust, aller hämatologischen Toxizitäten sowie Transaminasen- und Kreatinin-Anstieg waren signifikant öfter in der RCT-Gruppe zu verzeichnen (siehe Tabelle 16).

Akute Toxizität	adjuvante RT Grad >0 n (*%*)	adjuvante RCT Grad >0 n (*%*)	p	k.A. n
Mukositis	62 (*98,4*)	51 (*98,1*)	1,000	1
Dysphagie	60 (*93,8*)	51 (*98,1*)	0,378	0
Dermatitis	63 (*98,4*)	51 (*98,1*)	1,000	0
Infektion	**35 (*62,5*)**	**40 (*83,3*)**	**0,027**	12
cervicales Lymphödem	46 (*100*)	30 (*93,8*)	0,165	38
Gewichtsverlust	**25 (*46,3*)**	**37 (*71,2*)**	**0,011**	10
Dysgeusie	37 (*88,1*)	24 (*80*)	0,508	44
Anämie	**39 (*61,9*)**	**52 (*100*)**	**<0,001**	1
Leukozytopenie	**12 (*19*)**	**44 (*84,6*)**	**<0,001**	1
Thrombozytopenie	**12 (*19*)**	**33 (*63,5*)**	**<0,001**	1
Transaminasen-Anstieg	**14 (*22,6*)**	**28 (*53,8*)**	**0,001**	2
Kreatinin-Anstieg	**8 (*12,7*)**	**21 (*40,4*)**	**0,001**	1

Tabelle 16: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in adjuvanter RT- und RCT-Gruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Es zeigte sich eine signifikante Häufung von schwergradigen Dysphagien und Leukozytopenien in der RCT-Gruppe im Vergleich mit der RT-Gruppe (siehe Tabelle 17).

Akute Toxizität	adjuvante RT Grad >II n (%)	adjuvante RCT Grad >II n (%)	p	k.A. n
Mukositis	18 (*28,6*)	23 (*44,2*)	0,117	1
Dysphagie	**10 (*15,6*)**	**19 (*36,5*)**	**0,017**	0
Dermatitis	2 (*3,1*)	5 (*9,6*)	0,240	0
Infektion	2 (*3,6*)	7 (*14,6*)	0,077	12
cervicales Lymphödem	1 (*2,2*)	1 (*3,1*)	1,000	38
Gewichtsverlust	1 (*1,9*)	0	1,000	10
Anämie	0	0	-	1
Leukozytopenie	**0**	**9 (*17,3*)**	**0,001**	1
Thrombozytopenie	0	1 (*1,9*)	0,452	1
Transaminasen-Anstieg	0	1 (*1,9*)	0,456	2
Kreatinin-Anstieg	0	0	-	1

Tabelle 17: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in adjuvanter RT- und RCT-Gruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.8.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT

Auch wenn alle Toxizitäten relativ gesehen stets häufiger in der definitiven RCT-Gruppe gegenüber der definitiven RT-Gruppe gesehen wurden, erwiesen sich nur Gewichtsverlust, Leuko- und Thrombozytopenie als signifikant unterschiedlich in ihrer allgemeinen Ausprägung (Grad >0). Der Transaminasen-Anstieg Grad >0 unterschied sich marginal nicht signifikant (p=0,05) (siehe Tabelle 18).

Akute Toxizität	definitive RT Grad >0 n (%)	definitive RCT Grad >0 n (%)	p	k.A. n
Mukositis	27 (*100*)	49 (*100*)	-	0
Dysphagie	26 (*96,3*)	48 (*98*)	1,000	0
Dermatitis	25 (*92,6*)	46 (*93,9*)	1,000	0
Infektion	19 (*79,2*)	41 (*93,2*)	0,120	8
cervicales Lymphödem	11 (*91,7*)	24 (*96*)	1,000	39
Gewichtsverlust	**12 (*48*)**	**45 (*91,8*)**	**<0,001**	2
Dysgeusie	11 (*84,6*)	24 (*92,3*)	0,589	37
Anämie	24 (*92,3*)	49 (*100*)	0,117	1
Leukozytopenie	**8 (*30,8*)**	**40 (*81,6*)**	**<0,001**	1
Thrombozytopenie	**4 (*15,4*)**	**27 (*55,1*)**	**0,001**	1
Transaminasen-Anstieg	7 (*28*)	26 (*53,1*)	0,050	2
Kreatinin-Anstieg	5 (*20*)	14 (*28,6*)	0,576	2

Tabelle 18: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in definitiver RT- und RCT-Gruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Hinsichtlich schwergradiger Ausprägungen unterschied sich nur die Leukozytopenie signifikant zwischen definitiver RT- und RCT zum Nachteil letztgenannter Gruppe (siehe Tabelle 19).

Akute Toxizität	definitive RT Grad >II n (%)	definitive RCT Grad >II n (%)	p	k.A. n
Mukositis	16 (*59,3*)	36 (*73,5*)	0,302	0
Dysphagie	5 (*18,5*)	16 (*32,7*)	0,284	0
Dermatitis	3 (*11,1*)	9 (*18,4*)	0,521	0
Infektion	8 (*33,3*)	15 (*34,1*)	1,000	8
cervicales Lymphödem	0	1 (*4*)	1,000	39
Gewichtsverlust	0	2 (*4,1*)	0,546	2
Anämie	2 (*7,7*)	4 (*8,2*)	1,000	1
Leukozytopenie	**0**	**17 (*34,7*)**	**<0,001**	1
Thrombozytopenie	0	3 (*6,1*)	0,547	1
Transaminasen-Anstieg	0	2 (*4,1*)	0,546	2
Kreatinin-Anstieg	0	0	-	2

Tabelle 19: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in definitiver RT- und RCT-Gruppe. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.8.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe

Wie in Tabelle 20 dargestellt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im allgemeinen Auftreten der akuten Toxizitäten in Abhängigkeit des p16-Status.

Akute Toxizität	p16+ Grad >0 n (%)	p16- Grad >0 n (%)	p	k.A. n
Mukositis	50 (*98*)	67 (*98,5*)	1,000	1
Dysphagie	51 (*100*)	65 (*95,6*)	0,259	1
Dermatitis	49 (*96,1*)	67 (*98,5*)	0,576	1
Infektion	36 (*81,8*)	45 (*76,3*)	0,628	17
cervicales Lymphödem	32 (*94,1*)	41 (*100*)	0,202	45
Gewichtsverlust	39 (*81,3*)	42 (*67,7*)	0,130	10
Dysgeusie	30 (*85,7*)	35 (*85,4*)	1,000	44
Anämie	44 (*86,3*)	60 (*89,6*)	0,775	2
Leukozytopenie	28 (*54,9*)	34 (*50,7*)	0,712	2
Thrombozytopenie	24 (*47,1*)	24 (*35,8*)	0,258	2
Transaminasen-Anstieg	18 (*36*)	23 (*34,3*)	1,000	3
Kreatinin-Anstieg	12 (*24*)	18 (*26,9*)	0,832	3

Tabelle 20: Allgemeines Auftreten von Akuttoxizitäten (Grad >0) in den Gruppen p16-positiver und -negativer Tumoren

Auch im Vergleich der schwergradigen Ausprägungen akuter Toxizitäten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den p16-positiven und -negativen Tumoren (siehe Tabelle 21).

Akute Toxizität	p16+ Grad >II n (%)	p16- Grad >II n (%)	p	k.A. n
Mukositis	30 (*58,8*)	35 (*51,5*)	0,461	1
Dysphagie	13 (*25,5*)	19 (*27,9*)	0,836	1
Dermatitis	9 (*17,6*)	6 (*8,8*)	0,172	1
Infektion	6 (*13,6*)	13 (*22*)	0,315	17
cervicales Lymphödem	0	4 (*9,8*)	0,121	45
Gewichtsverlust	1 (*2,1*)	1 (*1,6*)	1,000	10
Anämie	0	3 (*4,5*)	0,257	2
Leukozytopenie	6 (*11,8*)	5 (*7,5*)	0,528	2
Thrombozytopenie	1 (*2*)	1 (*1,5*)	1,000	2
Transaminasen-Anstieg	1 (*2*)	1 (*1,5*)	1,000	3
Kreatinin-Anstieg	0	0	-	3

Tabelle 21: Schwergradige Ausprägungen von Akuttoxizitäten (Grad >II) in den Gruppen p16-positiver und -negativer Tumoren

In einer Subgruppenanalyse p16-positiver Tumoren zeigten sich Unterschiede zwischen adjuvanter und definitiver Behandlung, wobei die definitive Therapiegruppe signifikant häufiger eine schwergradige (Grad >II) Mukositis (80,8% vs. 26%, p=0,002) und Dermatitis (30,8% vs. 4%, p=0,024) entwickelte sowie mehr Infektionen Grad >0 aufwies (95,5% vs. 68,2%, p=0,046).

3.9 Chronische Toxizitäten

3.9.1 Nachsorge 1 (3-12 Monate nach Bestrahlung)

Im Zeitraum von 91 Tagen bis ein Jahr nach Abschluss der Bestrahlung wurde für 167 Patienten eine Nachsorge-Untersuchung dokumentiert.

3.9.1.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Der Vergleich der definitiven und adjuvanten Therapiegruppen in Bezug auf die chronischen Nebenwirkungen innerhalb des ersten Jahres nach Abschluss der Behandlung zeigte einen signifikanten Unterschied bei der Dysphagie. So wurde in der adjuvanten Gruppe seltener eine Dysphagie (Grad >0) im Vergleich zur definitiven Behandlungsgruppe beobachtet (siehe Tabelle 22).

Chronische Toxizität	adjuvant Grad > 0 n (*%*)	definitiv Grad > 0 n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	**32 (*46,4*)**	**35 (*70*)**	**0,015**	48
Dermatitis	36 (*66,7*)	21 (*75*)	0,614	85
Xerostomie	67 (*87*)	37 (*86*)	1,000	47
cervicales Lymphödem	60 (*92,3*)	33 (*89,2*)	0,720	65
Gewichtsverlust	10 (*13,3*)	6 (*13,3*)	1,000	47
Dysgeusie	52 (*78,8*)	23 (*63,9*)	0,158	65
subkutane Fibrose	16 (*94,1*)	3 (*100*)	1,000	147

Tabelle 22: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Hinsichtlich der schweren Ausprägungen (Grad >II) chronischer Toxizitäten bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter und definitiver Therapie (siehe Tabelle 23).

Chronische Toxizität	adjuvant Grad >II n (*%*)	definitiv Grad >II n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	1 (*1,4*)	5 (*10*)	0,081	48
Dermatitis	0	0	-	85
Xerostomie	2 (*2,6*)	2 (*4,7*)	0,617	47
cervicales Lymphödem	1 (*1,5*)	1 (*2,7*)	1,000	65
Gewichtsverlust	0	0	-	47
subkutane Fibrose	0	0	-	147

Tabelle 23: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

3.9.1.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT

Zwischen adjuvanter Radiotherapie und adjuvanter Radiochemotherapie konnte im ersten Jahr nach Abschluss der Behandlung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der chronischen Toxizitäten verzeichnet werden. Dies galt sowohl für die allgemeinen (Grad >0) als auch die schwergradigen Nebenwirkungen (Grad >II) (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Chronische Toxizität	adjuvante RT	adjuvante RCT	p	k.A. n
	Grad > 0 n (*%*)	Grad > 0 n (*%*)		
Dysphagie	15 (*42,9*)	17 (*50*)	0,632	31
Dermatitis	19 (*57,6*)	17 (*81*)	0,138	46
Xerostomie	36 (*85,7*)	31 (*88,6*)	0,748	23
cervicales Lymphödem	30 (*90,9*)	30 (*93,8*)	1,000	35
Gewichtsverlust	5 (*11,9*)	5 (*15,2*)	0,741	25
Dysgeusie	28 (*82,4*)	24 (*75*)	0,554	34
subkutane Fibrose	9 (*90*)	7 (*100*)	1,000	83

Tabelle 24: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	adjuvante RT	adjuvante RCT	p	k.A. n
	Grad >II n (*%*)	Grad >II n (*%*)		
Dysphagie	0	1 (*2,9*)	0,493	31
Dermatitis	0	0	-	46
Xerostomie	1 (*2,4*)	1 (*2,9*)	1,000	23
cervicales Lymphödem	0	1 (*3,1*)	0,492	35
Gewichtsverlust	0	0	-	25
subkutane Fibrose	0	0	-	83

Tabelle 25: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

3.9.1.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT

Zwischen definitiver Radiotherapie und definitiver Radiochemotherapie konnte im ersten Jahr nach Abschluss der Behandlung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der chronischen Toxizitäten (sowohl Grad >0 als auch Grad >II) verzeichnet werden (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27).

Chronische Toxizität	definitive RT	definitive RCT	p	k.A. n
	Grad > 0 n (*%*)	Grad > 0 n (*%*)		
Dysphagie	8 (*61,5*)	14 (*60,9*)	1,000	14
Dermatitis	3 (*50*)	9 (*69,2*)	0,617	31
Xerostomie	7 (*77,8*)	17 (*85*)	0,633	21
cervicales Lymphödem	5 (*100*)	15 (*78,9*)	0,544	26
Gewichtsverlust	0	3 (*15*)	0,532	21
Dysgeusie	6 (*85,7*)	9 (*52,9*)	0,191	26
subkutane Fibrose	1 (*100*)	0	-	49

Tabelle 26: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	definitive RT	definitive RCT	p	k.A. n
	Grad >II n (*%*)	Grad >II n (*%*)		
Dysphagie	3 (*23,1*)	1 (*4,3*)	0,124	14
Dermatitis	0	0	-	31
Xerostomie	0	1 (*5*)	1,000	21
cervicales Lymphödem	0	1 (*5,3*)	1,000	26
Gewichtsverlust	0	0	-	21
subkutane Fibrose	0	0	-	49

Tabelle 27: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

3.9.1.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe

Wie in Tabelle 28 zu sehen ist, zeigte sich eine signifikante Häufung einer Dysgeusie in der p16-negativen Gruppe im Vergleich zur p16-positiven Gruppe.

Chronische Toxizität	p16+	p16-	p	k.A. n
	Grad >0 n (*%*)	Grad >0 n (*%*)		
Dysphagie	16 (*55,2*)	16 (*47,1*)	0,616	26
Dermatitis	13 (*68,4*)	16 (*72,7*)	1,000	48
Xerostomie	26 (*83,9*)	26 (*86,7*)	1,000	28
cervicales Lymphödem	25 (*92,6*)	22 (*91,7*)	1,000	38
Gewichtsverlust	5 (*15,6*)	5 (*16,1*)	1,000	26
Dysgeusie	**13 (*52*)**	**23 (*85,2*)**	**0,016**	37
subkutane Fibrose	6 (*100*)	5 (*100*)	-	78

Tabelle 28: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Hinsichtlich der schwergradigen (Grad >II) chronischen Nebenwirkungen bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit des p16-Status (siehe Tabelle 29).

Chronische Toxizität	p16+ Grad >II n (%)	p16- Grad >II n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	0	2 (*5,9*)	0,495	26
Dermatitis	0	0	-	48
Xerostomie	1 (*3,2*)	2 (*6,7*)	0,612	28
cervicales Lymphödem	0	0	-	38
Gewichtsverlust	0	0	-	26
subkutane Fibrose	0	0	-	78

Tabelle 29: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status bis zu einem Jahr nach Behandlungsabschluss

In einer Subgruppenanalyse der p16-positiven Patienten ergab sich kein Unterschied zwischen adjuvanter und definitiver Behandlung im Hinblick auf die Nebenwirkungen bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss.

3.9.2 Nachsorge 2 (13-24 Monate nach Bestrahlung)

Für den Zeitraum von 13 Monaten bis zwei Jahre nach Abschluss der Bestrahlung wurde für 115 Patienten eine Nachsorge-Untersuchung dokumentiert.

3.9.2.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Abschluss der Therapie zeigte sich in der definitiven gegenüber der adjuvanten Behandlungsgruppe weiterhin häufiger eine Dysphagie (siehe Tabelle 30).

Chronische Toxizität	adjuvant Grad >0 n (%)	definitiv Grad >0 n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	**18 (*31,6*)**	**19 (*55,9*)**	**0,028**	24
Dermatitis	18 (*58,1*)	8 (*53,3*)	1,000	69
Xerostomie	53 (*91,4*)	24 (*75*)	0,057	25
cervicales Lymphödem	31 (*83,8*)	14 (*63,6*)	0,114	56
Gewichtsverlust	5 (*8,8*)	1 (*3,2*)	0,418	27
Dysgeusie	30 (*63,8*)	15 (*57,7*)	0,624	42
subkutane Fibrose	17 (*89,5*)	12 (*85,7*)	1,000	82

Tabelle 30: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Im Hinblick auf die schwergradigen (Grad >II) chronischen Nebenwirkungen im Zeitraum von ein bis zwei Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter und definitiver Behandlungsgruppe (siehe Tabelle 31).

Chronische Toxizität	adjuvant Grad >II n (*%*)	definitiv Grad >II n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	1 (*1,8*)	0	1,000	24
Dermatitis	0	0	-	69
Xerostomie	1 (*1,7*)	2 (*6,3*)	0,287	25
cervicales Lymphödem	0	0	-	56
Gewichtsverlust	0	0	-	27
subkutane Fibrose	0	0	-	82

Tabelle 31: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.2.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT

Es zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die chronischen Nebenwirkungen (sowohl Grad >0 als auch Grad >II) im Laufe des zweiten Jahres nach Abschluss der Behandlung zwischen adjuvanter RT- und RCT-Gruppe (siehe Tabelle 32 und Tabelle 33).

Chronische Toxizität	adjuvante RT Grad > 0 n (*%*)	adjuvante RCT Grad > 0 n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	11 (*35,5*)	7 (*26,9*)	0,574	17
Dermatitis	6 (*40*)	12 (*75*)	0,073	43
Xerostomie	31 (*93,9*)	22 (*88*)	0,643	16
cervicales Lymphödem	17 (*89,5*)	14 (*77,8*)	0,405	37
Gewichtsverlust	4 (*13,3*)	1 (*3,7*)	0,356	17
Dysgeusie	18 (*69,2*)	12 (*57,1*)	0,543	27
subkutane Fibrose	6 (*85,7*)	11 (*91,7*)	1,000	55

Tabelle 32: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	adjuvante RT Grad >II n (*%*)	adjuvante RCT Grad >II n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	1 (*3,2*)	0	1,000	17
Dermatitis	0	0	-	43
Xerostomie	0	1 (*4*)	0,431	16
cervicales Lymphödem	0	0	-	37
Gewichtsverlust	0	0	-	17
subkutane Fibrose	0	0	-	55

Tabelle 33: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.2.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die chronischen Nebenwirkungen (sowohl Grad >0 als auch Grad >II) im Laufe des zweiten Jahres nach Abschluss der Behandlung zwischen adjuvanter RT- und RCT-Gruppe (siehe Tabelle 34 und Tabelle 35).

Chronische Toxizität	definitive RT Grad > 0 n (*%*)	definitive RCT Grad > 0 n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	5 (*71,4*)	8 (*44,4*)	0,378	5
Dermatitis	2 (*66,7*)	3 (*33,3*)	0,523	18
Xerostomie	4 (*50*)	11 (*84,6*)	0,146	9
cervicales Lymphödem	1 (*33,3*)	5 (*50*)	1,000	17
Gewichtsverlust	1 (*12,5*)	0	0,381	9
Dysgeusie	3 (*42,9*)	8 (*72,7*)	0,332	12
subkutane Fibrose	2 (*100*)	5 (*100*)	-	23

Tabelle 34: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	definitive RT Grad >II n (*%*)	definitive RCT Grad >II n (*%*)	p	k.A. n
Dysphagie	0	0	-	5
Dermatitis	0	0	-	18
Xerostomie	1 (*12,5*)	0	0,381	9
cervicales Lymphödem	0	0	-	17
Gewichtsverlust	0	0	-	9
subkutane Fibrose	0	0	-	23

Tabelle 35: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.2.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe

Im zweiten Jahr nach Behandlungsabschluss zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten chronischer Nebenwirkungen (sowohl Grad >0 als auch Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status (siehe Tabelle 36 und Tabelle 37).

Chronische Toxizität	p16+ Grad >0 n (%)	p16- Grad >0 n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	6 (*24*)	13 (*46,4*)	0,151	14
Dermatitis	9 (*52,9*)	9 (*64,3*)	0,717	36
Xerostomie	21 (*80,8*)	25 (*92,6*)	0,250	14
cervicales Lymphödem	15 (*78,9*)	9 (*64,3*)	0,442	34
Gewichtsverlust	0	3 (*11,5*)	0,235	16
Dysgeusie	9 (*45*)	17 (*77,3*)	0,055	25
subkutane Fibrose	7 (*87,5*)	9 (*81,8*)	1,000	48

Tabelle 36: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	p16+ Grad >II n (%)	p16- Grad >II n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	0	0	-	14
Dermatitis	0	0	-	36
Xerostomie	0	3 (*11,1*)	0,236	14
cervicales Lymphödem	0	0	-	34
Gewichtsverlust	0	0	-	16
subkutane Fibrose	0	0	-	48

Tabelle 37: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.3 Nachsorge 3 (≥ 25 Monate nach Bestrahlung)

Ab dem dritten Jahr der Nachsorge wurde für 89 Patienten eine Nachsorge-Untersuchung dokumentiert.

3.9.3.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Ab dem dritten Nachsorgejahr zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der allgemeinen (Grad >0) und schwergradigen (Grad >II) chronischen Toxizitäten zwischen adjuvanter und definitiver Therapie (siehe Tabelle 38 und Tabelle 39).

Chronische Toxizität	adjuvant	definitiv	p	k.A. n
	Grad > 0 n (%)	Grad > 0 n (%)		
Dysphagie	17 (*34,7*)	15 (*48,4*)	0,249	9
Dermatitis	13 (*43,3*)	7 (*50*)	0,752	45
Xerostomie	37 (*86*)	22 (*88*)	1,000	21
cervicales Lymphödem	18 (*56,3*)	11 (*57,9*)	1,000	38
Gewichtsverlust	5 (*12,5*)	5 (*21,7*)	0,476	26
Dysgeusie	21 (*56,8*)	10 (*43,5*)	0,427	29
subkutane Fibrose	16 (*94,1*)	9 (*90*)	1,000	62

Tabelle 38: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	adjuvant	definitiv	p	k.A. n
	Grad >II n (%)	Grad >II n (%)		
Dysphagie	0	1 (*3,2*)	0,387	9
Dermatitis	0	0	-	45
Xerostomie	1 (*2,3*)	0	1,000	21
cervicales Lymphödem	0	0	-	38
Gewichtsverlust	0	0	-	26
subkutane Fibrose	0	0	-	62

Tabelle 39: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der adjuvanten und definitiven Therapiegruppe im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.3.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT

Ab zwei Jahren nach Therapieende trat ein cervicales Lymphödem signifikant häufiger in der adjuvanten RCT-Gruppe als in der adjuvanten RT-Gruppe auf. Es zeigten sich ansonsten keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von chronischen Nebenwirkungen (Grad >0 und Grad >II) (siehe Tabelle 40 und Tabelle 41).

Chronische Toxizität	adjuvante RT	adjuvante RCT	p	k.A. n
	Grad >0 n (%)	Grad >0 n (%)		
Dysphagie	8 (*29,6*)	9 (*40,9*)	0,548	5
Dermatitis	6 (*35,3*)	7 (*53,8*)	0,460	24
Xerostomie	22 (*88*)	15 (*83,3*)	0,683	11
cervicales Lymphödem	**7 (*38,9*)**	**11 (*78,6*)**	**0,036**	22
Gewichtsverlust	3 (*13,6*)	2 (*11,1*)	1,000	14
Dysgeusie	13 (*65*)	8 (*47,1*)	0,331	17
subkutane Fibrose	4 (*80*)	12 (*100*)	0,294	37

Tabelle 40: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

Chronische Toxizität	adjuvante RT	adjuvante RCT	p	k.A. n
	Grad >II n (*%*)	Grad >II n (*%*)		
Dysphagie	0	0	-	5
Dermatitis	0	0	-	24
Xerostomie	1 (*4*)	0	1,000	11
cervicales Lymphödem	0	0	-	22
Gewichtsverlust	0	0	-	14
subkutane Fibrose	0	0	-	37

Tabelle 41: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der adjuvanten RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.3.3 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT

Es zeigten sich ab zwei Jahren nach Abschluss der Behandlung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich allgemeiner (Grad >0) und schwergradiger (Grad >II) chronischer Nebenwirkungen zwischen der RT und RCT im definitiven Behandlungsrahmen (siehe Tabelle 42 und Tabelle 43).

Chronische Toxizität	definitive RT	definitive RCT	p	k.A. n
	Grad >0 n (*%*)	Grad >0 n (*%*)		
Dysphagie	3 (*50*)	5 (*35,7*)	0,642	3
Dermatitis	2 (*66,7*)	2 (*33,3*)	0,524	14
Xerostomie	4 (*66,7*)	8 (*88,9*)	0,525	8
cervicales Lymphödem	1 (*33,3*)	4 (*57,1*)	1,000	13
Gewichtsverlust	0	1 (*14,3*)	1,000	10
Dysgeusie	2 (*40*)	4 (*50*)	1,000	10
subkutane Fibrose	0	3 (*100*)	0,250	19

Tabelle 42: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	definitive RT	definitive RCT	p	k.A. n
	Grad >II n (*%*)	Grad >II n (*%*)		
Dysphagie	1 (*16,7*)	0	0,300	3
Dermatitis	0	0	-	14
Xerostomie	0	0	-	8
cervicales Lymphödem	0	0	-	13
Gewichtsverlust	0	0	-	10
subkutane Fibrose	0	0	-	19

Tabelle 43: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in der Gruppe der definitiven RT bzw. RCT im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.9.3.4 Vergleich p16-positive vs. -negative Gruppe

Zwischen den Gruppen der p16-positiven und -negativen Patienten ergab sich auch ab zwei Jahren nach Abschluss der Therapie kein signifikanter Unterschied bezüglich der chronischen Nebenwirkungen (Grad >0 und Grad >II) (siehe Tabelle 44 und Tabelle 45).

Chronische Toxizität	p16+ Grad >0 n (%)	p16- Grad >0 n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	8 (*27,6*)	10 (*45,5*)	0,242	5
Dermatitis	5 (*33,3*)	9 (*64,3*)	0,143	27
Xerostomie	22 (*84,6*)	16 (*84,2*)	1,000	11
cervicales Lymphödem	12 (*66,7*)	6 (*40*)	0,170	23
Gewichtsverlust	3 (*13,6*)	3 (*15,8*)	1,000	15
Dysgeusie	8 (*38,1*)	11 (*64,7*)	0,191	18
subkutane Fibrose	9 (*100*)	10 (*90,9*)	1,000	36

Tabelle 44: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >0) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

Chronische Toxizität	p16+ Grad >II n (%)	p16- Grad >II n (%)	p	k.A. n
Dysphagie	0	1 (*4,5*)	0,431	5
Dermatitis	0	0	-	27
Xerostomie	1 (*3,8*)	0	1,000	11
cervicales Lymphödem	0	0	-	23
Gewichtsverlust	0	0	-	15
subkutane Fibrose	0	0	-	36

Tabelle 45: Auftreten chronischer Nebenwirkungen (Grad >II) in Abhängigkeit des p16-Status im Zeitraum ab zwei Jahren nach Behandlungsabschluss

3.10 Überlebensanalyse

3.10.1 Gesamtüberleben (OS)

Bei drei Patienten konnte keine Information hinsichtlich des Gesamtüberlebens eruiert werden. Von den 220 verbleibenden Patienten waren 94 (42,7%) bis zum April 2018 verstorben. Im Mittel lebten die Patienten 25,9 Monate (Median: 20 Monate, Spanne: 1-73 Monate) vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod. 54,3% (n=51/94) der Patienten starben aufgrund des Primärtumors, 17% (n=16/94) nicht tumorbedingt und bei 2,1% (n=2/94) war die Todesursache ein anderer Tumor. In 26% (n=25/94) der Fälle ging aus den Dokumenten keine genaue Todesursache hervor.

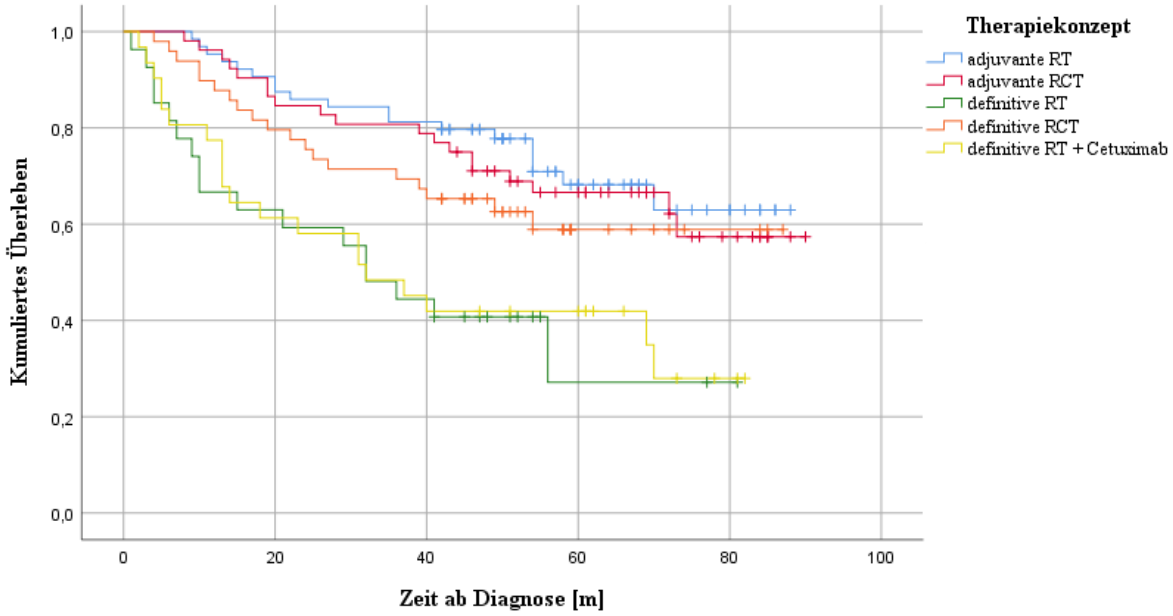
3.10.1.1 Therapiekonzept

Nach fünf Jahren lebten in der adjuvanten Gruppe noch 67,7% und in der definitiven Gruppe noch 47,9% (p<0,001).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich innerhalb der adjuvanten Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen einer alleinigen Bestrahlung und einer simultanen Radiochemotherapie (p=0,569). In der Gruppe der definitiv Behandelten ließ sich jedoch erkennen, dass die Hinzunahme der Chemotherapie mit einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der RT und RT+Cet verbunden war (RCT/RT: p=0,020; RCT/RT+Cet: p=0,029) (siehe Tabelle 46 und Abbildung 3). Weiterhin fiel auf, dass sich das Gesamtüberleben zwischen definitiver RCT und adjuvanter Therapiegruppe (RT+RCT) nicht signifikant unterschied (adj.RT+RCT/def.RCT: p=0,201).

Therapiekonzept	Patienten n	5-Jahres-OS (%)	p
adjuvante RT	64	*68,2*	0,596
adjuvante RCT	52	*66,6*	
definitive RT	27	*27,2*	**RT/RCT: 0,020**
definitive RCT	49	*58,9*	RT/RT+Cet: 0,828
definitive RT+Cet	31	*41,9*	**RCT/RT+Cet: 0,029**

Tabelle 46: 5-Jahres-Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)



Patients at risk

Adj RT	64	56	52	22	7
Adj RCT	52	44	41	26	9
Def RT	27	17	12	2	1
Def RCT	49	39	32	8	3
Def RT + C	31	19	13	10	2

Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Therapiekonzepte. Vertikale Striche entsprechen jeweils Zensierungen

3.10.1.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie

Für den Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der histologischen Risikofaktoren zeigte sich zwischen L0/L1 und R0/R1 ein signifikanter Überlebensvorteil für den jeweils negativen Status. Bei der Anzahl positiver Lymphknoten fiel ein signifikanter Unterschied zwischen einem und über drei befallenen Lymphknoten auf (p=0,016). Bezüglich der anderen Risikofaktoren war zu erkennen, dass das Vorliegen des jeweiligen Risikofaktors schlechtere Raten im Gesamtüberleben ergab. Signifikante Unterschiede ergaben sich diesbezüglich jedoch nicht (siehe Tabelle 47).

Das Überleben bei Vorliegen eines Risikofaktors in Abhängigkeit einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie unterschied sich für keinen der untersuchten Risikofaktoren signifikant zur einfachen Radiotherapie.

Status		Patienten n	5-Jahres-OS (%)	p
L	0	73	*71,5*	**0,023**
	1	29	*45,1*	
V	0	95	*66,8*	0,170
	1	7	*38,1*	
R	0	104	*71,3*	**0,038**
	1	11	*36,4*	
Pn	0	28	*74,7*	0,102
	1	20	*52,1*	
ECE	negativ	26	*73,1*	0,094
	positiv	28	*48,4*	
pos. LK	0	39	*67,7*	-
	1	27	*81,5*	
	2	15	*52,5*	
	3	5	*80*	
	>3	22	*50*	

Tabelle 47: 5-Jahres-Überlebensraten (Gesamtüberleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.1.3 p16-Status

Es zeigte sich im Allgemeinen ein signifikanter Überlebensvorteil für p16-positive Tumoren gegenüber p16-negativen. In der p16-positiven und -negativen Subgruppe profitierte jeweils die adjuvante Behandlungsgruppe von einem signifikant besseren Gesamtüberleben gegenüber der definitiven (siehe Tabelle 48 und Abbildung 4).

Stratifiziert nach der Tumorlokalisation konnte beobachtet werden, dass das Gesamtüberleben von Oropharynx-Patienten mit positivem p16-Status signifikant besser ausfiel. In der Mundhöhle konnte dieser Benefit nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 48 und Abbildung 5).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Subgruppen-Analyse in Abhängigkeit des Raucher-Status. So profitierten Nichtraucher von einem positiven p16-Status gegenüber den p16-negativen Patienten. Bei Vorliegen einer positiven Raucheranamnese konnte der p16-Status jedoch keinen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben bewirken (siehe Tabelle 48 und Abbildung 6).

Für die Risikogruppen ergaben sich 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 92,3% für die Niedrigrisikogruppe, 48,5% für die intermediäre Risikogruppe und 46,3% für die Hochrisikogruppe. Damit unterschieden sich Patienten mit niedrigem Risiko signifikant von den anderen beiden Gruppen (jeweils p<0,001).

Status		Patienten n	5-Jahres-OS (%)	p
p16+		51	*75*	**0,002**
p16-		69	*46,3*	
p16+	adjuvant	25	*90,9*	**0,007**
	definitiv	26	*58,8*	
p16-	adjuvant	34	*55,6*	**0,016**
	definitiv	35	*36,8*	
Mundhöhle	p16+	6	*41,7*	0,580
	p16-	25	*54,5*	
Oropharynx	p16+	44	*78,9*	**0,004**
	p16-	39	*45,5*	
Nichtraucher	p16+	22	*100*	**<0,001**
	p16-	8	*50*	
Raucher	p16+	29	*55*	0,413
	p16-	61	*45,9*	

Tabelle 48: 5-Jahres-Überlebensraten (Gesamtüberleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

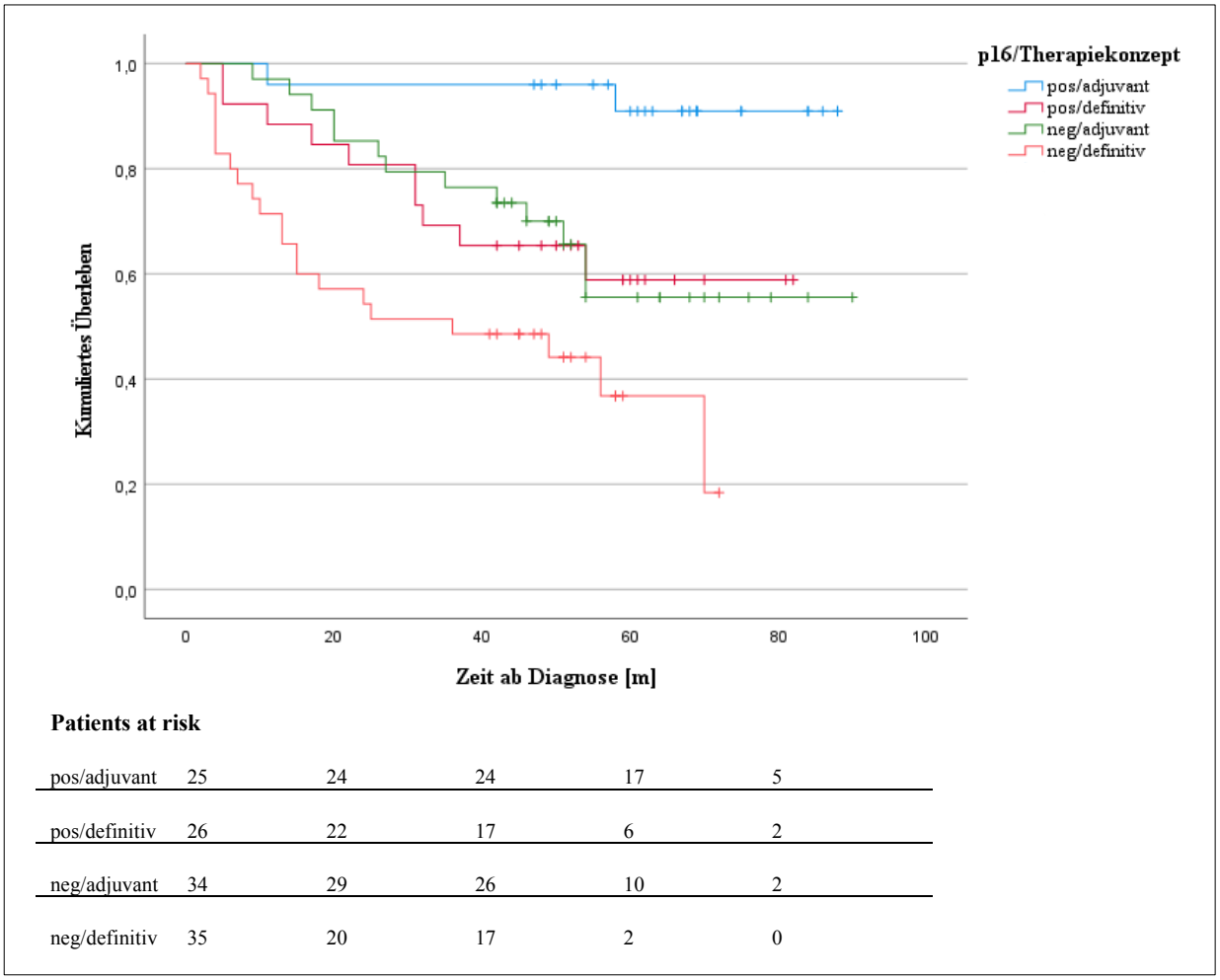
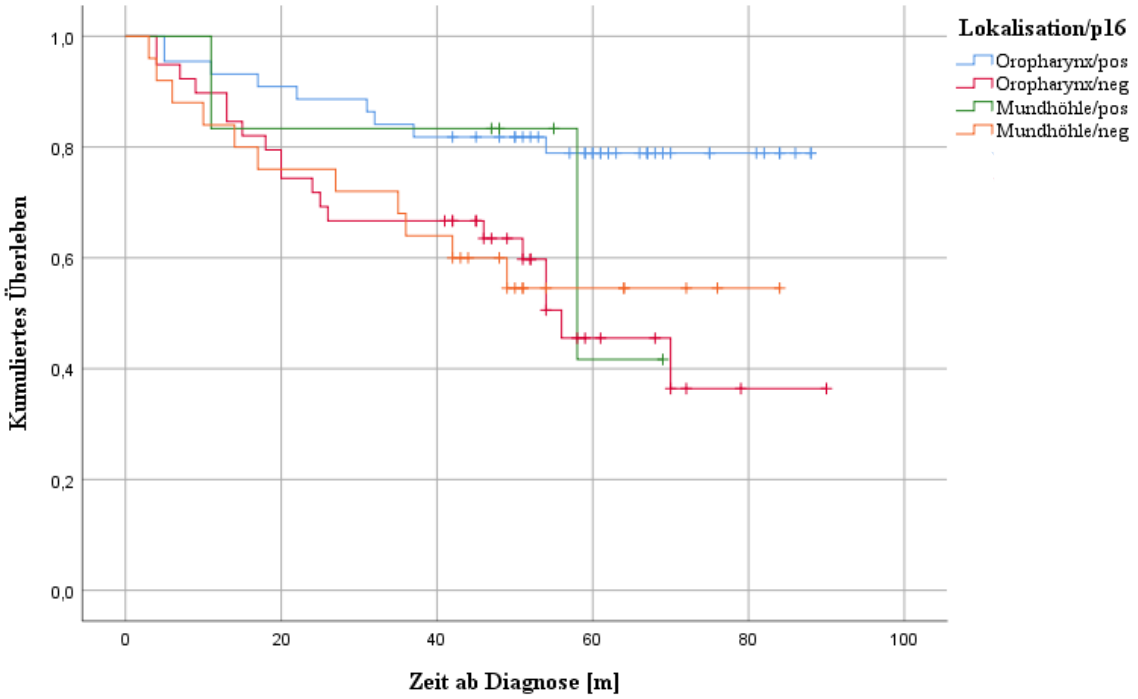


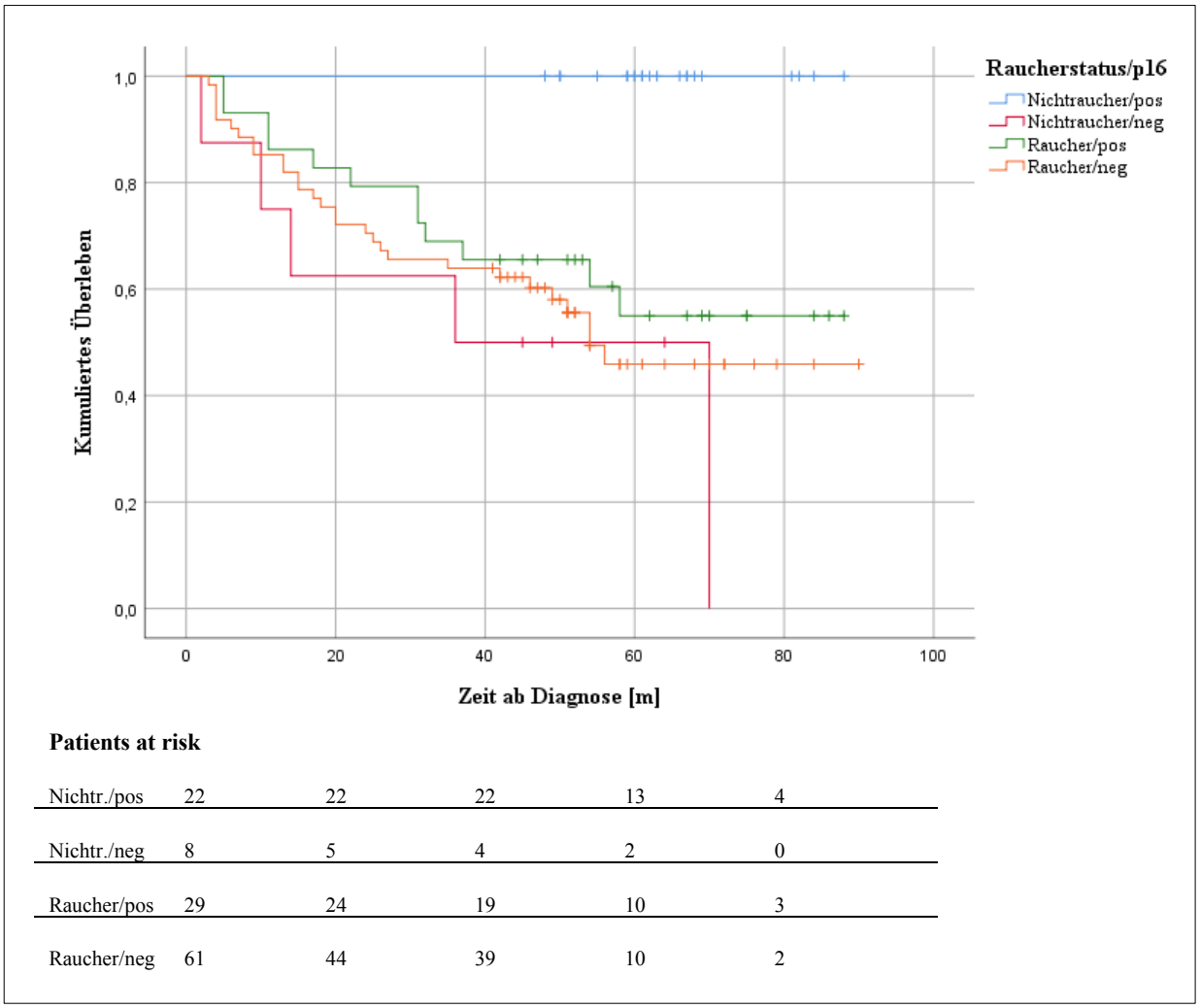
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des p16-Status und des Therapiekonzepts. Vertikale Striche entsprechen jeweils Zensierungen



Patients at risk

Oroph/pos	44	40	36	22	5
Oroph/neg	39	29	26	7	1
MH/pos	6	5	5	1	0
MH/neg	25	19	16	5	1

Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und des p16-Status. Vertikale Striche entsprechen jeweils Zensierungen



Patients at risk

Nichtr./pos	22	22	22	13	4
Nichtr./neg	8	5	4	2	0
Raucher/pos	29	24	19	10	3
Raucher/neg	61	44	39	10	2

Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Raucher- und p16-Status. Vertikale Striche entsprechen jeweils Zensierungen

3.10.2 Krankheitsspezifisches Überleben (DSS)

3.10.2.1 Therapiekonzept

Primärtumorbedingt starben 50 von 94 Patienten (54,3%).

Hinsichtlich des Krankheitsspezifischen Überlebens zeigte sich für die adjuvante Therapie-Gruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,9%. Für die definitive lag diese bei 68% (p=0,011). In der Subgruppenanalyse unterschieden sich die einzelnen Therapiekonzepte innerhalb der adjuvanten bzw. definitiven Gruppen lediglich zwischen definitiver RCT und RT+Cetuximab (siehe Tabelle 49).

Das 5-Jahres-DSS war wie beim Gesamtüberleben für die adjuvanten Patienten gegenüber der definitiven RCT-Gruppe höher, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (adj. RT + RCT/ def. RCT: p=0,464).

Therapiekonzept	Patienten n	5-Jahres-DSS (%)	p
adjuvante RT	64	*83,9*	0,723
adjuvante RCT	52	*79,4*	
definitive RT	27	*65,2*	RT/RCT: 0,254 RT/RT+Cet: 0,603 **RCT/RT+Cet: 0,036**
definitive RCT	49	*77,9*	
definitive RT+Cet	31	*54*	

Tabelle 49: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.2.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie

Wie auch beim Gesamtüberleben beschrieben, konnten die Parameter L- und R-Status sowie die Anzahl positiver Lymphknoten einen signifikanten Einfluss auf das Krankheitsspezifische Überleben ausüben. Hinsichtlich der Anzahl positiver Lymphknoten stellten sich LK 2 bzw. LK >3 als signifikant schlechter heraus im Vergleich zu LK 0 (p=0,001 bzw. p=0,031). Auch im Vergleich LK 1 gegenüber LK 2 stellte sich letztere Gruppe mit einem signifikanten Überlebensnachteil dar (p=0,014). Es konnten bessere Überlebenszeiten bei Nichtvorliegen der anderen Risikofaktoren beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 50).

Das Krankheitsspezifische Überleben hinsichtlich einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie unterschied sich für keinen der untersuchten Risikofaktoren signifikant zur alleinigen Radiotherapie.

Status		Patienten n	5-Jahres-DSS (%)	p
L	0	73	*88,4*	**0,002**
	1	29	*60,6*	
V	0	95	*83,2*	0,073
	1	7	*57,1*	
R	0	104	*84,8*	**0,012**
	1	11	*54,5*	
Pn	0	28	*89,3*	0,176
	1	20	*71,8*	
ECE	neg.	26	*83,8*	0,190
	pos.	28	*65,2*	
pos. LK	0	39	*92,1*	-
	1	27	*88,6*	
	2	15	*52,5*	
	3	5	*100*	
	>3	22	*70*	

Tabelle 50: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.2.3 p16-Status

Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil für p16-positive Tumoren gegenüber p16-negativen in Bezug auf das Krankheitsspezifische Überleben. In der Subgruppe der p16-positiven Patienten war ein signifikanter Nachteil für die definitive Gruppe gegenüber der adjuvanten zu erkennen, welcher im p16-negativen Kollektiv nicht verzeichnet werden konnte.

Nach Unterscheidung der Tumorlokalisation konnte ebenfalls kein signifikanter Überlebensunterschied im DSS in Abhängigkeit vom p16-Status beobachtet werden.

In der Subgruppen-Analyse in Abhängigkeit des Raucher-Status zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie beim Gesamtüberleben. So profitierten Nichtraucher von einem positiven p16-Status gegenüber den p16-negativen Patienten. Bei Vorliegen einer positiven Raucheranamnese konnte der p16-Status jedoch keinen entscheidenden Einfluss bewirken (siehe Tabelle 51).

Status		Patienten n	5-Jahres-DSS (%)	p
p16+		51	*85,8*	0,108
p16-		69	*73*	
p16+	adjuvant	25	*96*	**0,040**
	definitiv	26	*75*	
p16-	adjuvant	34	*72,7*	0,860
	definitiv	35	*75*	
Mundhöhle	p16+	6	*83,3*	0,663
	p16-	25	*73,6*	
Oropharynx	p16+	44	*88,1*	0,069
	p16-	39	*71,5*	
Nichtraucher	p16+	22	*100*	**0,009**
	p16-	8	*71,4*	
Raucher	p16+	29	*74,1*	0,934
	p16-	61	*73,3*	

Tabelle 51: 5-Jahres-Überlebensraten (Krankheitsspezifisches Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

3.10.3.1 Therapiekonzept

Die adjuvante Gruppe hatte gegenüber der definitiven Gruppe mit 62,5% zu 36,6% eine signifikant bessere 5-Jahres-Rate hinsichtlich des Progressionsfreien Überlebens (p<0,001). Innerhalb dieser Gruppen konnte lediglich zwischen RCT und RT+Cet in definitiver Behandlungssituation ein signifikanter Unterschied zugunsten der RCT-Gruppe erkannt werden (siehe Tabelle 52).

Die definitive RCT wies im Vergleich zur adjuvanten Gruppe (RT+RCT) ein signifikant schlechteres Progressionsfreies Überleben auf (p=0,008).

Therapiekonzept	Patienten n	5-Jahres-PFS (%)	p
adjuvante RT	64	*63,9*	0,671
adjuvante RCT	52	*60,8*	
definitive RT	27	*33,2 (4-Jahres-ÜR)*	RT/RCT: 0,061 RT/RT+Cet: 0,864 **RCT/RT+Cet: 0,042**
definitive RCT	49	*45*	
definitive RT+Cet	31	*34,2*	

Tabelle 52: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit des Therapiekonzeptes. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.3.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie

Für das Progressionsfreie Überleben konnte beobachtet werden, dass die Patienten mit vorliegendem Risikofaktor stets schlechtere Überlebensraten nach fünf Jahren aufwiesen, jedoch waren diese Ergebnisse nur für die Parameter lymphatische Invasion, extrakapsuläres Wachstum und die Anzahl der positiven Lymphknoten von Signifikanz (siehe Tabelle 53). Dabei zeigte sich bei Letzterem ein signifikanter Unterschied zwischen LK 1 und LK >3 (p=0,027).
Das Progressionsfreie Überleben bei Vorliegen eines Risikofaktors in Abhängigkeit einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie unterschied sich nicht signifikant.

Status		Patienten n	5-Jahres-PFS (%)	p
L	0	73	*70,4*	**0,002**
	1	29	*27,4*	
V	0	95	*60,4*	0,614
	1	7	*44,4*	
R	0	104	*66,5*	0,119
	1	11	*32,7*	
Pn	0	28	*67,8*	0,113
	1	20	*49,9*	
ECE	negativ	26	*74,6*	**0,041**
	positiv	28	*41,6*	
pos. LK	0	39	*64,4*	-
	1	27	*78,3*	
	2	15	*57,1*	
	3	5	*60*	
	>3	22	*47,1*	

Tabelle 53: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.3.3 p16-Status

Die p16-positiven Patienten wiesen ein signifikant besseres Progressionsfreies Überleben gegenüber den p16-negativen auf. In der p16-positiven als auch in der -negativen Gruppe war ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des PFS für die adjuvante Gruppe im Vergleich zur definitiven zu sehen.

Die Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben im Oropharynx zugunsten der p16-positiven Gruppe. In der Mundhöhle konnte ein solcher Vorteil nicht beschrieben werden.

Der Vergleich in Abhängigkeit vom Raucherstatus zeigte für Nichtraucher einen signifikanten Vorteil für p16-positive Patienten gegenüber den p16-negativen. Bei Rauchern ergab sich hingegen keine Wirkung auf das Progressionsfreie Überleben durch den p16-Status (siehe Tabelle 54).

Status		Patienten n	5-Jahres-PFS (%)	p
p16+		51	*68,5*	**0,001**
p16-		69	*34,2*	
p16+	adjuvant	25	*90,7*	**0,002**
	definitiv	26	*44,7*	
p16-	adjuvant	34	*46,7*	**0,001**
	definitiv	35	*20,7*	
Mundhöhle	p16+	6	*55,6 (4-Jahres-PFS)*	0,462
	p16-	25	*42,4*	
Oropharynx	p16+	44	*71,6*	**0,012**
	p16-	39	*38,2*	
Nichtraucher	p16+	22	*92,9*	**<0,001**
	p16-	8	*50*	
Raucher	p16+	29	*50,6*	0,336
	p16-	61	*32,7*	

Tabelle 54: 5-Jahres-Überlebensraten (Progressionsfreies Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.4 Rezidive

3.10.4.1 Therapiekonzept

Von 223 Patienten hatten bis zum Stichtag 10,8% (n=24) der Patienten ein Lokalrezidiv entwickelt, bei 13% (n=29) war ein regionäres Rezidiv verzeichnet worden. In der adjuvanten Gruppe wurden jeweils acht Lokal- und regionäre Rezidive dokumentiert. Für die definitive Gruppe wurden 16 Lokal- und 21 regionäre Rezidive dokumentiert. Für die adjuvante Therapiegruppe ergaben sich 5-Jahres-Raten für das Lokal- und Regionärrezidivfreie Überleben

von 92,1% bzw. 91,8%. In der definitiven Therapiegruppe zeigten sich entsprechende Raten von 76,9% bzw. 73,8%. Damit wies die adjuvante gegenüber der definitiven Gruppe einen signifikanten Vorteil sowohl in der lokalen als auch in der regionären Kontrolle auf (p=0,010 (Lokalrezidiv); p=0,001 (regionäres Rezidiv)). Innerhalb der Therapiegruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 55).

Das Lokal- bzw. Regionärrezidivfreie Überleben zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der definitiven RCT und der adjuvanten Therapiegruppe (RT+RCT) (Lokalrezidiv: p=0,010; regionäres Rezidiv: p=0,046).

Therapiekonzept	Patienten n	5-Jahres-ÜR (%) Lok	p Lok	5-Jahres-ÜR (%) Reg	p Reg
adjuvante RT	64	*91,3*	0,683	*90,5*	0,647
adjuvante RCT	52	*93,4*		*93,4*	
definitive RT	27	*81,6 (4-Jahres-ÜR)*	RT/RCT: 0,954 RT/RT+Cet: 0,993 RCT/RT+Cet: 0,865	*59,5 (4-Jahres-ÜR)*	RT/RCT: 0,167 RT/RT+Cet: 0,885 RCT/RT+Cet: 0,240
definitive RCT	49	*75,9*		*81,1*	
definitive RT+Cet	31	*78*		*69,6*	

Tabelle 55: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit der Therapiekonzepte

3.10.4.2 Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie

Die Untersuchung der Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie zeigte nur für die perineurale Infiltration und die Anzahl positiver Lymphknoten einen signifikanten Einfluss auf das Lokal- bzw. Regionärrezidivfreie Überleben (siehe Tabelle 56). LK >3 zeichnete sich durch eine signifikant schlechtere Regionärrezidivfreie Überlebensrate gegenüber LK 0 bzw. LK 1 aus (p=0,033 bzw. p=0,031).

Bei Vorliegen eines Risikofaktors konnte kein signifikanter Unterschied zwischen RT und RCT beschrieben werden.

Status		Patienten n	5-Jahres-ÜR (%) Lok	p Lok	5-Jahres-ÜR (%) Reg	p Reg
L	0	73	*92,6*	0,457	*93,9*	0,311
	1	29	*85,1*		*85*	
V	0	95	*92,7*	0,058	*92,4*	0,423
	1	7	*71,4*		*85,7*	
R	0	104	*92,1*	0,779	*91,8*	0,931
	1	11	*90,9*		*92,3*	
Pn	0	28	*100*	**0,030**	*100*	0,237
	1	20	*82,2*		*95*	
ECE	neg.	26	*96,2*	0,433	*96,2*	0,269
	pos.	28	*88,5*		*85,3*	
pos. LK	0	39	*94,3*	-	*96,6*	-
	1	27	*100*		*100*	
	2	15	*84,4*		*84,4*	
	3	5	*100*		*100*	
	>3	22	*85,9*		*80,5*	

Tabelle 56: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.4.3 p16-Status

In der p16-negativen Gruppe zeigten sich jeweils neun Lokal- und regionäre Rezidive. In der p16-positiven Gruppe konnten vier Lokal- und sieben regionäre Rezidive verzeichnet werden. Der p16-Status zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivfreie Überleben (sowohl lokal als auch regionär). In der p16-positiven Gruppe zeigte sich in Abhängigkeit der Therapiesituation kein signifikanter Unterschied für das Lokalrezidivfreie Überleben, jedoch war ein signifikant schlechteres Regionärrezidivfreies Überleben für die definitive Gruppe gegenüber der adjuvanten zu verzeichnen. In der p16-negativen Subgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied auf die untersuchten rezidivfreien Überlebensraten.

In den Subgruppen-Analysen nach Tumorlokalisation und Raucherstatus konnten keine signifikanten Unterschiede sowohl bezüglich des Lokal- als auch des Regionärrezidivfreien Überlebens verzeichnet werden (siehe Tabelle 57).

Status		Patienten n	5-Jahres-ÜR (%) Lok	p Lok	5-Jahres-ÜR (%) Reg	p Reg
p16+		51	*91,4*	0,189	*85,1*	0,741
p16-		69	*79,8*		*82,9*	
p16+	adjuvant	25	*96*	0,300	*96*	**0,044**
	definitiv	26	*86,5*		*73,8*	
p16-	adjuvant	34	*85,6*	0,261	*88,3*	0,084
	definitiv	35	*71*		*75,2*	
Mundhöhle	p16+	6	*83,3 (4-Jahres-ÜR)*	0,840	*83,3 (4-Jahres-ÜR)*	0,530
	p16-	25	*70,3*		*88,9*	
Oropharynx	p16+	44	*92,4*	0,405	*87,6*	0,397
	p16-	39	*86,4*		*81*	
Nichtraucher	p16+	22	*100*	0,061	*100*	0,061
	p16-	8	*83,3*		*83,3*	
Raucher	p16+	29	*84,2*	0,908	*72,7*	0,332
	p16-	61	*79,2*		*82,8*	

Tabelle 57: 5-Jahres-Überlebensraten (Lokal- (Lok) bzw. Regionärrezidivfreie (Reg) Überleben) in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.5 Fernmetastasen

3.10.5.1 Lokalisation der Fernmetastasierung

Bei vier Patienten konnte nicht sicher zugeordnet werden, ob es sich um eine Fernmetastase oder ein metachrones Zweit- oder Drittkarzinom handelte und weitere fünf Patienten stellten sich nicht in der Nachsorge vor. So ergaben sich 14,5% (n=31/214) der Patienten, die eine Fernmetastasierung entwickelten. Davon waren jedoch zwei Metastasen aufgrund eines anderen Primums entstanden und in einem Fall war das Primum unklar. So ergab sich für die restlichen 28 Patienten eine Fernmetastasierungsrate von 13,3% (n=28/211), dessen Ursprung einem Tumor der Mundhöhle bzw. des Oropharynx zugeordnet werden konnte. In 57,1% (n=16/28) der Fälle war die primäre Lokalisation die Lunge, bei drei Patienten die Haut und jeweils einmal die Nebenniere, Knochen, Magen und Pleura. Für fünf Patienten konnte für die erste Lokalisation kein einzelnes Organ angegeben werden, da zeitgleich multiple Fernmetastasen diagnostiziert wurden.

Acht Patienten entwickelten eine zweite Filialisierung. Davon waren Knochen (n=3/8), Leber (n=2/8), Lunge (n=2/8) und Pleura (n=1/8) betroffen.

Drei Patienten entwickelten eine Fernmetastasierung in einem dritten Organ. Davon waren jeweils einmal das Jejunum, Knochen und die Leber Orte der Filialisierung. Bei weiteren drei Patienten wurden mehr als drei Lokalisationen der Fernmetastasierung beobachtet.

3.10.5.2 Fernmetastasenfreies Überleben (DMS)

Therapiekonzept

Für die adjuvante Therapiegruppe zeigte sich ein 5-Jahres-DMS von 83,6%. Für die definitive Gruppe ergab sich eine Rate von 85,7% (p=0,961). Das Therapiekonzept hatte somit keinen entscheidenden Einfluss auf die Fernmetastasen-Kontrolle (siehe Tabelle 58).
Das DMS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der definitiven RCT und der adjuvanten Therapiegruppe (RT+RCT) (p=0,989).

Therapiekonzept	Patienten n	5-Jahres-DMS (%)	p
adjuvante RT	64	*89,9*	0,051
adjuvante RCT	52	*76,3*	
definitive RT	27	*90,5 (4-Jahres-DMS)*	RT/RCT: 0,811 RT/RT+Cet: 0,609 RCT/RT+Cet: 0,733
definitive RCT	49	*85,6*	
definitive RT+Cet	31	*82,3*	

Tabelle 58: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit der Therapiekonzepte

Risikofaktoren nach adjuvanter Therapie

Bis auf die vaskuläre Invasion ließen alle Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Fernmetastasenfreie Überleben erkennen (siehe Tabelle 59). Dabei wiesen kein bzw. ein befallener Lymphknoten eine jeweils bessere Überlebensrate auf als zwei oder mehr als drei Lymphknotenmetastasen (0/2: p=0,039; 0/>3: p=0,007; 1/2: 0,044; 1/>3: p=0,008).
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen RT und RCT bei Vorliegen des jeweiligen Risikofaktors.

Status		Patienten n	5-Jahres-DMS (%)	p
L	0	73	*90,1*	**<0,001**
	1	29	*57,7*	
V	0	95	*82,2*	0,995
	1	7	*83,3*	
R	0	104	*86,1*	**0,035**
	1	11	*60,6*	
Pn	0	28	*92*	**0,047**
	1	20	*62,6*	
ECE	negativ	26	*96,2*	**0,011**
	positiv	28	*62,5*	
pos. LK	0	39	*90*	-
	1	27	*95,2*	
	2	15	*67,7*	
	3	5	*100*	
	>3	22	*62,2*	

Tabelle 59: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit von Risikofaktoren. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

p16-Status

Der p16-Status hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Fernmetastasenfreie Überleben. Auch in der p16-positiven und -negativen Subgruppe konnte jeweils kein signifikanter Unterschied im DMS zwischen der adjuvanten und definitiven Therapie beobachtet werden.

Ebenso zeigte sich der Subgruppen-Vergleich in Abhängigkeit der Tumorlokalisation ohne signifikante Wichtung.

Die Subgruppen-Analyse nach Raucherstatus zeigte einen signifikanten Vorteil für p16-positive Nichtraucher gegenüber den p16-negativen Nichtrauchern. In der Gruppe der Raucher konnte der p16-Status keinen signifikanten Einfluss auf das Fernmetastasenfreie Überleben nehmen (siehe Tabelle 60).

Status		Patienten n	5-Jahres-DMS (%)	p
p16+		51	*88,3*	0,359
p16-		69	*82,6*	
p16+	adjuvant	25	*90,4*	0,589
	definitiv	26	*86,7*	
p16-	adjuvant	34	*82,1*	0,794
	definitiv	35	*84,0*	
Mundhöhle	p16+	6	*41,7 (4-Jahres-DMS)*	0,524
	p16-	25	*75,6*	
Oropharynx	p16+	44	*95*	0,223
	p16-	39	*86,3*	
Nichtraucher	p16+	22	*100*	**0,006**
	p16-	8	*66,7*	
Raucher	p16+	29	*76,6*	0,588
	p16-	61	*84,3*	

Tabelle 60: 5-Jahres-DMS in Abhängigkeit des p16-Status, Therapiestrategie, Tumorlokalisation (6 Patienten aufgrund MEK fehlend) und Raucherstatus. Fett markierte Werte unterschieden sich signifikant (p<0,05)

3.10.6 Sekundär-/Tertiärtumoren

In acht Fällen (n=8/221; 3,6%) waren Zweittumoren synchron zum Indextumor aufgetreten. Davon waren fünf in der Kopf-Hals-Region anzutreffen. In einem Fall entwickelte sich nach einem synchronen Zweitkarzinom noch ein tertiäres. Alle synchronen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs wurden aufgrund ihres frühen Stadiums ausschließlich operativ versorgt.

Sekundärtumoren, welche nach Abschluss der strahlentherapeutischen Behandlung auftraten, konnten in 23 Fällen beobachtet werden. In drei Fällen war eine Unterscheidung zwischen einer Metastasierung oder eines metachronen Zweittumors nicht möglich. Zwei Patienten stellten sich nicht in der Nachsorge vor. So ergab sich eine Rate von 10,7% (n=23/218) der Sekundärtumoren,

die nach Abschluss der Therapie auftraten. Die Lokalisationen von Sekundärtumoren nach Therapieende waren Prostata (n= 4), Mundhöhle, Lunge, Ösophagus (n= jeweils 3) sowie Niere und hämatologische Manifestationen (n= jeweils 2). Zu 21,7% (n=5/23) waren die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert.

Bei zwei Patienten entwickelte sich außerdem ein Drittkarzinom, jeweils im Ösophagus und Hypopharynx. In einem weiteren Fall war nicht sicher zu bestimmen, ob es sich um einen Tertiärtumor oder um eine Metastase handelte.

47,8% (n=11/23) der Patienten erhielten aufgrund ihres Zweitkarzinoms eine Radiotherapie. Bei einem der 23 Patienten war nicht zu eruieren, welche Behandlung er erhielt.

Es zeigte sich eine signifikante Häufung von Zweitkarzinomen nach Abschluss der Radiotherapie in der adjuvanten (n=18/23) gegenüber der definitiven (n=5/23) Gruppe (p=0,007). Es zeigte sich zudem eine signifikante Verteilung, wenn ausschließlich die Sekundärtumoren des Kopf-Hals-Bereiches (n=5) inkludiert wurden (p=0,025). Alle fünf Karzinome traten nach adjuvanter Therapie auf.

Die Vergleiche in Abhängigkeit einer zusätzlichen Chemotherapie oder des p16-Status zeigten kein signifikant differentes Auftreten von Sekundärtumoren.

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

In dieser Arbeit bestätigte sich die in der Literatur angegebene Verteilung von Männern und Frauen mit der Diagnose Mundhöhlen- bzw. Oropharynx-Karzinom. Die Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs belief sich auf 77,1% (n=172/223) männlichen zu 22,9% (n=51/223) weiblichen Patienten. Bundesweit sah man mit 69,5% (n=19340/27830) zu 30,5% (n=8490/27830) mehr männliche Patienten mit einer Neuerkrankung (für die Jahre 2015 und 2016), allerdings war im Vergleich zu dem vorliegenden Kollektiv eine höhere Rate an Patientinnen zu verzeichnen [1]. Hierbei sei jedoch erwähnt, dass die bundesweiten Daten alle Pharynxkarzinome (inklusive Naso- und Hypopharynx) sowie Speicheldrüsenkrebs berücksichtigten (ICD-10: C00-C14). Außerdem bildete die vorliegende Arbeit nicht alle Neuerkrankungen ab, sondern konzentrierte sich vorwiegend auf fortgeschrittene Tumoren, bei denen eine Bestrahlung indiziert war. Die höhere Rate an männlichen Patienten im Studienkollektiv dürfte demnach auch damit zusammenhängen, dass die Tumoren bei Frauen häufiger in einem früheren Stadium erkannt werden als bei Männern [1]. Es unterschieden sich die medianen Erkrankungsalter zwischen Männern und Frauen deutschlandweit um vier bzw. drei Jahre (2015: 62 bzw. 66; 2016: 63 bzw. 66) [1]. In dieser Studie lagen die medianen Erkrankungsalter bei 59 und 62 Jahren für Männer bzw. Frauen.

Vergleicht man die Altersmediane zusätzlich in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation, sind Parallelen zu den deutschlandweiten Daten festzustellen. So erkrankten Frauen mit einem Mundhöhlenkarzinom im Median mit 69 Jahren und mit einem Oropharynxkarzinom mit 62 Jahren [81]. Ähnliche Unterschiede konnten auch in der eigenen Untersuchung festgestellt werden. Frauen mit einem Mundhöhlenkarzinom erkrankten später (Median: 68 Jahre) als solche mit einem Oropharynxkarzinom (Median: 60 Jahre). Bei den Männern war die Diskrepanz zwischen den Tumorlokalisationen nicht so deutlich. Diejenigen mit einem Mundhöhlenkarzinom erkrankten im Median mit 63 Jahren und mit einem Oropharynxkarzinom mit 62 Jahren [81]. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit betrug der Unterschied der Altersmediane ebenfalls nur ein Jahr (60 vs. 59 Jahre). Es fiel auf, dass die Altersmediane in der eigenen Studie niedriger waren als die Vergleichsstudie. Dies mag daran liegen, dass das analysierte Kollektiv nur aus Patienten mit einer radiotherapeutisch-basierten Behandlung bestand und ältere Patienten sich häufiger gegen eine solch intensive Therapie entschieden haben könnten.

Die Krebsdaten für Mund- und Rachenkrebs (inklusive Naso- und Hypopharynx sowie Speicheldrüse; ICD-10: C00-C14) aus Mecklenburg-Vorpommern für die Jahre 2014-2015

zeigten eine mittlere Verteilung der Neuerkrankungen von 21,3% (n=85,5/403) Frauen zu 78,7% (n=317,5/403) Männer [82]. Unter Berücksichtigung der Unterschiede der zu vergleichenden Tumorentitäten und des Beobachtungszeitraums zeigte sich eine ähnliche Rate wie im eigenen Kollektiv. Das mediane Erkrankungsalter für Männer lag, den eigenen Daten anlehnend, bei 59 Jahren, für Frauen in Mecklenburg-Vorpommern zeigte sich jedoch ein Alter von 66 Jahren [82], welches damit im bundesweiten Trend lag [1]. Eine Ursache kann darin liegen, dass sich mit höherem Alter häufiger gegen eine strahlentherapeutische Behandlung entschieden werden könnte und dies entsprechend in der Gruppe der Patientinnen (statistisch höheres Alter als Männer) ins Gewicht fiel.

4.2 Risikofaktoren

4.2.1 Rauchen und Alkohol

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren sind der Konsum von Nikotin und Alkohol [83,84]. So konnte auch in dieser Untersuchung für den überwiegenden Teil der Patienten ein Konsum von mindestens einer dieser Substanzen festgestellt werden. Lediglich 17,4% (n=38/218) der Patienten gaben an, weder Nikotin noch Alkohol zu konsumieren oder vor Diagnosestellung abhängig gewesen zu sein. Die Hälfte aller Patienten (49,5%) gab sowohl für Nikotin als auch für Alkohol eine Abhängigkeit an. Dies spiegelt die gravierende Rolle dieser Risikofaktoren bei der Entstehung der untersuchten Tumorentitäten wider, zumal für den gemeinsamen Abusus ein mehr als multiplikativer Effekt auf das Krebsrisiko beschrieben wurde [85].

4.2.2 p16/HPV

Das Hauptziel dieser Arbeit war der Vergleich der onkologischen Endpunkte in Abhängigkeit vom HPV-Status. Für die Hälfte des Kollektivs (n=120/223 Patienten) war ein entsprechender Status dokumentiert worden. Dabei zeigte sich in 57,5% der Fälle ein negativer Status, in 42,5% ein positiver. Erwartungsgemäß wurden die meisten HPV-Diagnostiken für Tumoren des Oropharynx angemeldet. So stammten 69,2% (n=83/120) der p16-Nachweise aus dieser Lokalisation, 25,8% (n=31/120) aus der Mundhöhle und 5% (n=6/120) aus den Mehretagenkarzinomen. Dabei erwiesen sich die Karzinome des Oropharynx häufiger als positiv (53%; n=44/83), während diese der Mundhöhle mehr negative Status aufwiesen (80,6%; n=25/31), ebenso die Mehretagenkarzinome (83,3%; n=5/6).

Eine Metaanalyse von Ragin und Taioli et al. gab eine HPV-Prävalenz von 40% für die Oropharynxkarzinome an, im ganzen Kopf-Hals-Bereich lag der Wert bei 28% [86]. Damit ergab das eigene Kollektiv eine etwas höhere HPV-Rate im Oropharynx, in der Mundhöhle lag der Wert

aber unter 28%. Ein Grund für die höhere Rate an HPV-positiven Oropharynxkarzinomen im vorliegenden Kollektiv könnte darin liegen, dass diese mehr fortgeschrittene Nodal-Status (N2) aufwiesen sowie eher schlechter differenziert (G3) waren als die negativen Karzinome und aufgrund dieser Risikofaktoren bestrahlt wurden. Weiterhin kann der Vergleich nur grob vorgenommen werden, da die eigenen Gewebe nur auf den p16-Status untersucht wurden, die Metaanalyse allerdings auch andere Nachweismethoden einschloss [86]. Außerdem kann die Prävalenz deutliche regionale Unterschiede aufweisen [87,88]. Eine Studie, die dänische und deutsche Patienten mit Oropharynx-Karzinomen einschloss, ergab für das dänische Kollektiv eine HPV-Rate von 56,9% und bot damit eine ähnliche wie die eigens berechnete von 53%. In der Vergleichsstudie wurden Tumoren allerdings nur als HPV-positiv gewertet, wenn sowohl p16 als auch HPV-DNA nachgewiesen werden konnte [89]. Wie bereits erwähnt, ist der kombinierte Nachweis von p16 und HPV-DNA der alleinigen Detektion von p16, gerade im Hinblick auf die Spezifität, überlegen (94% bzw. 82%) [53]. Es ist daher davon auszugehen, dass die vorliegende Studie eine höhere Rate an falsch-positiven Ergebnissen aufzeigte als die Studie von Grønhøj et al. [89].

Differenziert nach Lokalisation zeigten sich im Oropharynx Unterschiede zwischen p16-negativen und -positiven Karzinomen. So hatten die p16-negativen Patienten häufiger einen schlechteren Allgemeinzustand und eine positive Raucher- und Alkoholanamnese. Dies beobachteten auch andere Autoren [90,91]. Das Alter unterschied sich nicht signifikant, allerdings waren die untersuchten Patienten mit positivem p16-Status im Mittel tendenziell älter (p16-neg.: 58,3 Jahre bzw. p16-pos.: 62,1 Jahre). Dahingehend unterschied sich das analysierte Kollektiv von den meisten anderen Studien, die HPV-positive Tumoren mit jüngeren Patienten assoziieren [90,92–94]. Weiterhin unterschied sich das Studienkollektiv dahingehend, dass kein statistischer Zusammenhang zwischen positivem p16-Status und männlichen Patienten belegt werden konnte, wie es in anderen Studien beschrieben wurde [90,93–95]. Womöglich kam es zu diesen Unterschieden durch das selektierte Kollektiv lokal fortgeschrittener Tumoren. Eventuell wurden die p16-positiven Tumoren in früheren Stadien erkannt und eine adjuvante Bestrahlung war somit nicht notwendig. Insgesamt ist eine genaue Ursache für dieses Ergebnis der vorliegenden Studie jedoch nicht auszumachen. Weitere Studien beschrieben einen höheren Differenzierungsgrad und einen fortgeschrittenen Nodalstatus für HPV-positive Oropharynxkarzinome gegenüber HPV-negativen Oropharynxkarzinomen [90–92,94]. Im gesamten vorliegenden Patientenkollektiv konnte für p16-positive Tumoren signifikant häufiger ein Differenzierungsgrad G3 und ein N2-Status gesehen werden, während p16-negative Tumoren vermehrt einen Differenzierungsgrad G2 und

einen N0-Status aufwiesen. In der Subgruppe der Oropharynxkarzinome war eine ähnliche Verteilung zu erkennen, jedoch ohne Signifikanz.
Für die Karzinome der Mundhöhle ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Nikotin- und Alkoholkonsums, des Allgemeinzustands und der Tumorparameter (T, N, UICC, G) in Abhängigkeit des p16-Status. Allerdings waren die zu vergleichenden Gruppen sehr klein (n= 25 p16-neg.; n=6 p16-pos.). Auch andere Studien sahen keine Unterschiede in den untersuchten Charakteristika [92,96,97].

Ang et al. beschrieben bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen einen Anteil von ca. 32-64% mit den zusätzlichen Noxen Nikotin oder Alkohol [30]. Wie in der erwähnten Studie zeigte sich im eigenen Kollektiv, dass Patienten mit einem HPV-positiven Oropharynxkarzinom häufiger nicht alkoholabhängig und Nichtraucher waren als die HPV-negativen [30]. Rauchen und ein positiver HPV-Status sind unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Oropharynxkarzinoms. Das Risiko wird nicht durch den jeweils anderen Faktor potenziert [98].

4.3 Toxizitäten

4.3.1 Akute Toxizitäten

4.3.1.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Die Patienten in adjuvanter Situation wurden im eigenen Kollektiv ausschließlich konventionell fraktioniert bestrahlt, während die definitiven Therapiekonzepte (bis auf drei Ausnahmen) auf einer alternativen Fraktionierung beruhten. Die Wahl für alternativ fraktionierte Konzepte in definitiver Situation lag an besseren Behandlungsergebnissen gegenüber der konventionellen Fraktionierung [61–64]. Allerdings wurde auch ein Anstieg an Akuttoxizitäten für alternative Bestrahlungskonzepte im Vergleich mit der konventionellen Bestrahlung beschrieben [61–64,99,100]. So kann ein Großteil der unterschiedlich aufgetretenen Akuttoxizitäten zwischen adjuvanter und definitiver Radiotherapie mit der Wahl des jeweiligen Bestrahlungskonzepts erklärt werden. Es muss auch berücksichtigt werden, dass sich die Patientenkollektive der beiden zu vergleichenden Therapiegruppen in Bezug auf die Patienten- und Tumorcharakteristika deutlich unterschieden. So tranken Patienten der definitiven Gruppe mehr Alkohol und die Tumoren waren deutlich fortgeschrittener (höhere T-, N-Status sowie UICC-Stadien, öfter Mehretagenkarzinome). Die Patienten in postoperativer Situation erhielten häufiger eine alleinige Radiotherapie im Vergleich zur definitiven Gruppe. Außerdem waren die Tumoren in der definitiven Situation noch in situ, weshalb eine höhere Gesamtdosis appliziert wurde, welche im Mittel bei 69,6 Gy lag (adjuvant: 64,0 Gy). Die fortgeschrittenen Tumoren der definitiven Gruppe hatten zudem zur Folge, dass

größere Zielvolumina und Bestrahlungsfelder appliziert werden mussten. Welchen Einfluss eine Operation vor Radiotherapie auf das Eintreten von akuten Nebenwirkungen hat, lässt sich daher aus der vorliegenden Studie nicht ableiten.

Eine der wichtigsten Akuttoxizitäten ist die Mukositis, welche stark limitierend auf die Eskalation einer Bestrahlungs- bzw. Chemotherapie wirken kann [101–103]. Es besteht eine Gratwanderung zwischen intensiverer Therapiekonzepte und dem einhergehend erhöhten Risiko eine schwere Mukositis zu entwickeln, die im schlimmsten Falle zu einer Unterbrechung der Strahlentherapie oder sogar zum Abbruch derselben führen könnte [102]. Eine Studie von Bese et al. zeigte, dass besonders bei Kopf-Hals-Tumoren eine Unterbrechung der Strahlentherapie zu einer Verschlechterung des Outcomes führen kann [104]. Zudem kann die therapieassoziierte Mukositis mit Infektionen oder Schmerzen einhergehen [102]. Supportive Maßnahmen im Sinne einer analgetischen Therapie und einer künstlichen enteralen oder parenteralen Ernährungstherapie können jedoch zu einer besseren Verträglichkeit führen, so dass eine Eskalation der Radio(chemo)therapie möglich ist [101]. Hinsichtlich der akuten radiogenen Mukositis zeigte sich in der eigenen Studie ein signifikant häufigeres Auftreten von schwergradigen Ausprägungen in der definitiven Situation (76,4% vs. 35,7%). Die allgemeine Rate an Mukositiden (Grad >0) unterschied sich nicht signifikant. Dies deckte sich mit der Studie von Szeszko et al., in der die schwergradig ausgeprägte Mukositis signifikant häufiger bei definitiver Bestrahlung im Vergleich zur adjuvanten Bestrahlung auftrat (57% vs. 29%). Die Studie integrierte jedoch alle Tumoren aus dem Kopf-Hals-Bereich, insbesondere Larynxkarzinome, welche die niedrigsten Raten an Mukositiden aufwiesen [105]. Adelstein et al. beschrieben Raten von 52% für definitive RT bzw. von 89% für definitive RCT für fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren [106]. Somit waren die Raten an schwergradigen Mukositiden ähnlich im Vergleich mit anderen Studien.

In der vorliegenden Studie konnte eine Häufung von schwergradigen Dermatitiden in der definitiven Gruppe gegenüber der adjuvanten beobachtet werden (22,6% vs. 6%). Aufgrund der fortgeschrittenen Tumoren der definitiven Behandlungsgruppe wurde eine großflächigere Bestrahlung der Haut vorgenommen und höhere Dosen appliziert. Außerdem bekamen 29,8% der Patienten der definitiven Gruppe eine Radiotherapie mit simultaner Verabreichung von Cetuximab, was mit verstärkten Hautirritationen einhergehen kann [107–109]. Abgesehen von den Behandlungen mit Cetuximab wurden in der definitiven Situation mehr Radiochemotherapien eingesetzt, die zu einer Radiosensibilisierung beitrugen. Eine Studie, die unterschiedliche Chemotherapie-Konzepte in adjuvanter und definitiver Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersuchte, wies für alleinige Cisplatin-Schemata eine Rate von 21% bzw.

23% schwerer Dermatitiden auf (für zwei Kurse Cisplatin 20 mg/m^2 fünfmal pro Woche bzw. drei Kurse Cisplatin 100 mg/m^2 einmal wöchentlich) [110]. Die Raten waren daher sehr ähnlich zu jener im definitiven Kollektiv der vorliegenden Studie. Letztere beinhaltete zwar auch Patienten ohne Chemotherapie, jedoch waren auch Therapien mit Cetuximab vertreten.

Es konnte beobachtet werden, dass eine signifikante Häufung schwergradiger Leukozytopenien in der definitiven Behandlungsgruppe auftrat. Die Gründe hierfür können unter anderem in den unterschiedlichen Patientengruppen gesehen werden. So wurden die adjuvanten Patienten signifikant häufiger mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt und somit auf eine Chemotherapie verzichtet. Außerdem konsumierten die Patienten der definitiven Therapiegruppe signifikant mehr Alkohol, was die höhere Rate an Leukozytopenien ebenfalls erklären könnte [111,112].

Bezüglich des gehäuften Auftretens einer Anämie (Grad >0 und >II) in der definitiven Gruppe kann eine Erklärung darin liegen, dass signifikant häufiger eine simultane Chemotherapie appliziert wurde. Ein weiterer Grund könnte sein, dass diese Patientengruppe mehr UICC-IV-Stadien aufwies und diese mit niedrigeren Hämoglobin-Leveln einhergingen [113]. Außerdem dürfte auch hier der Einfluss der höheren Rate an Alkoholabhängigen eine Rolle gespielt haben [112].

Es konnte in dieser Studie ein vermehrtes Auftreten von Infektionen sowohl Grad >0 als auch schwere Ausprägungen (Grad >II) in der definitiven Therapie gegenüber der adjuvanten gesehen werden. Diese resultierten sicherlich aus der öfter applizierten Chemotherapie und der einhergehenden Leukozytopenie sowie häufigeren Mukositiden und Dermatitiden in definitiver Situation.

Ein Gewichtsverlust (Grad >0) war signifikant häufiger in der definitiven Gruppe zu beobachten. Dies könnte sich wie bei den Infektionen auf die häufigere Applikation einer Chemotherapie zurückführen lassen.

4.3.1.2 Vergleich RT vs. RCT

Einige Studien verglichen die Therapiekonzepte alleinige Radiotherapie mit simultaner Radiochemotherapie. Diese Arbeiten untersuchten im Wesentlichen das Auftreten von schwergradigen Akuttoxizitäten in Abhängigkeit des gewählten Therapiekonzepts.

Die Studien von Cooper et al. und Bernier et al. verglichen die Radio- mit der Radiochemotherapie in der adjuvanten Situation. Die Studie von Cooper et al. zeigte für die RCT häufiger eine schwere Mukositis (mindestens Grad III) (18% bei RT bzw. 30% bei RCT) [114]. Die Studie von Bernier et al. wies in 41% der Fälle eine schwere Mukositis in der RCT-Gruppe und nur 21% in der RT-Gruppe auf [115]. Die eigene Studie bestätigte das häufigere Auftreten einer schweren Mukositis in der adjuvanten RCT-Gruppe (44,2%) gegenüber der adjuvanten RT-Gruppe (28,6%), allerdings ohne einen signifikanten Unterschied. Dabei gilt auch zu beachten, dass die Patienten der RCT-Gruppe in den erwähnten Studien drei Zyklen Cisplatin mit je 100 mg/m^2 im Abstand von drei Wochen erhielten, während die Patienten der vorliegenden Studie auch Cisplatin mono appliziert bekamen, jedoch in anderen Zeit- und Dosierungsplänen (20 mg/m^2; 25 mg/m^2 täglich in Behandlungswoche 1 und 5).
Eine Studie zur definitiven Therapie zeigte niedrigere Raten von schwergradigen Mukositiden in der RT-Gruppe (32,7% vs. 46% zusammen für beide RCT-Arme), jedoch ohne signifikanten Unterschied [106]. Im untersuchten Kollektiv sah man ebenfalls mehr schwergradige Mukositiden in der definitiven RCT-Gruppe gegenüber der definitiven RT-Gruppe (73,5% vs. 59,3%), allerdings ebenfalls ohne einen signifikanten Unterschied. Vorliegende Studie unterschied sich von Adelstein et al. hinsichtlich der Raten schwergradiger Ausprägungen aber auch in den Chemotherapie-Konzepten, da in definitiver Situation einmal wöchentlich Cisplatin 40 mg/m^2 appliziert wurde, während sich das Schema von Adelstein et al. auf 100 mg/m^2 alle drei Wochen belief. Eine Studie zeigte im Vergleich von der wöchentlichen Applikation von Cisplatin 40 mg/m^2 gegenüber der dreiwöchigen Applikation von 100 mg/m^2, dass die Gruppe der wöchentlichen Applikation signifikant häufiger eine schwergradige Mukositis entwickelte als die der dreiwöchigen Verabreichung [116]. Die Studie von Szeszko et al., welche adjuvante und definitive Konzepte inkludierte, zeigte ebenfalls ein häufigeres Auftreten von schwergradigen Mukositiden in der RCT-Gruppe als in der RT-Gruppe [105].

Eine weitere wichtige Toxizität stellt die Dysphagie dar, welche sich entscheidend auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann [117]. Vor allem Aspirationen und konsekutive Pneumonien oder ein Gewichtsverlust aufgrund mangelnder oraler Nahrungsaufnahme sind gefürchtete Folgen einer Dysphagie [118]. Sie hängt im Rahmen der Tumorerkrankung mit verschiedenen Faktoren zusammen. Dabei seien unter anderem große Tumoren (T3/T4), ein positiver Nodal-Status und eine akzelerierte Radiotherapie zu erwähnen [119]. Die Dysphagie wird besonders durch die Bestrahlung der Musculi pharyngeales constrictores und laryngealer Strukturen ((supra-)glottisch) geprägt, wie von Eisbruch et al. beschrieben wurde. Hierbei zeigte

eine gewebeschonende Bestrahlung mittels IMRT eine Verbesserung der Dysphagie-Raten bzw. -Schweregrade im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung [120].

In vorliegender Studie sah man zwischen adjuvanter RT und RCT eine signifikante Häufung ausgeprägter Dysphagien (Grad >II) in der RCT-Gruppe (16,5% bzw. 36,5%). Cooper et al. sahen schwergradige Dysphagien zu 25% in der RCT-Gruppe, 15% in der RT-Gruppe [114]. Bei der Betrachtung der Dysphagie sollte man bedenken, dass ein Teil der Dysphagie sicherlich auch durch eine Mukositis verursacht bzw. verstärkt wurde und daher eine zusätzliche Chemotherapie über das vermehrte Auftreten von Mukositiden und Ösophagitiden teilweise die erhöhte Rate an Dysphagien erklärte [119].

In definitiver Situation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen in Bezug auf die Dysphagie ausfindig gemacht werden, wenngleich sie relativ häufiger in der RCT-Gruppe auftrat als in der RT-Gruppe (32,7% vs. 18,5%). Die Vergleichsstudie von Adelstein et al. betrachteten die Mukositis und Dysphagie als eine Toxizität, sodass sich entsprechend der Mukositis kein signifikanter Unterschied herausstellte [106]. Eine prospektive Studie zur definitiven Therapie von Kopf-Hals-Tumoren konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit einer Chemotherapie erkennen [121].

Insgesamt konnte aber gezeigt werden, dass eine simultane Chemotherapie begleitend zu einer adjuvanten oder definitiven Radiotherapie einen Risikofaktor für eine schwergradige Ausprägung von Dysphagien darstellt [122,123].

Es konnte ein deutlicher Unterschied bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen (mindestens Grad III) in adjuvanter Situation gesehen werden, wobei die RCT-Gruppe öfter eine schwergradige Ausprägung entwickelte [114,124]. Auch in dieser Untersuchung konnten häufiger hämatologische Nebenwirkungen (>Grad 0) in der adjuvanten RCT-Gruppe im Vergleich zur RT-Gruppe gesehen werden. Hinsichtlich schwerer Ausprägungen der hämatologischen Parameter trat allerdings nur die Leukozytopenie signifikant häufiger in der RCT-Gruppe auf (0% bzw. 25,7%).

In der definitiven Situation sah man ebenfalls eine signifikante Häufung von schwergradigen Leukozytopenien in der RCT-Gruppe im Vergleich zur RT-Gruppe (34,7% vs. 0%). Sehr ähnliche Ergebnisse beobachteten Adelstein et al., bei denen 1% der Patienten in der RT-Gruppe eine Leukozytopenie Grad III-V entwickelten, gegenüber 36,5% in der RCT-Gruppe (zwei RCT-Arme zusammen betrachtet) [106]. Hinsichtlich der Anämie konnte dieselbe Studie auch ein signifikant vermehrtes Auftreten von schwergradigen Ausprägungen aufzeigen, was in vorliegender Studie nicht der Fall war (RT: 7,7% vs. RCT: 8,2%). Bezüglich der Thrombozytopenie sah man ebenfalls keinen signifikanten Unterschied schwergradiger Ausprägungen zwischen definitiver RT und

RCT. Dies bestätigte die Studie von Adelstein et al. [106]. Es zeigte sich aber in der eigenen Studie ein signifikanter Unterschied im generellen Auftreten (Grad >0) einer Thrombozytopenie zwischen RCT- und RT (55,1% vs. 15,4%).
Hinsichtlich der Infektionen konnten signifikant mehr Fälle in der adjuvanten RCT-Gruppe im Vergleich mit der jeweiligen RT-Gruppe beobachtet werden. Im definitiven Kollektiv war der prozentuale Anteil von Infektionen in der RCT-Gruppe ebenfalls höher als in der RT-Gruppe (93,2% vs. 79,2%), allerdings erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant. Insgesamt resultierte das häufigere Auftreten in der RCT-Gruppe sicherlich auch aus dem vermehrten Auftreten von Mukositiden und der Leukozytopenien.

In einer prospektiven Studie zur Untersuchung von Gewichtsverlust bei Radiotherapie unterschiedlicher Tumorentitäten konnten in der multivariaten Analyse Kopf-Hals-Tumoren und Chemotherapie als unabhängige signifikante Risikofaktoren identifiziert werden [125]. Insgesamt konnte in 65,7% der Fälle ein Gewichtsverlust von mindestens 5% des Ausgangsgewichts festgestellt werden. Auch in vorliegender Studie sah man einen häufigeren Gewichtsverlust (>5% des Ausgangsgewichts) in der adjuvanten und definitiven RCT- gegenüber der jeweiligen RT-Gruppe (adjuvant: 71,2% vs. 46,3%; definitiv: 91,8% vs. 48%). Die Studie von Cacicedo et al. stellte auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ausprägungsgrad von Mukositis und Gewichtsverlust her. Dies trug im Zusammenspiel mit einer ausgeprägten Dysphagie und folglich verminderter oraler Nahrungsaufnahme sicherlich auch zu einem Unterschied zwischen den Gruppen der eigenen Studie bei. Schwergradige Gewichtsverluste (>20% vom Ausgangsgewicht) wurden insgesamt selten beobachtet. Jedoch erhielten 79,8% aller Patienten im Vorfeld der Radiotherapie eine PEG, wodurch die benötigte Kalorien- und Nährstoffzufuhr gewährleistet werden konnte.

Da der Großteil der Patienten in der RCT-Gruppe mit cisplatinhaltigen Chemotherapien behandelt wurde, lässt sich das häufigere Verzeichnen von Transaminasen- und Kreatinin-Anstiegen in der RCT-Gruppe gut mit Studien zur cisplatinassoziierten Hepato- und Nephrotoxizität erklären [126–128]. In der definitiven Gruppe erwies sich der Unterschied zwischen RT und RCT als nicht signifikant, ein Trend in Richtung häufigerem Auftreten in der RCT-Gruppe war jedoch zu erkennen (Transaminasen: 53,1% vs. 28%; Kreatinin: 28,6% vs. 20%).

Dass sich die RT- und RCT-Gruppe im adjuvanten Kollektiv deutlicher bzw. häufiger signifikant unterschieden als in der definitiven Gruppe, könnte in der heterogeneren Verteilung der Charakteristika zum Nachteil der adjuvanten RCT gegenüber der adjuvanten RT liegen. So

wiesen Patienten der adjuvanten RCT einen fortgeschrittenen N-Status und ein höheres UICC-Stadium auf. Außerdem waren sie durch mehr histologische Risikofaktoren (L1, ECE+, LK+) geprägt. Zwar konnte in der definitiven Gruppe keine Aussage über die histologischen Parameter getroffen werden, jedoch unterschied sich hier die RCT-Gruppe nur hinsichtlich des N-Status zum Nachteil der RCT. Andererseits enthielt dieses Kollektiv auch Patienten in besserem Allgemeinzustand (KPS 90-100%). Weiterhin beruhten die definitiven Vergleiche auf kleineren Patientenzahlen (def. RT: n=27 vs. def. RCT: n=49; adj. RT: n=64 vs. adj. RCT: n=52).

4.3.1.3 Vergleich in Abhängigkeit des p16-Status

Eine Studie von Bonner et al. untersuchte bei Oropharynx-Patienten den Einfluss des p16-Status auf das Auftreten von Mukositis und Dysphagie. Dabei zeigte sich weder im Allgemeinen noch bei schweren Ausprägungen ein signifikanter Unterschied. Weiterhin konnte auch keine Divergenz in der Dauer und der Zeit bis zum Entwickeln der Akuttoxizität gesehen werden. Es fiel jedoch auf, dass die numerische Rate der beiden Nebenwirkungen (allgemein und schwergradig) in der p16-positiven Gruppe stets höher war als in der -negativen [100].

Auch Nguyen et al. untersuchten Mukositis und hämatologische Nebenwirkungen bei Oropharynx-Karzinomen. Sie sahen keinen Unterschied zwischen schwergradigen Ausprägungen von Akuttoxizitäten bei bekanntem p16-Status. Nguyen et al. leiteten daraus ab, dass man bei besseren Überlebensraten der p16-positiven Oropharynxkarzinome eine Deeskalation zugunsten milderer Toxizitäten anstreben sollte [68].

Eine retrospektive Studie von Tehrany et al. bei Kopf-Hals-Tumoren der Stadien II-IV und definitiver Therapie ließ eine Häufung schwerer Dysphagien bei p16-positiven gegenüber -negativen Patienten erkennen (23,6% vs. 7,6%). Außerdem wurden allgemein öfter schwere Ausprägungen in der p16-positiven Gruppe beobachtet (42,2% vs. 25,9%). Bei der Betrachtung von Mukositis und Dermatitis ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede [129].

Deutlicher fielen die Unterschiede zwischen p16-positiven und p16-negativen Patienten in der Studie von Becker-Schiebe et al. aus, in der fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren (vorrangig Hypo- und Oropharynx) definitiv bestrahlt wurden. Dabei wurden neben Dysphagie auch Mukositis und Dermatitis Grad >II vermehrt in der p16-positiven Gruppe verzeichnet (28% vs. 16% für Dysphagie; 62% vs. 44% für Mukositis; 47% vs. 26% für Dermatitis) [130].

Auch in der vorliegenden Studie konnte ein ähnlicher Trend für Dermatitis und Mukositis gesehen werden, allerdings ohne Signifikanz (Dermatitis: 8,8% bei HPV-neg., 17,6% bei HPV-pos.; Mukositis: 51,5% bei HPV-neg., 58,8% bei HPV-pos.). Hinsichtlich der schwergradigen Ausprägung der Dysphagie zeigten eher HPV-negative Tumoren ein (minimal) vermehrtes Auftreten (27,9% bei HPV-neg., 25,5% bei HPV-pos.).

Große Studien, die sich auf die Untersuchung von Toxizitäten in Abhängigkeit vom HPV-Status konzentrieren, sind rar. Dennoch scheint es einen Zusammenhang zwischen HPV-positiven Tumoren und einer verstärkten Akuttoxizität zu geben. Becker-Schiebe et al. sahen eine Erklärung in der Infektion mit HPV, welche in der Basalzellschicht der Epithelien die strahlenassoziierten Nebenwirkungen verstärken könnten [130]. Durch das bessere Ansprechen von HPV-positiven Tumoren auf eine Radiochemotherapie oder eine simultane Radiotherapie mit Cetuximab könnte die zugrundeliegende Radiosensibilisierung auch zu tendenziell mehr Akuttoxizitäten führen [131].

Im Vergleich der beiden Behandlungsstrategien im p16-positiven Kollektiv zeigte die definitive Therapiegruppe signifikante Nachteile hinsichtlich der Mukositis, Dermatitis und Infektion. Diese Unterschiede sah man bereits im allgemeinen Vergleich der adjuvanten und definitiven Therapiegruppen, sodass das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse nicht überraschte. Somit ließ sich aus den erhobenen Daten kein Rückschluss auf eine nebenwirkungsärmere Therapiestrategie bei p16-positiven Patienten ableiten.

4.3.2 Chronische Toxizitäten

Es konnte für die ersten zwei Jahre nach Abschluss der Behandlung eine Häufung der Dysphagie in der definitiven Therapiegruppe im Vergleich zu dem adjuvant therapierten Kollektiv verzeichnet werden. Mit der Zeit war ein Rückgang dieser Nebenwirkung zu erkennen, sodass sich die zwei Therapiegruppen mit der Zeit nicht mehr signifikant unterschieden. So konnte im ersten Jahr der Nachsorge das allgemeine Auftreten dieser Toxizität öfter bei definitiv therapierten Patienten beobachtet werden (70% vs. 46,4%). Im zweiten Jahr unterschieden sich die Therapiegruppen immer noch signifikant, die Raten waren aber rückläufig (55,9% vs. 31,6%). In den nachfolgenden Nachsorgen konnte kein signifikanter Unterschied im generellen Auftreten dieser Nebenwirkung (Grad >0) gesehen werden. Eine Studie beschrieb prognostische Parameter für das Entwickeln einer Dysphagie [132]. Unter anderem werden Oropharynxkarzinome, akzelerierte Bestrahlungskonzepte, eine zusätzliche Chemotherapie und große Tumoren (T3-T4) aufgezählt, die mit einer erhöhten Rate an Dysphagien einhergehen. All diese Parameter waren im untersuchten Kollektiv vermehrt in der definitiven Behandlungsgruppe zu finden. So könnte das Auftreten dieser Toxizität damit erklärt werden.

Wie beschrieben, trugen die alternativen Fraktionierungen der definitiven Behandlungsgruppe wahrscheinlich zu einem negativen Einfluss auf die akuten Toxizitäten bei, wie es auch in anderen Studien beschrieben wurde [61–63]. In der Hinsicht auf die chronischen Toxizitäten ließ sich ebenso wie die genannten Studien, abgesehen von der Dysphagie, kein signifikanter Unterschied

zwischen den untersuchten Therapiegruppen erkennen. Offensichtlich hatten die Fraktionierungen keinen signifikanten Einfluss auf die chronischen Nebenwirkungen.
Der signifikante Unterschied zwischen adjuvanter RT und RCT hinsichtlich des chronischen Lymphödems ab dem zweiten Jahr der Nachsorge (≥25 Monate) zeichnete sich in den Nachsorgeuntersuchungen zuvor nicht ab und lässt keine unmittelbare Ursache erkennen. Es ist hier eher davon auszugehen, dass sich die Signifikanz aufgrund der kritisch zu bewertenden Daten der chronischen Nebenwirkungen herausstellte und somit als falsch positiv gewertet werden muss.
In der Betrachtung der chronischen Toxizitäten unterschieden sich die Gruppen der Radio- und Radiochemotherapie sowohl in adjuvanter als auch definitiver Konzepte nicht mehr signifikant voneinander. Zeigte der Vergleich dieser beiden Therapieschemata einen deutlich ungünstigen Einfluss der zusätzlichen Chemotherapie auf die akuten Toxizitäten, konnte dieser Nachteil bei den chronischen Folgen nicht verifiziert werden. Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien [62,113–115]. So kann eine zusätzliche Chemotherapie bei entsprechender Indikation einen Nutzen hinsichtlich der Überlebensraten bringen, ohne sich den Überlebensvorteil mit chronischen Langzeitschäden zu verschaffen.

Es konnte im Vergleich des HPV-Status ein signifikant häufigeres Auftreten einer Dysgeusie in der p16-negativen gegenüber der p16-positiven Gruppe verzeichnet werden. Eine Erklärung könnte mit den Faktoren zusammenhängen, die einen Einfluss auf die Entstehung dieser Nebenwirkung haben [133]. Die Autoren sahen in einer univariaten Analyse begünstigende Umstände unter anderem beim Konsum von Nikotin und Alkohol sowie bei Vorliegen einer Xerostomie. Speziell die beiden Risikofaktoren Nikotin und Alkohol waren im untersuchten Kollektiv signifikant häufiger bei p16-negativen Patienten vertreten. Ob der p16-/HPV-Status einen direkten Einfluss auf die Spättoxizitäten hat, ließ sich aus den erhobenen Daten nicht schließen. Weiterhin wurden die Nebenwirkungen verglichen, die bis zu einem Jahr nach Therapieabschluss in der p16-positiven Gruppe in Abhängigkeit der Therapiegruppe auftraten. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter und definitiver Behandlung festgestellt werden. Die Autoren der ORATOR-Studie beschrieben Differenzen im Nebenwirkungsprofil. Speziell die Dysphagie wurde mit Vorteilen nach definitiver Behandlung assoziiert [55]. Aufgrund der geringen Datenmengen hinsichtlich der chronischen Nebenwirkungen lässt der vorliegende Vergleich keine generellen Aussagen diesbezüglich zu. Die eigene Studie unterschied sich außerdem von der ORATOR-Studie vor allem durch fortgeschrittene Tumoren und inkludierte Mundhöhlenkarzinome.

4.4 Überleben

4.4.1 Vergleich adjuvante vs. definitive Therapie

Der Vergleich von adjuvanter und definitiver Bestrahlung zeigte sich erwartungsgemäß mit deutlichen Überlebensvorteilen für die adjuvante Therapiegruppe. So sah man nach fünf Jahren höhere Raten beim Gesamtüberleben, Krankheitsspezifischen Überleben, Progressionsfreien Überleben und auch in der lokoregionären Kontrolle. Auf der anderen Seite zeigte der fehlende Unterschied hinsichtlich des Fernmetastasenfreien Überlebens, dass die Therapiestrategie offenbar keinen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Fernmetastasen hatte. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten- und Tumorcharakteristika zwischen der adjuvanten und definitiven Gruppe deutlich zu Ungunsten der definitiven Therapie divergierten (siehe S.26). Unter Berücksichtigung dieser Umstände war trotz signifikanter Nachteile im Progressions- und rezidivfreien Überleben zu erkennen, dass die Ergebnisse der definitiven RCT-Gruppe ähnlich gut wie die der adjuvant behandelten Patienten waren.

Eine Studie von Soo et al. verglich das Outcome von Patienten, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten, mit Patienten, die eine definitive Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU erhalten hatten [134]. Dabei wurde sich auf fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren konzentriert. Sie stellten nach drei Jahren ein krankheitsfreies Überleben von 43% und 54% (def. RCT vs. adj. RT) fest. Der Unterschied erreichte allerdings keine Signifikanz, ebenso wie das Gesamtüberleben nach drei Jahren (40% vs. 50%/ def. RCT vs. adj. RT). In der eigenen Studie sah man deutlich bessere Gesamtüberlebensraten in beiden Therapiegruppen (3-JÜR: adj. RT: 81,3% vs. def. RCT: 67,4%). Allerdings unterschieden sich die zwei Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Eine Erklärung für die deutlich besseren Überlebensraten könnte darin liegen, dass in vorliegender Studie auch niedrige UICC-Stadien (I und II) inkludiert waren und das Kollektiv nur aus Mundhöhlen- und Oropharynxtumoren bestand und daher prognostisch schlechtere Tumoren nicht inkludiert waren wie bspw. Hypopharynx-Tumoren [135]. Die Autoren hielten zusammenfassend fest, dass zwar die Überlebensraten vergleichbar waren, jedoch in Hinsicht auf die Nebenwirkungen eine Operation mit folgender Radiotherapie schonender sei als eine kurativ intendierte Radiochemotherapie [134].

Im Vergleich zu den definitiv therapierten Patienten sah man beim adjuvant behandelten Kollektiv eine signifikante Häufung von Zweitkarzinomen, sowohl insgesamt als auch speziell im Kopf-Hals-Bereich. Ob die vorangegangene Operation hierfür verantwortlich war, lässt sich kausal nicht nachvollziehen bzw. begründen. Eher wäre zu erwarten gewesen, dass die intensivere Therapie des definitiven Kollektivs eine höhere Rate an Sekundärtumoren hervorrufen würde. Es ist daher anzunehmen, dass die Daten der Nachsorgen hinsichtlich des Auftretens von Zweittumoren lückenhaft waren und zu einer Verzerrung der Ergebnisse führten.

4.4.2 Vergleich adjuvante RT vs. adjuvante RCT

Die Indikation für eine postoperative Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wird für Patienten in Hochrisikosituationen empfohlen. Hochrisikofaktoren sind in unterschiedlichen adjuvanten Studien untersucht worden. So schlossen Cooper et al. Patienten mit ECE, R1-Resektion und/ oder mindestens zwei LK-Metastasen ein. Es bestätigte sich ein Überlebensvorteil für die RCT im Vergleich zur alleinigen RT für die lokoregionäre Kontrolle und das krankheitsfreie Überleben (47% vs. 36% 3-Jahres-Überlebensrate). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens stellte sich kein signifikanter Unterschied heraus (56% vs. 47% 3-Jahres-Überlebensrate) [114]. Die Langzeitbetrachtung konnte den Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie für die LK-Metastasen (≥2) nicht bestätigen, während ECE und R1-Resektion von einer postoperativen Chemotherapie profitierten [73]. Bernier et al. inkludierten in ihrer Studie fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren der UICC-Stadien III und IV und Patienten mit ECE, R1-Resektion, Pn1 oder V1 sowie Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinome mit Lymphknotenmetastasen im Level IV oder V. Sie konnten einen Vorteil für die RCT gegenüber der RT in der lokoregionären Kontrolle, im Progressionsfreien Überleben (47% vs. 36% 5-Jahres-Überlebensrate) und im Gesamtüberleben (53% vs. 40% 5-Jahres-Überlebensrate) belegen [115]. Die beiden beschriebenen Studien wurden in einer gemeinsamen Betrachtung zusammengeführt. Dort konnte für die Risikofaktoren ECE und R1 ein signifikanter Vorteil für die lokoregionäre Kontrolle, das Progressionsfreie und krankheitsfreie und das Gesamtüberleben bestätigt werden. Fehlten beide Risikofaktoren, konnte kein signifikanter Vorteil durch eine zusätzliche Chemotherapie nachgewiesen werden. Die Autoren beschrieben darüber hinaus einen Trend für UICC III-IV-Stadien, Pn1, V1 und die befallenen Lymphknotenlevel IV-V bei Oropharynx- oder Mundhöhlenkarzinomen. Patienten mit zwei oder mehr positiven Lymphknoten ohne ECE profitierten offenbar nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie [72]. Fietkau et al. definierten als Hochrisikofaktoren mindestens drei befallene Lymphknoten, ECE, T3 mit R1-Resektion oder T4-Status. Sie sahen für die RCT gegenüber der RT signifikante Vorteile für die lokoregionäre Kontrolle und für das Progressionfreie Überleben (62,4% vs. 50,1% 5-Jahres-Überlebensrate). Im Gesamtüberleben (58,1% vs. 48,6% 5-Jahres-Überlebensrate) erwies sich der Unterschied als nicht signifikant [136].

Konkludierend ergaben die vorliegenden Daten keinen signifikanten Unterschied zwischen adjuvanter RT und RCT in Bezug auf das Gesamt-, Krankheitsspezifische, Progressionsfreie und Fernmetastasenfreie Überleben oder die lokoregionäre Kontrolle. Dabei muss erwähnt werden, dass die RCT gegenüber der RT ein deutlich schlechteres Risikoprofil aufwies, da sie in der postoperativen Situation entsprechend der vorgestellten Studien vorrangig bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren angewandt wurde. So sah man in der eigenen Studie signifikant

öfter fortgeschrittene Nodalstatus, höhere UICC-Stadien, häufiger L1, ECE und mehr befallene Lymphknoten. Dass trotz prognostisch schlechterer Kriterien keine signifikanten Unterschiede in den erwähnten Überlebensraten beschrieben werden konnten, wird daher im Wesentlichen an der simultanen Chemotherapie liegen. Aufgrund der heterogenen Verteilung der Risikofaktoren und der kleinen Anzahl der zu vergleichenden Kollektive ließ sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen RT und RCT in Abhängigkeit der einzelnen Risikofaktoren in der univariaten Analyse erkennen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass eine Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie empfohlen wird, wenn ein positiver Resektionsrand (R1) bzw. ein knapper Resektionsrand (<5mm) und/ oder ein extrakapsuläres Wachstum bei Lymphknotenmetastasierung vorliegt [56,72]. Eine Radiochemotherapie kann auch bei den anderen in der eigenen Studie untersuchten Risikofaktoren L1, V1, Pn1 oder >2 LK in Betracht gezogen werden, an die Operation sollte aber im Regelfall mindestens eine Bestrahlung angeschlossen werden [69]. Besonders wenn mehrere dieser und weiterer (u.a. pT3/4, pN+) Risikofaktoren vorliegen, sollte eine Bestrahlung mit einer Chemotherapie erwogen werden [70,71].

4.4.3 Vergleich der Überlebensraten in Abhängigkeit der Risikofaktoren

Nachfolgend konnte die Studie bestätigen, dass die untersuchten Risikofaktoren zu einem Nachteil hinsichtlich des Überlebens führten.

Das kapselüberschreitende Wachstum bei Lymphknotenmetastasen (ECE) wird mit einem signifikant verschlechterten Gesamt-, Krankheitsspezifischen, krankheitsfreien und Fernmetastasenfreien Überleben sowie einer verschlechterten lokoregionären Kontrolle assoziiert. Die vorliegende Arbeit konnte nur hinsichtlich des Progressions- und Fernmetastasenfreien Überlebens das extrakapsuläre Wachstum als einen signifikanten Parameter mit negativem Einfluss belegen. Die anderen Überlebensraten wiesen im jeweiligen Vergleich keine Signifikanz auf. Eine Erklärung hierfür könnte im Therapiekonzept gesehen werden. Wie die Studie von Bernier et al. zeigte, profitierten Patienten mit ECE von einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie [72]. Das hiesige Studienkollektiv erhielt in den meisten Fällen eine Radiochemotherapie bei Vorliegen dieses Risikofaktors. Auf der anderen Seite wurde eine alleinige Radiotherapie häufiger angewendet, wenn kein extrakapsuläres Wachstum vorlag. So könnte die zusätzliche Chemotherapie die ungünstige Prognose dieses Risikofaktors ausgeglichen haben. Außerdem gab es deutliche Unterschiede innerhalb der Patientenkollektive und Behandlungsstrategien zwischen den aufgeführten Studien. Weiterhin wiesen Lop et al. darauf hin, dass hinsichtlich der Definition des kapselüberschreitenden Wachstums

unterschiedliche Versionen existieren und diese zu einer großen Spanne der Prävalenzen führe [137]. Daraus resultierten ebenfalls Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Studien. Jedoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich die Literatur über die prognostisch negative Rolle des extrakapsulären Wachstums einig ist. Mittlerweile ist ECE auch wesentlicher Bestandteil in der Bewertung des N-Status in der aktuellsten TNM-Klassifikation (8. Auflage), was die prognostische Rolle dieses Risikofaktors nochmals unterstreicht [138].
Neben dem extrakapsulären Wachstum gilt der Resektionsstatus als wichtigster Parameter für das Überleben bei Kopf-Hals-Tumoren [71–73,139]. Eine Studie von Rosenthal et al. zu adjuvant bestrahlten Kopf-Hals-Tumoren konnte einen signifikanten Vorteil im Gesamt- und Krankheitsspezifischen Überleben sowie für die lokoregionäre und Fernmetastasen-Kontrolle zugunsten des R0-Status im Vergleich zum R1-Status belegen [140]. Die erhobenen Daten ließen im Gesamt-, Krankheitsspezifischen und Fernmetastasenfreien Überleben einen signifikanten Unterschied zum Vorteil des R0-Status erkennen. Zelefsky et al. beschrieben einen fehlenden Einfluss des Resektionsstatus auf die lokoregionäre Kontrolle, wenn >60 Gy appliziert wurden [141]. Dies könnte auch das aufgestellte Ergebnis in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle erklären. Die Gruppe mit positivem Resektionsstatus war außerdem mit elf Patienten sehr klein und die Aussagekraft daher limitiert.

Adel et al. beschrieben in einer univariaten Analyse bei Mundhöhlenkarzinomen signifikante Überlebensvorteile für L0 gegenüber L1, bezogen auf das Gesamt- und Krankheitsspezifische Überleben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 70,3% zu 49,3% und zeigte damit sehr ähnliche Werte wie in dieser Studie. Die Krankheitsspezifischen Überlebensraten fielen in der eigenen Arbeit jedoch besser aus (88,4% zu 60,6% in der vorliegenden Studie, 76% zu 51,6% in der Studie von Adel et al.). Weiterhin sah man eine Übereinstimmung in Bezug auf das Progressionsfreie Überleben, das signifikant durch die lymphatische Invasion negativ beeinflusst wurde [142]. In der vorliegenden Untersuchung konnte darüber hinaus ein signifikanter Nachteil für das Fernmetastasenfreie Überleben bei lymphatischer Invasion gesehen werden. Im Gegensatz zur eigenen Untersuchung erhielten nicht alle Patienten eine adjuvante Radio(chemo)therapie. Es ging jedoch nicht hervor, wie viele dies betraf [142]. Auch in der Studie von Jones et al. zu Mundhöhlenkarzinomen wurde ein signifikant nachteiliger Einfluss auf das Überleben bei Vorliegen des Risikofaktors L1 beschrieben [143]. McMahon et al. untersuchten Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome und sahen in der univariaten Analyse einen signifikanten Nachteil bei Vorliegen von L1 in Bezug auf das Krankheitsspezifische Überleben [144].

Bezüglich des V-Status deckten sich die erhobenen Ergebnisse mit der Studie von Adel et al. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamt-, Krankheitsspezifischen und Progressionsfreien Überlebens [142]. McMahon et al. beschrieben jedoch in ihrer univariaten Analyse einen negativen Einfluss auf das Krankheitsspezifische Überleben bei Vorliegen einer vaskulären Invasion [144]. Eine Studie zu V- und Pn-Status zeigte, dass die jeweilige Detektionsrate stark differieren kann und tendenziell zu niedrig ausfällt [145]. Sie sahen in 30-42% der Fälle eine vaskuläre Infiltration, im untersuchten Kollektiv lag die Rate bei 6,9%. Es ist daher wahrscheinlich, dass die Gefäßinvasion vermehrt als falsch negativ klassifiziert wurde, weshalb die erhobenen Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.
Auch wenn einige Studien keinen signifikanten Einfluss des V-Status auf das Überleben berichteten, scheint ein Trend mit ungünstigem Einfluss wahrscheinlich [145]. In der Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome wird eine postoperative Radio(chemo)therapie bei nachgewiesener Gefäßinvasion empfohlen, was die prognostische Rolle dieses Risikofaktors unterstreicht [56].

Rahima et al. beschrieben in ihrer Studie zu Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen einen signifikanten Überlebensnachteil, wenn eine perineurale Invasion vorlag [146]. Sie beschrieben 5-Jahres-Raten für das Krankheitsspezifische Überleben von 56,6% zu 94,6% (Pn1 vs. Pn0). Die eigens durchgeführte Studie zeigte zwar auch schlechtere Krankheitsspezifische Überlebensraten für Pn1 gegenüber Pn0, allerdings ohne einen signifikanten Unterschied (71,8% vs. 89,3% 5-Jahresüberlebensrate). Vor allem die berechnete Überlebensrate bei Vorliegen des Risikofaktors unterschied sich deutlich von der, die die Autoren berichteten. Jedoch wurden nur circa ein Viertel der Patienten postoperativ bestrahlt, was die besseren Überlebensraten im untersuchten Kollektiv erklären könnte. Außerdem fiel auf, dass die Anzahl der untersuchten Tumoren in dieser Studie etwa halb so groß war, jedoch die Rate der perineuralen Infiltration mit 41,7% (n=20/48) höher war als in der Studie von Rahima et al. (25,7%; n=26/101) [146]. Hier sei auf die zuvor erwähnte Studie von Kurtz et al. verwiesen, die zeigte, dass die Detektionsrate von perineuraler Infiltration starke Abweichungen zwischen den Studien aufweisen kann [145]. Wie von Rahima et al. beschrieben, konnte auch in der vorliegenden Arbeit ein negativer Einfluss auf das Fernmetastasenfreie Überleben bei Bestehen einer perineuralen Infiltration gesehen werden (62,6% vs. 92% 5-Jahresüberlebensrate). Auch die in der univariaten Analyse bestätigte nachteilige Wirkung auf die lokale Kontrolle konnte in der eigenen Untersuchung verifiziert werden [146]. Der beschriebene Nachteil hinsichtlich des Regionärrezidivfreien Überlebens konnte allerdings in der vorliegenden Untersuchung nicht bekräftigt werden.
Die Studie von Rosenthal et al. zeigte, wie diese Untersuchung, keinen signifikanten Einfluss des Pn-Status auf das Gesamt- und Krankheitsspezifische Überleben, jedoch konnte hinsichtlich der

lokalen Kontrolle und des Fernmetastasenfreien Überlebens ein signifikanter Vorteil bei Pn0-Status aufgezeigt werden, was Rosenthal et al. nicht beobachteten [140]. Die Studie von McMahon et al. deckte sich wiederum mit der erhobenen Erkenntnis, dass eine perineurale Invasion einen signifikanten Nachteil in der lokalen Kontrolle mit sich brachte [144].

Bezüglich der Anzahl der positiven Lymphknoten beschrieben Rosenthal et al. in der univariaten Analyse einen signifikanten Nachteil im Gesamt-, Krankheitsspezifischen und Fernmetastasenfreien Überleben bei Vorliegen von mehr als einem befallenen Lymphknoten [140]. In der eigenen Untersuchung konnte für das Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil für LK 1 gegenüber LK >3 erkennbar gemacht werden. Für das Krankheitsspezifische und Fernmetastasenfreie Überleben ließ sich ein Vorteil für LK 0 und LK 1 gegenüber LK 2 und LK >3 detektieren. Zusätzlich ergab sich für das Progressionsfreie Überleben und die regionäre Kontrolle ein signifikanter Nachteil von LK >3 gegenüber LK 0 (nur regionäre Kontrolle) bzw. LK 1. Diese Signifikanz für die lokoregionäre Kontrollrate wurde von Rosenthal et al. nicht beschrieben [140]. Die Gruppe mit genau drei positiven Lymphknoten war mit fünf Patienten sehr klein, sodass diese keine signifikanten Ergebnisse aufwiesen. Im Vergleich zwischen LK 0 und LK 1 konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben und der lokoregionären Kontrolle gezeigt werden, ebenso wenig zwischen LK 2 und LK >3. Zu beachten ist hierbei, dass Patienten mit LK >3 signifikant häufiger eine Radiochemotherapie erhielten, während Patienten mit LK 0 öfter alleinig bestrahlt wurden, was die Anzahl der Lymphknotenmetastasen hinsichtlich ihrer prognostischen Rolle nochmals unterstreicht. Insgesamt ließ sich eine deutliche Verschlechterung im Überleben ab mindestens zwei befallenen Lymphknoten feststellen und bestätigte damit die Resultate von Rosenthal et al. [140].

Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass das untersuchte Kollektiv aus Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen bestand. Die meisten Studien zu den Risikofaktoren beschränkten sich nur auf Mundhöhlenkarzinome, da diese Tumoren vorrangig einer chirurgischen Therapie unterzogen werden [147]. Weiterhin erhielten in den Studien nicht alle Patienten eine postoperative Bestrahlung.
Beachtenswert sind auch die Beobachtungen einiger Studien unter Einbeziehung des HPV-Status. Für HPV-positive Oropharynxkarzinome konnte zwar auch ein Unterschied im Gesamtüberleben in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums gesehen werden, aber es zeigte sich kein Benefit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiotherapie [148]. Eine weitere Studie ließ ebenfalls einen Vorteil hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle vermissen [149]. Amini et al. sahen

bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen gar einen fehlenden Überlebensunterschied für die Risikofaktoren ECE oder R1 [150].

4.4.4 Vergleich definitive RT vs. definitive RCT

Die Metaanalyse MACH-NC untersuchte den Effekt einer simultanen Chemotherapie in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Sie konnte sowohl für die postoperative als auch für definitive Behandlungssituation einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben durch eine begleitende Chemotherapie belegen. Außerdem war erkennbar, dass besonders jüngere Patienten von einer Chemotherapie profitierten. Weiterhin zeigte die Studie einen Vorteil für die simultane Radiochemotherapie gegenüber der neoadjuvanten (Induktions-) Chemotherapie im Hinblick auf die lokoregionäre Kontrolle und das ereignisfreie Überleben. Es wurde kein Unterschied im Überleben zwischen Mono- und Polychemotherapie gesehen, jedoch waren innerhalb der Gruppe der Monotherapien platinhaltige Chemotherapien mit einem signifikantem Überlebensvorteil verbunden [67]. Die Langzeitanalyse ergab einen Benefit im Gesamtüberleben von 11% für die simultane Chemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung. Es bestätigte sich auch, dass die simultane Radiochemotherapie der Induktionschemotherapie überlegen ist. So war die simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen RT mit einem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil von 17% verbunden, während die Induktionschemotherapie zu keinem signifikant besseren Überleben führte [66].

Das eigene Kollektiv ergab hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Vorteil für die RCT. Alle anderen untersuchten Überlebensraten zeigten auch bessere Ergebnisse, allerdings ohne signifikante Unterschiede. In der RCT-Gruppe der vorliegenden Studie waren mehr jüngere Patienten mit besserem Allgemeinzustand, aber häufiger fortgeschrittenem Nodalstatus (N2 vs. N0) im Vergleich zu der alleinigen RT-Gruppe vertreten. Die Gruppen unterschieden sich daher nicht so deutlich wie die zu vergleichenden Kollektive in der adjuvanten Situation.

4.4.5 Vergleich in Abhängigkeit des p16-Status

4.4.5.1 p16-positive Subgruppe in Abhängigkeit der Therapiestrategie

Die ORATOR-Studie zeigte keinen wesentlichen Überlebensvorteil bei Oropharynxkarzinomen mit hauptsächlich positivem HPV-Status, wenn sie primär operativ oder mit Bestrahlung therapiert wurden [55]. In Anlehnung dieser Ergebnisse wurde ein Vergleich zwischen adjuvanter und definitiver Behandlung in der p16-positiven Subgruppe durchgeführt. Es konnten jedoch signifikante Vorteile für die adjuvante Therapie gegenüber der definitiven belegt werden. Dabei zeigten sich bessere Gesamt-, Krankheitsspezifische, Progressionsfreie und Regionärrezidivfreie Überlebensraten. Vorliegende Studie unterschied sich aber deutlich von der

Vergleichsuntersuchung, da hauptsächlich fortgeschrittene Tumoren analysiert und auch Mundhöhlenkarzinome einbezogen wurden. Vor allem bestanden Differenzen der Parameter in den Vergleichsgruppen, sodass die Gegenüberstellung zwischen adjuvanter und definitiver Behandlung in der p16-positiven Gruppe, wie in der Untersuchung für das gesamte Kollektiv, vorgezeichnet und in seiner Aussagekraft eingeschränkt war. Aus den erhobenen Daten kann somit keine Empfehlung für oder gegen eine der beiden Therapiestrategien abgeleitet werden.

4.4.5.2 p16-Status in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an Studien, die sich mit dem Risikofaktor HPV bei Kopf-Hals-Tumoren beschäftigten, durchgeführt. Eine Metaanalyse untersuchte die Überlebensraten von Kopf-Hals-Tumoren in Bezug auf eine HPV-Infektion [86]. Es zeigte sich ein Vorteil für die HPV-positiven Tumoren hinsichtlich eines verbesserten Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens. Diese Ergebnisse konnten in dieser Arbeit bestätigt werden.
Die Autoren der bereits erwähnten Metaanalyse beschrieben, dass der Vorteil eines positiven HPV-Status nur für Oropharynxkarzinome bestätigt werden konnte. Für andere Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich galt dieser Vorteil nicht [86]. Die vorliegende Analyse bezüglich der Tumorlokalisation bestätigte die Erkenntnisse von Ragin und Taioli. So konnte ebenfalls nur für Oropharynxkarzinome ein signifikanter Überlebensvorteil bei positivem HPV-Status gesehen werden. Der Vergleich mit der Studie von Rischin et al., die nur Oropharynxkarzinome einschloss, zeigte mit 91% vs. 74% (p16-pos. vs. -neg.) sehr ähnliche Gesamtüberlebensraten nach zwei Jahren, wie das untersuchte Patientenkollektiv (88,6% vs. 71,8% für p16-pos. vs. -neg.). Außerdem konnte auch kein Einfluss des p16-Status in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle gesehen werden. Für das Progressionsfreie Überleben wies die Studie von Rischin et al. eine Signifikanz auf, die im Rahmen dieser Arbeit bekräftigt werden konnte. Im Unterschied zum hier untersuchten Kollektiv traten die p16-positiven Tumoren der Vergleichsstudie häufiger mit einem niedrigen T-Status auf. Außerdem erhielten alle Patienten eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie [151]. Dies könnten Gründe für die leicht verbesserten Überlebensraten sein.
Ang et al. beobachteten einen Vorteil für p16-positive Oropharynxkarzinome mit 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 83,6%, während die Patienten mit negativem p16-Status eine Rate von 51,3% zeigten. Auch in hiesiger Untersuchung sah man eine ähnliche Rate für p16-positive Oropharynxkarzinome für den gleichen Zeitraum, welche bei 84,1% lag. Die Rate der p16-negativen Patienten war jedoch mit 66,7% in der eigenen Studie besser [30]. Zusammenfassend gaben die Autoren eine Schätzung von 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 75-80% für HPV-positive Oropharynxkarzinome und 45-50% für -negative an [30]. Dies deckte sich hervorragend mit den eigenen Ergebnissen (78,9% vs. 45,5% 5-Jahresüberlebensraten). Weiterhin gaben die

Autoren einen signifikanten Vorteil für das Progressionsfreie Überleben für die p16-positiven Tumoren an, welche in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden konnte. Die lokoregionäre Kontrollrate zeigte sich durch den p16-Status positiv beeinflusst [68,152]. Dies konnte nicht bestätigt werden. Hinsichtlich des Fernmetastasenfreien Überlebens zeigte sich in den meisten Studien kein signifikanter Einfluss des p16-/HPV-Status [30,68], wie es auch in diesem Kollektiv beobachtet wurde.

Die Studie von Chung et al. wertete anhand von drei Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) die Rolle von p16 und HPV-ISH als Marker in Nicht-Oropharynx-Karzinomen aus [52]. Sie sahen 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 64,4% und 44,4% für die p16-positiven bzw. -negativen Tumoren und Raten von 54,7% und 34,3% für das 5-Jahres-Progressionsfreie Überleben, jeweils für p16-positive bzw. -negative Tumoren (Mundhöhle, Hypopharynx, Larynx). Die Unterschiede erwiesen sich, wie in vorliegender Studie, jedoch nicht als signifikant. Die Gruppe der p16-positiven Mundhöhlenkarzinome war im untersuchten Kollektiv mit sechs Patienten sehr klein, sodass ein Vergleich limitiert war. Auch die Studie von Zafereo et al. zeigte hinsichtlich des Krankheitsspezifischen und -freien Überlebens keinen signifikanten Einfluss des p16-Status in der Mundhöhle und glich damit den erhobenen Ergebnissen dieser Analyse [153].
Der prognostische Wert einer HPV-Infektion in Mundhöhlenkarzinomen in Bezug auf das Überleben kann noch nicht verlässlich abgeschätzt werden, da sich die Untersuchungen in ihren Ergebnissen zu divergent herausstellten [153–156]. Aufgrund geringer Zahlen HPV-getriggerter Mundhöhlenkarzinome bedarf es größerer Studien, um die Rolle des HP-Virus in dieser Lokalisation vor allem hinsichtlich der Überlebensprognose zu verifizieren. Isayeva et al. konnten in ihrer Metaanalyse nur drei Studien finden, die sich mit dem Überleben von Mundhöhlenkarzinomen im Zusammenhang mit HPV befassten [157]. Davon zeigten zwei zwar bessere Überlebensraten für die HPV-positiven Karzinome, jedoch erreichten diese keine Signifikanz. Darüber hinaus waren die Studien durch kleine Patientenkollektive geprägt.

4.4.5.3 p16-Status in Abhängigkeit des Raucherstatus

Die durchgeführte Untersuchung bestätigte eine Multicenter-Studie zu Oropharynxkarzinomen, dass der vermeintliche Überlebensvorteil von HPV-positiven Tumoren aufgehoben wird, wenn gleichzeitig auch der Risikofaktor Rauchen vorliegt [89]. So ergab die vorliegende Arbeit, dass der HPV-/p16-Status keinen Einfluss auf das Überleben für rauchende Patienten hatte. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war mit 55% zu 45,9% zwar etwas besser für die Patienten mit positivem HPV-/p16-Status, allerdings ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Verteilung der Patientengruppen zeigte sich eine Parallele: Es gab wenige Patienten, bei denen

weder der Risikofaktor Rauchen noch eine HPV-Infektion vorlag [89]. So konnten die Autoren keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben in der Gruppe der Nichtraucher in Abhängigkeit des HPV-Status erkennen. Bedingt durch die hervorragende Überlebensrate der HPV-/p16-positiven Nichtraucher (100% 5-Jahres-Gesamtüberleben) in der eigenen Studie, erwies sich ein positiver HPV-Status bei den Nichtrauchern als signifikanter Überlebensvorteil.
Auch im Vergleich mit einer Studie, welche sich auf Tonsillenkarzinome konzentrierte, sah man eine Bekräftigung der erhobenen Ergebnisse [158]. Der Vergleich von Nichtrauchern in Abhängigkeit des HPV-Status zeigte, dass eine vorhandene HPV-Infektion mit einem verbesserten Überleben einherging. Bei Rauchern ergab sich dieser Vorteil jedoch nicht. Eine mögliche Erklärung ist eine durch das Rauchen induzierte Resistenz gegenüber der Therapie [159]. Außerdem zeigten Patienten mit einer Raucheranamnese deutlich höhere Ausprägungen des EGFR, was mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist [160,161].
Das in der Einleitung von Ang et al. beschriebene Modell (siehe S.4) ordnet Patienten mit Oropharynxkarzinomen in Bezug auf das Sterberisiko in drei Kategorien ein. So zeigte die niedrige Risikokategorie (Patienten mit HPV-positivem Tumor und weniger als 10 PY bzw. N0-N2a) ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 93,5% [30]. Die vorliegende Studie zeigte für p16-positive Nichtraucher eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 100%. Für die gesamte Niedrigrisikogruppe lag das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 96,7% und damit nah an dem Ergebnis aus dem Modell von Ang et al. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Hochrisikokategorie (negativer HPV-Status mit mehr als 10 PY bzw. einem T4-Status) in der Vergleichsstudie lag bei 41,6%. Für p16-negative Raucher der eigenen Studie ergab sich eine Rate von 63,9%, die gesamte Hochrisikogruppe hatte ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 64,5%. Da die Raucher in der vorliegenden Untersuchung nicht nach PYs kategorisiert und dadurch Patienten eher in die Hochrisikogruppe eingeordnet wurden, könnte dies zu besseren Überlebensraten im Vergleich mit der Studie von Ang et al. geführt haben. Die mittlere Risikokategorie (positiver HPV-Status mit mehr als 10 PY und N2b-3 oder negativer HPV-Status mit weniger als 10 PY und T2-3) zeigte ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 67% in der Vergleichsstudie. In der eigenen Untersuchung wies die entsprechende Gruppe eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 57,7% auf. Auch hier dürften die Überlebensraten durch die differente Kategorisierung des Raucherstatus bedingt sein. Außerdem waren auch Mundhöhlenkarzinome miteingeschlossen, welche Ang et al. nicht inkludierten. Der Unterschied zwischen der Niedrigrisikokategorie und den anderen beiden Gruppen war signifikant (jeweils $p<0,001$). Zwischen der mittleren Risikokategorie und der Hochrisikogruppe bestand kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt ließ sich der signifikante Überlebensvorteil von HPV-positiven Nichtrauchern gegenüber den anderen Gruppen deutlich erkennen und unterstreicht die Wichtigkeit der Unterscheidung des Raucherstatus bei HPV-positiven Patienten. Dieser Aspekt sollte daher auch in der Auswahl der Therapiestrategie Berücksichtigung finden, vor allem in Bezug auf aktuell laufende Deeskalationsbestrebungen [90].

4.4.5.4 Deeskalation

In Folge der guten Behandlungsergebnisse HPV-positiver Oropharynxkarzinome gibt es das Bestreben, die Therapie dieser Tumorentität zu deeskalieren und im Hinblick auf die Langzeitnebenwirkungen und die Lebensqualität positiv zu beeinflussen [162].

Es gibt verschiedene Ansätze, um die Behandlung von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen zu deintensivieren. Zwei Phase-III-Studien, die eine cisplatinhaltige Radiochemotherapie mit einer Radiotherapie unter simultaner Applikation von Cetuximab verglichen, konnten keinen Vorteil im Überleben für die letztere Gruppe belegen. So zeigten Patienten aus der Cisplatin-Gruppe einen signifikanten Überlebensvorteil (Gesamt- und Progressionsfreies Überleben) bei nahezu identischen Nebenwirkungsprofilen [163]. Ebenso konnte die De-ESCALaTE HPV-Studie einen signifikanten Vorteil für die Patienten mit simultaner Cisplatinapplikation hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens aufweisen. Die Nebenwirkungen waren in ihrem Auftreten nicht signifikant unterschiedlich [164].

Ein anderer Ansatz ist die Reduktion der Gesamtdosis in Abhängigkeit des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie. Patienten mit einem kompletten Ansprechen auf die Induktionschemotherapie wurden mit einer reduzierten Bestrahlungsdosis behandelt und es konnte eine Verbesserung der Dysphagie und des Ernährungszustands belegt werden [165]. Eine kleine Phase-III-Studie, die eine reduzierte Bestrahlungsdosis (56 Gy) mit einer Standarddosis (70 Gy) nach Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie verglich, konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des Gesamt- und Progressionsfreien Überlebens darstellen. Aufgrund der kleinen Fallzahl (n=20) waren die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar [166].

In einer Phase-II-Studie zu HPV-positiven Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil (T0-3, N0-2c, wenig Nikotinkonsum) zeigten sich trotz Reduktion der Chemotherapie- und Bestrahlungsdosis sehr hohe Raten vollständig regredienter Tumoren im Sinne einer kompletten Remission. Zudem wurde eine Verminderung im Hinblick auf die Nebenwirkungen im Vergleich mit Standardtherapien beschrieben [167]. Eine weitere Deeskalationsstudie beschäftige sich mit der Option, gänzlich auf eine Chemotherapie zu verzichten [168].

Großes Potential für die Zukunft der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren wird in neuen Immuntherapien gesehen [169]. Gerade für die rezidivierte und/ oder fernmetastasierte Situation konnte eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch Immuntherapien belegt werden [170]. Auch technische Fortschritte in der Strahlentherapie in Form der Protonenbestrahlung konnten einen positiven Einfluss auf die Nebenwirkungen bei identischen Überlebensraten im Vergleich zur IMRT nehmen [171].

4.5 Fehlerbetrachtung

Zunächst sollte erwähnt werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive monoinstitutionelle Studie handelt. Dies hatte zur Folge, dass das Patientenkollektiv bereits vorgegeben war und sich die zu vergleichenden Patientenkollektive teilweise deutlich unterschieden. Besonders die adjuvant und definitiv behandelten Patienten waren hinsichtlich der Patienten- und Tumorcharakteristika ungleich verteilt. Eine Matched-Pair-Analyse wurde nicht durchgeführt, da das ursprüngliche Kollektiv bereits nach Ausschluss bestimmter Parameter (Fernmetastasen, vorbestrahlte Kopf-Hals-Tumoren, etc.) von 307 auf 223 Patienten verkleinert wurde. Daraus resultierten einige Vergleiche, die bereits durch sehr kleine Zahlen geprägt und in ihrer Aussagekraft eingeschränkt waren. Es wurde sich deshalb gegen eine Matched-Pair-Analyse entschieden, weil die Patientenzahlen zu klein gewesen wären, um die Ergebnisse auf einem statistisch signifikanten Niveau zu festigen.

Weitere Folge des retrospektiven Studiendesigns war eine lückenhafte Datenerfassung. Besonders in der Erfassung der akuten und chronischen Toxizitäten war nicht immer eine genaue Graduierung nach der CTC-Klassifikation gegeben. Häufig musste aus den subjektiven Beschreibungen, die in den Akten notiert waren, eigenständig klassifiziert werden. Besonders bei der Analyse der chronischen Nebenwirkungen muss erwähnt werden, dass die Dokumentation große Lücken aufwies. Häufig wurden die strahlentherapeutischen Nachsorge-Termine von Seiten der Patienten nicht regelmäßig wahrgenommen. In den öfter besuchten Nachsorgen der HNO und MKG wurde weniger über die strahlentherapie-bedingten Nebenwirkungen berichtet. Dort lag der Fokus im Wesentlichen auf der Tertiärprävention. Es fehlte daher oft eine Aussage über die strahlentherapeutischen Toxizitäten. Weiterhin wurden in der Nachsorge der Strahlentherapie meist nur Nebenwirkungen dokumentiert, welche aufgetreten waren. Eine explizite Erwähnung bei Nicht-Auftreten war nur in seltenen Fällen verzeichnet. So wurde für die meisten Patienten ein fehlender Wert notiert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass viele dieser Fälle eigentlich dem CTC-Grad 0 entsprachen. Die Raten der einzelnen Nebenwirkungen spiegeln daher nicht das wirkliche Verhältnis der aufgetretenen Toxizitäten wider. Hinzu kommt, dass die Vorstellung der Patienten in der Nachsorge-Untersuchung nur einen punktuellen Status erfasste und eine Dynamik der Nebenwirkungen zwischen den Nachsorge-Untersuchungen nicht detektiert werden konnte. Die Auswertung der Langzeit-Nebenwirkungen sollte daher nur orientierend gewertet werden.

Wie bereits erwähnt, stellten sich nicht alle Patienten regelmäßig in den Nachsorge-Untersuchungen vor. Dies hatte neben der mangelnden Dokumentation der Nebenwirkungen auch zur Folge, dass nicht alle Rezidive, Fernmetastasierungen oder Sekundärtumoren etc. erfasst

werden konnten. Dies beeinflusste die Analysen bezüglich der Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten, sowie des Progressionsfreien Überlebens.

Im Vergleich mit anderen Studien sei auf unterschiedliche Definitionen hingewiesen. So gibt es beispielsweise keine einheitliche Auslegung des Nikotin- und Alkoholabusus, außerdem fielen divergierende Auffassungen der Endpunkte *Progressionsfreies Überleben* und *krankheitsfreies Überleben* auf. Auch die Patienten- und Tumorcharakteristika, sowie die Therapieschemata unterschieden sich zwischen den Studien, vor allem durch verschiedene Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien. So hatte die vorliegende Studie auch einen Teil an Patienten mit voroperierten Tumoren und/ oder Sekundärtumoren aufzuweisen, welche in den meisten anderen Untersuchungen ausgeschlossen wurden.

In der vorliegenden Studie basierte die HPV-Detektion ausschließlich auf dem p16-Status. Somit bargen Vergleiche im Hinblick auf den HPV-Status aufgrund der beschriebenen unterschiedlichen Nachweismethoden eine Fehleranfälligkeit. Die berechneten Überlebensraten für die HPV-positiven Patienten könnten somit sogar noch ein Stück besser ausfallen, wenn man eine erhöhte Rate an falsch-positiven Patienten annimmt.

5 Zusammenfassung

Die Arbeit beschäftigte sich mit den Behandlungsergebnissen von 223 Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom, die sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2014 in strahlentherapeutischer Behandlung der Universitätsmedizin Rostock befanden.

Primäres Ziel dieser Studie war die vergleichende Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit vom HPV-Status. Hierbei wurden weitere Subgruppenanalysen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und des Raucherstatus vorgenommen.

Weiterhin wurden verschiedene Therapieschemata miteinander verglichen. Von Interesse waren hierbei die Gegenüberstellung von einem adjuvanten mit einem definitiven Therapiekonzept und der Vergleich zwischen Radiotherapie und Radiochemotherapie. Speziell für das adjuvante Kollektiv wurden die Ergebnisse der Behandlung in Abhängigkeit von bestimmten histologischen Risikofaktoren beurteilt.

Für die Evaluierung der Ergebnisse galt der Fokus den Überlebens-, Fernmetastasen-, Rezidiv- und Zweitkarzinomraten. Darüber hinaus wurden die therapierelevanten akuten und chronischen Toxizitäten betrachtet.

Der Vergleich zwischen der adjuvanten und der definitiven Radio(chemo)therapie zeigte Nachteile hinsichtlich der akuten Toxizitäten für die definitive Therapie. So wurden mehr Mukositiden, Dermatitiden, Leukozytopenien, Anämien und Infektionen beobachtet. Im Laufe der Nachsorgen konnte zunächst öfter eine Dysphagie in der definitiven Gruppe beobachtet werden, die mit der Zeit jedoch regredient war und sich ab zwei Jahren nach Bestrahlung nicht mehr signifikant von der adjuvanten Gruppe unterschied. Der Vergleich dieser beiden Therapiekonzepte war durch das inhomogene Patientengut zu Ungunsten der definitiven Gruppe bereits anzunehmen. So wies dieses Kollektiv mehr Patienten mit einem KPS <90% und einer positiven Alkoholanamnese im Sinne eines Abusus auf. Weiterhin waren in der Gruppe die komplexeren Mehretagentumoren, höhere T- und N-Status sowie folgerichtig höhere UICC-Stadien zu finden. Zusätzlich erhielten die definitiv behandelten Patienten mit der alternativen Fraktionierung eine intensivere Bestrahlung als die adjuvante Gruppe mit konventioneller Fraktionierung. Auch im Hinblick auf die simultane Chemotherapie waren definitiv behandelte Patienten öfter mit einer Chemotherapie behandelt worden als die der adjuvanten Gruppe. Außerdem erhielten einige Patienten in der definitiven Situation Cetuximab, welche für die postoperative Behandlung nicht zugelassen ist.

Der Vergleich der alleinigen perkutanen Radiotherapie mit der simultanen Radiochemotherapie ergab, dass die Eskalation mit der Chemotherapie zu mehr akuten Nebenwirkungen führte. So wurden mehr Mukositiden, Zytopenien, Infektionen, Dysphagien, Gewichtsverluste und

Anstiege der Transaminasen und des Kreatinins beobachtet. Die Unterschiede zeigten sich besonders in der adjuvanten Therapiegruppe, wo sich die Patienten der RCT mit deutlich schlechteren Charakteristika gegenüber der alleinigen RT darstellten. Ab der ersten Nachsorge, drei Monate nach Abschluss der Bestrahlung, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiekonzepten mehr eruiert werden (sowohl in adjuvanter als auch in definitiver Situation).
Die akuten Nebenwirkungen unterschieden sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant, wenn man nach dem HPV-Status stratifizierte. Für die chronischen Nebenwirkungen wurde zunächst eine Häufung von Dysgeusien in der HPV-negativen Gruppe verzeichnet, diese konnte aber in den darauffolgenden Nachuntersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Überlebensanalyse zeigte für die adjuvant behandelten Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der definitiven Therapiegruppe. Aufgrund der ungleichen Kollektive kann jedoch keine allgemeingültige Aussage über die Wahl des Therapiekonzeptes zugunsten einer Operation mit anschließender Radiotherapie getroffen werden. Trotz schlechterer Ausgangsbedingungen zeigte sich die definitive RCT nur im Progressions- und rezidivfreien Überleben mit signifikanten Nachteilen gegenüber dem adjuvanten Kollektiv.
In der postoperativen Situation konnte kein signifikanter Unterschied für die Überlebensraten zwischen alleiniger Radiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie beobachtet werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die adjuvante RCT-Gruppe durch ein höheres Risikoprofil geprägt war und der fehlende Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Radiotherapie als Ausgleich der Risikofaktoren durch die zusätzliche Chemotherapie angesehen werden kann. In der definitiven Gruppe stellte sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen und der mit Cetuximab kombinierten Radiotherapie heraus. Hier unterschieden sich die Charakteristika der Vergleichsgruppen nicht so deutlich wie in der adjuvanten Behandlungssituation.
Die Analyse nach adjuvanter Therapie bei bestimmten Risikofaktoren zeigte für das ECE einen signifikant negativen Einfluss auf das Progressions- und Fernmetastasenfreie Überleben. Der zweite wichtige Risikofaktor *R1* stellte sich ebenfalls mit signifikant schlechteren Raten beim Gesamt-, Krankheitsspezifischen und Fernmetastasenfreien Überleben heraus. Limitierend war das kleine Kollektiv mit positivem Resektionsstatus (11 Fälle vs. 104 Fälle). Dafür traten die Parameter *L1* und der multiple Lymphknotenbefall (mindestens zwei positive Lymphknoten) als entscheidende negative prognostische Parameter auf die Überlebens- und Fernmetastasenfreien Raten hervor. Die perineurale Invasion war mit einem signifikanten Nachteil hinsichtlich der fernmetastasierungs- und Lokalrezidivfreien Überlebensrate vergesellschaftet. Für die vaskuläre

Infiltration konnten keine Unterschiede in Bezug auf sämtliche Überlebensraten verzeichnet werden. Dieser Risikofaktor lag aber nur in sieben Fällen vor, sodass der Vergleich mit der V0-Gruppe (95 Fälle) eingeschränkt war.
Die Betrachtung der Überlebensraten in Abhängigkeit des HPV-Status zeigte einen Vorteil für die positiven Tumoren. In der Subgruppenanalyse konnte ein Unterschied zwischen Mundhöhle und Oropharynx gesehen werden. So fiel auf, dass ein positiver HPV-Status für Patienten mit einem Oropharynxkarzinom einen Überlebensvorteil ergab, während ein solcher bei Mundhöhlenkarzinomen nicht zu verzeichnen war. Eine weitere Untersuchung in Abhängigkeit des Raucherstatus konnte zeigen, dass der prognostisch günstige Einfluss eines positiven HPV-Status durch Rauchen nivelliert wurde. Insgesamt stachen Patienten mit einem positiven HPV-Status und ohne Nikotinkonsum in ihrer Prognose mit deutlichen Vorteilen gegenüber den anderen drei Risikokonstellationen hervor. Damit wurde die Notwendigkeit der Unterscheidung des Rauchverhaltens in der HPV-positiven Gruppe bekräftigt.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die guten Überlebensraten bei akzeptablem Auftreten von Nebenwirkungen die Qualität und den Stellenwert der strahlentherapeutischen, als auch der operativen Behandlung von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen unterstreichen. Es bestätigte sich die wichtige prognostische Rolle des HPV-Status für Oropharynxkarzinome. Mit Verschiebungen der Risikofaktoren in Richtung HPV und einer Reduktion des Tabak- und Alkoholkonsums, wie man es bereits in anderen Regionen (USA, Skandinavien) sieht, wird sich das Prävalenz- und Inzidenzspektrum der Kopf-Hals-Tumoren wandeln. Dahingehend konnte man bereits in den letzten Jahren Anpassungen erkennen. Nachdem die HPV-Impfung für Mädchen bereits seit 2007 empfohlen wird, ist dies seit 2018 auch für Jungen anzuraten [172,173]. Die Effektivität der Vakzination, resultierend in einer Senkung der Karzinomrate, bleibt abzuwarten. Weiterhin fließt mit Einführung der 8. Version der TNM-Klassifikation seit 2017 zum ersten Mal der p16-Status in die Diagnostik der Oropharynx-Karzinome ein. Folglich werden Karzinome mit positivem p16-/HPV-Status in ein früheres Stadium eingestuft und damit die günstigere Prognose berücksichtigt [174]. Dies könnte als weiterer Schritt in Richtung Deeskalation aufgefasst werden, wobei entsprechende Therapieveränderungen bisher nur für klinische Studien zugelassen sind.
Vielversprechende Ansätze in der Weiterentwicklung der Behandlung liefern neue Immuntherapien und fortschrittliche Techniken in der Strahlentherapie (Protonenbestrahlung) sowie der Chirurgie (TORS, Lasermikrochirurgie).

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. Übersicht zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. In: *Krebs in Deutschland Für 2015/2016*. 12th ed. Berlin; 2019:16-17. doi:10.25646/5977
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. Mundhöhle und Rachen. In: *Krebs in Deutschland Für 2015/2016*. 12th ed. Berlin; 2019:24-27. doi:10.25646/5977
3. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-789. doi:10.1016/S1470-2045(10)70017-6
4. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009;125(2):362-366. doi:10.1002/ijc.24339
5. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(9):988-992. doi:10.1080/00016480601110170
6. Romanitan M, Näsman A, Ramqvist T, et al. Human papillomavirus frequency in oral and oropharyngeal cancer in Greece. *Anticancer Res*. 2008;28(4 B):2077-2080. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18751378. Accessed July 29, 2018.
7. Attner P, Du J, Näsman A, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(12):2879-2884. doi:10.1002/ijc.24994
8. Reddy VM, Cundall-Curry D, Bridger MWM. Trends in the incidence rates of tonsil and base of tongue cancer in England, 1985-2006. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(8):655-659. doi:10.1308/003588410X12699663904871
9. Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Multicenter Study in Japan. *Oncology*. 2014;87(3):173-182. doi:10.1159/000360991
10. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596
11. Jansen L, Buttmann-Schweiger N, Listl S, et al. Differences in incidence and survival of oral cavity and pharyngeal cancers between Germany and the United States depend on the HPV-association of the cancer site. *Oral Oncol*. 2018;76:8-15.

doi:10.1016/j.oraloncology.2017.11.015

12. Robert Koch-Institut, ed. Krebserkrankungen der Lippe, der Mundhöhle, des Rachens und der oberen Atemwege (»Kopf-Hals-Tumoren«, C00–C14, C30–C32). In: *Bericht Zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin; 2016:57-60. doi:10.17886/rkipubl-2016-014
13. Westra WH, Lewis JS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Oropharynx. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):41-47. doi:10.1007/s12105-017-0793-2
14. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):401-421. doi:10.3322/caac.21293
15. Schiff B. Orales Plattenepithelkarzinom. https://www.msdmanuals.com/de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/orales-plattenepithelkarzinom. Published 2018. Accessed January 12, 2019.
16. Regauer S, Mannweiler S, Anderhuber W, et al. Cystic lymph node metastases of squamous cell carcinoma of Waldeyer's ring origin. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1437-1442. doi:10.1038/sj.bjc.6690229
17. Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol*. 2004;40(2):207-213. doi:10.1016/j.oraloncology.2003.08.014
18. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 1999;83:1-4. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19990924)83:1<1::AID-IJC1>3.0.CO;2-8
19. Castellsagué X, Quintana MJ, Martínez MC, et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2004;108(5):741-749. doi:10.1002/ijc.11627
20. Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. Entwicklung des Tabakkonsums. In: *Tabakatlas Deutschland 2015*. 1st ed. Heidelberg: Pabst Science Publishers; 2015:36-37. https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-2015-final-web-dp-small.pdf. Accessed January 12, 2019.
21. Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. Alkoholkonsum von Erwachsenen – Trends und Getränkearten. In: *Alkoholatlas Deutschland 2017*. 1st ed. Heidelberg: Pabst Science Publishers; 2017:38-39. https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Alkoholatlas-Deutschland-2017_Einzelseiten.pdf.
22. Deutsches Krebsforschungszentrum, ed. Alkoholkonsum von Erwachsenen – riskanter Konsum. In: *Alkoholatlas Deutschland 2017*. 1st ed. Heidelberg: Pabst Science Publishers;

2017:40-41. https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Alkoholatlas-Deutschland-2017_Einzelseiten.pdf. Accessed March 9, 2020.

23. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-1956. doi:10.1056/NEJMoa065497
24. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*. 2015;6(3):244-248. doi:10.1080/21505594.2014.999570
25. Pfister H, Smola S. Virologie. In: Gross G, ed. *S3-Leitlinie Zur Impfprävention HPV-Assoziierter Neoplasien*. Rostock; 2013:14-15. https://www.hpv-impfleitlinie.de/doc/2013_langfassung_082-002l_Impfpraevention_HPV_assoziierter_Neoplasien_2013-12.pdf. Accessed April 15, 2020.
26. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of Human Papillomavirus Type 16 DNA in Squamous Cell Carcinoma of the Palatine Tonsil, and Not the Oral Cavity, in Young Patients: A Distinct Clinicopathologic and Molecular Disease Entity. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(11):1463-1470. doi:10.1097/00000478-200311000-00010
27. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-475. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
28. Klussmann JP, Preuss SF, Speel EJ. Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome: Molekulare Interaktion und Klinische Auswirkung. *HNO*. 2009;57(2):113-122. doi:10.1007/s00106-008-1867-y
29. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350. doi:10.1038/nrc798
30. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
31. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004;108(5):766-772. doi:10.1002/ijc.11633
32. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025
33. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology

(INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):166-181. doi:10.1093/ije/dyp350

34. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis*. 2009;199(9):1263-1269. doi:10.1086/597755
35. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1 suppl. 1):12-17. doi:10.1016/j.ygyno.2010.04.004
36. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008;30(7):898-903. doi:10.1002/hed.20796
37. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klussmann JP. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;11(1):1-29. doi:10.3205/cto000091
38. Wieland U. HPV-Infektion: Virologische Aspekte. *HIV more*. 2013;2:32-35. https://www.hivandmore.de/archiv/2013-2/hpv-infektion-virologische-aspekte.shtml. Accessed March 9, 2020.
39. Werness B, Levine A, Howley P. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science (80-)*. 1990;248(4951):76-79. doi:10.1126/science.2157286
40. Dyson N, Howley P, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science (80-)*. 1989;243(4893):934-937. doi:10.1126/science.2537532
41. Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev*. 2000;14(23):3065-3073. doi:10.1101/gad.182100
42. Veldman T, Horikawa I, Barrett JC, Schlegel R. Transcriptional Activation of the Telomerase hTERT Gene by Human Papillomavirus Type 16 E6 Oncoprotein. *J Virol*. 2001;75(9):4467-4472. doi:10.1128/JVI.75.9.4467-4472.2001
43. Oda H, Kumar S, Howley PM. Regulation of the Src family tyrosine kinase Blk through E6AP-mediated ubiquitination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(17):9557-9562. doi:10.1073/pnas.96.17.9557
44. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature*. 1993;366(6456):704-707. doi:10.1038/366704a0
45. Liggett WH, Sidransky D. Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):1197-1206. doi:10.1200/JCO.1998.16.3.1197
46. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus

testing: Relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol*. 2003;201(1):1-6. doi:10.1002/path.1433

47. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-JM, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2465-2472. doi:10.1002/ijc.22980
48. Wiest T, Schwarz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRB cell cycle control. *Oncogene*. 2002;21(10):1510-1517. doi:10.1038/sj/onc/1205214
49. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, et al. P16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: An entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1088-1096. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e84652
50. Marklund L, Näsman A, Ramqvist T, Dalianis T, Munck-Wikland E, Hammarstedt L. Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. *Cancer Med*. 2012;1(1):82-88. doi:10.1002/cam4.2
51. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, Seikaly H. HPV Status and second primary tumours in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2013;42(1):36. doi:10.1186/1916-0216-42-36
52. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 Protein Expression and Human Papillomavirus Status As Prognostic Biomarkers of Nonoropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3930-3938. doi:10.1200/JCO.2013.54.5228
53. Schache AG, Liloglou T, Risk JM, et al. Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: Sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6262-6271. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0388
54. Deutsche Krebsgesellschaft, ed. Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/kopf-hals-tumoren/therapie.html. Published 2013. Accessed January 12, 2019.
55. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1349-1359. doi:10.1016/S1470-2045(19)30410-3
56. Leitlinienprogramm Onkologie, ed. *S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, "Diagnostik Und Therapie Des Mundhöhlenkarzinoms" (Version 2.0)*. Berlin; 2012.

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLl_S3_Mundhöhlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf. Accessed January 13, 2019.

57. Mehanna H, Wong W-L, McConkey CC, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444-1454. doi:10.1056/NEJMoa1514493
58. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Choi EC. Management of contralateral no neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(10):896-901. doi:10.1002/hed.20423
59. Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, et al. Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer*. 2016;122(10):1523-1532. doi:10.1002/cncr.29938
60. von Kieseritzky K, Christmann D. Die Strahlentherapie bei Krebs. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/strahlentherapie-bei-krebs.html. Published 2014. Accessed March 10, 2020.
61. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368(9538):843-854. doi:10.1016/S0140-6736(06)69121-6
62. Cummings B, Keane T, Pintilie M, et al. Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2007;85(1):7-16. doi:10.1016/j.radonc.2007.09.010
63. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 90-03: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):13-20. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.027
64. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):7-16. doi:10.1016/S0360-3016(00)00663-5
65. Matuschek C, Haussmann J, Bölke E, et al. Accelerated vs. conventionally fractionated adjuvant radiotherapy in high-risk head and neck cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):195. doi:10.1186/s13014-018-1133-8
66. Blanchard P, Landais C, Petit C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf

of MACH-NC group. *Ann Oncol*. 2016;27:vi328. doi:10.1093/annonc/mdw376.02

67. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.014
68. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the radiation therapy oncology group 0129 trial: Long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3858-3867. doi:10.1200/JCO.2014.55.3925
69. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ed. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers, Version 1.2018*. Plymouth Meeting, PA; 2018.
70. Fan K-H, Chen Y-C, Lin C-Y, et al. Postoperative radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for oral squamous cell carcinoma in patients with three or more minor risk factors: a propensity score matching analysis. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):184. doi:10.1186/s13014-017-0910-0
71. Chen W-C, Lai C-H, Fang C-C, et al. Identification of High-Risk Subgroups of Patients With Oral Cavity Cancer in Need of Postoperative Adjuvant Radiotherapy or Chemo-Radiotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(22):e3770. doi:10.1097/MD.0000000000003770
72. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-850. doi:10.1002/hed.20279
73. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-1205. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.05.008
74. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(24):4841-4850. doi:10.1002/cncr.30939
75. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-578. doi:10.1056/NEJMoa053422
76. Tian Y, Lin J, Tian Y, et al. Efficacy and safety of anti-EGFR agents administered

concurrently with standard therapies for patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2018;142(11):2198-2206. doi:10.1002/ijc.31157

77. International Union Against Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. (Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds.). Oxford: Blackwell; 2010.
78. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute, eds. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Published 2010. Accessed May 19, 2018.
79. Perez C, Brady L. Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG). In: Perez C, Brady L, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2. Edition. Philadelphia: Lippincott; 1993:51-53.
80. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.
81. Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkol*. 2019;25:190-200. doi:10.1007/s00761-019-0534-0
82. Gemeinsames Krebsregister (GKR), ed. *Krebs in Mecklenburg-Vorpommern 2014-2015 (Landesbericht)*. Berlin; 2018. http://www.krebsregister.berlin.de.
83. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-593. doi:10.1038/bjc.2014.579
84. Argiris A, Karamouzis M V, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1695-1709. doi:10.1016/S0140-6736(08)60728-X
85. Hashibe M, Brennan P, Chuang S -c., et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-550. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0347
86. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1813-1820. doi:10.1002/ijc.22851
87. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2013;35(5):747-755. doi:10.1002/hed.22015

88. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status with Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients with Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Radiotherapy with or Without C. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1300-1308. doi:10.1200/JCO.2015.62.5970

89. Grønhøj C, Jensen JS, Wagner S, et al. Impact on survival of tobacco smoking for cases with oropharyngeal squamous cell carcinoma and known human papillomavirus and p16-status: a multicenter retrospective study. *Oncotarget*. 2019;10(45):4655-4663. doi:10.18632/ONCOTARGET.27079

90. Liu C, Talmor G, Low GM, et al. How Does Smoking Change the Clinicopathological Characteristics of Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma? One Medical Center Experience. *Clin Med Insights Ear, Nose Throat*. 2018;11:117955061879224. doi:10.1177/1179550618792248

91. Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Bloemena E, et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2740-2745. doi:10.1093/annonc/mdt319

92. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Pawlita M, Turek LP. Complex etiology underlies risk and survival in head and neck cancer human papillomavirus, tobacco, and alcohol: A case for multifactor disease. *J Oncol*. 2012;2012:571862. doi:10.1155/2012/571862

93. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. 2014;50(6):565-574. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.09.008

94. Stenmark MH, Shumway D, Guo C, et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2270-2278. doi:10.1002/lary.26566

95. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res*. 2010;16(4):1226-1235. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2350

96. Singh V, Husain N, Akhtar N, Khan MY, Sonkar AA, Kumar V. p16 and p53 in HPV-positive versus HPV-negative oral squamous cell carcinoma: do pathways differ? *J Oral Pathol Med*. 2017;46(9):744-751. doi:10.1111/jop.12562

97. Götz C, Drecoll E, Straub M, Bissinger O, Wolff K-D, Kolk A. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(47):76704-76712. doi:10.18632/oncotarget.12501

98. Anantharaman D, Muller DC, Lagiou P, et al. Combined effects of smoking and HPV16 in oropharyngeal cancer. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):752-761. doi:10.1093/ije/dyw069
99. Ghoshal S, Goda JS, Mallick I, Kehwar TS, Sharma SC. Concomitant Boost Radiotherapy Compared with Conventional Radiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck - a Phase III Trial from a Single Institution in India. *Clin Oncol*. 2008;20(3):212-220. doi:10.1016/j.clon.2008.01.011
100. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Association of human papillomavirus and p16 status with mucositis and dysphagia for head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without cetuximab: Assessment from a phase 3 registration trial. *Eur J Cancer*. 2016;64:1-11. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.008
101. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(1):1-12. doi:10.1016/S0360-3016(99)00558-1
102. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *Oncologist*. 2008;13(8):886-898. doi:10.1634/theoncologist.2008-0024
103. Brizel DM. Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 1998;8(4):237-246. doi:10.1016/S1053-4296(98)80021-0
104. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of Prolongation of Overall Treatment Time Due To Unplanned Interruptions During Radiotherapy of Different Tumor Sites and Practical Methods for Compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):654-661. doi:10.1016/J.IJROBP.2007.03.010
105. Szeszko B, Osowiecka K, Rucińska M, Wasilewska-Teśluk E, Gliński K, Kępka L. Smoking during radiotherapy for head and neck cancer and acute mucosal reaction. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2015;20(4):299-304. doi:10.1016/J.RPOR.2015.04.001
106. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):92-98. doi:10.1200/JCO.2003.01.008
107. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol*. 2011;22(3):712-717. doi:10.1093/annonc/mdq412
108. Bölke E, Gerber PA, Lammering G, et al. Development and Management of Severe Cutaneous Side Effects in Head-and-Neck Cancer Patients during Concurrent Radiotherapy and Cetuximab. *Strahlentherapie und Onkol*. 2008;184(2):105-110.

doi:10.1007/s00066-008-1829-z

109. Giro C, Berger B, Bölke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: Results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*. 2009;90(2):166-171. doi:10.1016/J.RADONC.2008.09.007
110. Rades D, Kronemann S, Meyners T, et al. Comparison of four cisplatin-based radiochemotherapy regimens for nonmetastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(4):1037-1044. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.033
111. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37(2):185-197. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695744. Accessed December 20, 2019.
112. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(1):42-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15706762. Accessed December 20, 2019.
113. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):69-76. doi:10.1200/JCO.2004.08.021
114. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-1944. doi:10.1056/NEJMoa032646
115. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
116. Geeta S, Padmanabhan T, Samuel J, Pavithran K, Iyer S, Kuriakose M. Comparison of acute toxicities of two chemotherapy schedules for head and neck cancers. *J Cancer Res Ther*. 2006;2(3):100-104. doi:10.4103/0973-1482.27584
117. Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, et al. Clinical Predictors of Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2004;130(4):401-408. doi:10.1001/archotol.130.4.401
118. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and Treatment of Dysphagia and Aspiration After Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2636-2643. doi:10.1200/JCO.2006.06.0079
119. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients: Pretreatment Evaluation, Predictive Factors, and Assessment during Radio-Chemotherapy,

Recommendations. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2013;6(3):117-126. doi:10.3342/ceo.2013.6.3.117

120. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(5):1425-1439. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.050
121. Alterio D, Gerardi MA, Cella L, et al. Radiation-induced acute dysphagia : Prospective observational study on 42 head and neck cancer patients. *Strahlentherapie und Onkol*. 2017;193(11):971-981. doi:10.1007/s00066-017-1206-x
122. Kim DR, Duprez F, Werbrouck J, et al. A predictive model for dysphagia following IMRT for head and neck cancer: Introduction of the EMLasso technique. *Radiother Oncol*. 2013;107(3):295-299. doi:10.1016/j.radonc.2013.03.021
123. Otter S, Schick U, Gulliford S, et al. Evaluation of the Risk of Grade 3 Oral and Pharyngeal Dysphagia Using Atlas-Based Method and Multivariate Analyses of Individual Patient Dose Distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):507-515. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2263
124. Yi J, Huang X, Xu Z, et al. Phase III randomized trial of preoperative concurrent chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(27):44842-44850. doi:10.18632/oncotarget.15107
125. Cacicedo J, Casquero F, Martinez-Indart L, et al. A prospective analysis of factors that influence weight loss in patients undergoing radiotherapy. *Chin J Cancer*. 2014;33(4):204-210. doi:10.5732/cjc.013.10009
126. Lu Y, Cederbaum AI. Cisplatin-Induced Hepatotoxicity Is Enhanced by Elevated Expression of Cytochrome P450 2E1. *Toxicol Sci*. 2006;89(2):515-523. doi:10.1093/toxsci/kfj031
127. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*. 1978;65(2):307-314. doi:10.1016/0002-9343(78)90825-2
128. Cersosimo RJ. Hepatotoxicity Associated with Cisplatin Chemotherapy. *Ann Pharmacother*. 1993;27(4):438-441. doi:10.1177/106002809302700408
129. Tehrany N, Kitz J, Rave-Fränk M, et al. High-grade acute organ toxicity and p16INK4A expression as positive prognostic factors in primary radio(chemo)therapy for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Strahlentherapie und Onkol*. 2015;191(7):566-572. doi:10.1007/s00066-014-0801-3
130. Becker-Schiebe M, Sperling M, Pinkert U, Hoffmann W. Impact of p16 Alterations and

Pretreatment Anemia on Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Definitive Radiochemotherapy. *Oncol Res Treat*. 2015;38(11):570-576. doi:10.1159/000441344

131. Liu C, Mann D, Sinha UK, Kokot NC. The molecular mechanisms of increased radiosensitivity of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): an extensive review. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;47(1):59. doi:10.1186/s40463-018-0302-y
132. Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DHF, Verdonck-de Leeuw IM, René Leemans C, Slotman BJ. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2009;90(2):189-195. doi:10.1016/J.RADONC.2008.12.017
133. Rawal S, Hoffman HJ, Bainbridge KE, Huedo-Medina TB, Duffy VB. Prevalence and Risk Factors of Self-Reported Smell and Taste Alterations: Results from the 2011-2012 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Chem Senses*. 2016;41(1):69-76. doi:10.1093/chemse/bjv057
134. Soo K-C, Tan E-H, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005;93(3):279-286. doi:10.1038/sj.bjc.6602696
135. Lim SH, Lee SJ, Ahn M-J, Park K, Sun J-M. Different clinical outcomes between locally advanced hypopharyngeal and oropharyngeal cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy: implication for subgroup selection for induction chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(1):40-45. doi:10.1093/jjco/hyv163
136. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3 (abstract only). *J Clin Oncol*. 2006;24(18):5507. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507.
137. Lop J, Rigó A, Codina A, de Juan J, Quer M, León X. Prognostic Significance of Extranodal Extension in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma cN0 Patients With Occult Metastatic Neck Nodes. *Acta Otorrinolaringol (English Ed*. 2018;69(3):156-164. doi:10.1016/j.otoeng.2017.07.002
138. Union For International Cancer Control (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. (Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds.). Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017. https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=_JaDDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=TNM+classification+of+malignant+tumors,+8th+ed.,&ots=28xsQSxGGx&sig=ejOQR

mcLMTUV31AhSghdHbi0-Gw#v=onepage&q=TNM classification of malignant tumors%2C 8th ed.%2C&f=false. Accessed November 27, 2019.

139. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol*. 2003;39(2):130-137. doi:10.1016/S1368-8375(02)00030-1
140. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, et al. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1002-1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.218
141. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong JG, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(1):17-21. doi:10.1016/0360-3016(93)90139-m
142. Adel M, Kao H-K, Hsu C-L, et al. Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1510. doi:10.1097/MD.0000000000001510
143. Jones HB, Sykes A, Bayman N, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol*. 2009;45(1):10-15. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.03.009
144. McMahon J, O'Brien C., Pathak I, et al. Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2003;41(4):224-231. doi:10.1016/S0266-4356(03)00119-0
145. Kurtz KA, Hoffman HT, Bridget Zimmerman M, Robinson RA. Perineural and Vascular Invasion in Oral Cavity Squamous Carcinoma. Increased Incidence on Re-review of Slides and by Using Immunohistochemical Enhancement. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(3):354-359. https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165%282005%29129%3C354%3APAVIIO%3E2.0.CO%3B2. Accessed November 27, 2019.
146. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;97(4):423-431. doi:10.1016/j.tripleo.2003.10.014
147. Maghami E, Koyfman SA, Weiss J. Personalizing Postoperative Treatment of Head and Neck Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018;38:515-522. doi:10.1200/EDBK_201087
148. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*.

2017;123(14):2762-2772. doi:10.1002/cncr.30598

149. Su W, Liu J, Miles BA, et al. Adjuvant Radiation Therapy Alone for HPV Related Oropharyngeal Cancers with High Risk Features. Chu P-Y, ed. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168061. doi:10.1371/journal.pone.0168061
150. Amini A, Jasem J, Jones BL, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016;56:1-7. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2016.02.011
151. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4142-4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904
152. Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, et al. Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer*. 2010;103(10):1510-1517. doi:10.1038/sj.bjc.6605944
153. Zafereo ME, Xu L, Dahlstrom KR, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity often overexpresses p16 but is rarely driven by human papillomavirus. *Oral Oncol*. 2016;56:47-53. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.03.003
154. Harris SL, Thorne LB, Seaman WT, Neil Hayes D, Couch ME, Kimple RJ. Association of p16INK4a overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck*. 2011;33(11):1622-1627. doi:10.1002/hed.21650
155. Lim AM, Do H, Young RJ, et al. Differential mechanisms of *CDKN2A* (p16) alteration in oral tongue squamous cell carcinomas and correlation with patient outcome. *Int J Cancer*. 2014;135(4):887-895. doi:10.1002/ijc.28727
156. Upile NS, Shaw RJ, Jones TM, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the oropharynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2739-2744. doi:10.1002/lary.24828
157. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2012;6(S1):104-120. doi:10.1007/s12105-012-0368-1
158. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2656-2664. doi:10.1002/ijc.23458
159. Ang KK, Sturgis EM. Human Papillomavirus as a Marker of the Natural History and Response to Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22(2):128-142. doi:10.1016/J.SEMRADONC.2011.12.004
160. Won H, Sun D, Chun S, et al. Prognosis of HPV-positive squamous cell carcinoma of

tonsil-expressing high level of p16 and low level of EGFR. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):5546-5546. doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5546

161. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. 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(19):3128-3137. doi:10.1200/JCO.2007.12.7662
162. Deschuymer S, Mehanna H, Nuyts S. Toxicity Reduction in the Treatment of HPV Positive Oropharyngeal Cancer: Emerging Combined Modality Approaches. *Front Oncol*. 2018;8:439. doi:10.3389/fonc.2018.00439
163. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40-50. doi:10.1016/S0140-6736(18)32779-X
164. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet (London, England)*. 2019;393(10166):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32752-1
165. Marur S, Li S, Cmelak AJ, et al. E1308: Phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx- ECOG-ACRIN cancer research group. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):490-497. doi:10.1200/JCO.2016.68.3300
166. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles BA, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol*. 2019;95:170-177. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.021
167. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, et al. Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):976-985. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.033
168. Chen AM, Zahra T, Daly ME, et al. Definitive radiation therapy without chemotherapy for human papillomavirus-positive head and neck cancer. *Head Neck*. 2013;35(11):1652-1656. doi:10.1002/hed.23209
169. Manukian G, Bar-Ad V, Lu B, Argiris A, Johnson JM. Combining Radiation and Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019;9(122). doi:10.3389/fonc.2019.00122
170. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3

KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):6000-6000. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6000

171. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer – A case matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016;120(1):48-55. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.022
172. AG HPV der Ständigen Impfkommission (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV- Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiol Bull*. 2018;26:233 – 250. doi:10.17886/EpiBull-2018-032.1
173. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiol Bull*. 2007;12:97-103.
174. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-451. doi:10.1016/S1470-2045(15)00560-4

7 Thesen

1. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Behandlungsergebnisse von 223 Patienten mit einem Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom, die sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2014 in strahlentherapeutischer Behandlung der Universitätsmedizin Rostock befanden.
2. Für die Evaluierung der Ergebnisse lag der Fokus auf den Überlebens-, Rezidiv- und Fernmetastasenraten. Zur Abschätzung der Verträglichkeit der Therapiekonzepte wurden Nebenwirkungen im akuten Stadium sowie im chronischen Zeitraum ausgewertet.
3. Männer waren häufiger als Frauen befallen (77,1% vs. 22,9%). Das mittlere Alter lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 60,2 Jahren. 46,4% wiesen einen Karnofsky performance status (KPS) von >90% auf, 53,6% waren schlechter konstituiert (KPS <90%).
   Es waren mehr Raucher als Nichtraucher zu verzeichnen (80,7% vs. 19,3%). Es waren ca. gleich viele Patienten mit bzw. ohne Alkoholabusus vertreten (50,9% vs. 49,1%).
   Die Lokalisation des Indextumors lag bei 57,8% im Oropharynx, bei 33,6% in der Mundhöhle und in 8,5% der Fälle waren Mehretagentumoren zu verzeichnen.
4. Vom gesamten Kollektiv wurden 52% adjuvant therapiert, 48% erhielten eine definitive Behandlung. Die definitive Gruppe war gegenüber den adjuvant behandelten Patienten durch mehr Alkoholabhängige, größere Tumoren (T3/T4), fortgeschrittene Nodalstatus (N2) und konsekutiv höhere UICC-Stadien (IV) geprägt. Es gab auch häufiger Mehretagenkarzinome in dieser Behandlungsgruppe.
5. In der Gruppe der adjuvant behandelten Patienten erhielten 55,2% eine alleinige Radiotherapie und 44,8% eine kombinierte Radiochemotherapie. Letztere Gruppe unterschied sich von erstgenannter durch jüngere Patienten, mehr N2-Tumoren sowie UICC-IV-Stadien. Außerdem zeigte sich häufiger eine lymphatische Infiltration (L1), extrakapsuläres Wachstum (ECE+) und eine höhere Anzahl (mehr als zwei) von Lymphknotenmetastasen.
6. In der Gruppe der definitiv behandelten Patienten erhielten 25,2% eine alleinige Radiotherapie 45,8% eine kombinierte Radiochemotherapie und 29% eine Radiotherapie mit Cetuximab. Es wurde ein Vergleich der alleinigen Radiotherapie mit der kombinierten Radiochemotherapie vorgenommen. Dabei zeigten sich in letzterer Gruppe mehr jüngere und besser konstituierte (KPS >90%) Patienten, jedoch auch häufiger N2-Tumoren.
7. Für 120 Patienten war ein p16-Status bestimmt worden. Es zeigten sich in 57,5% der Fälle ein negativer und in 42,5% ein positiver Status. In der p16-negativen Gruppe zeigten sich signifikant mehr Raucher und Alkoholabhängige sowie schlechter konstituierte (KPS <90%) Patienten. Die Tumoren dieser Gruppe waren meist in der Mundhöhle lokalisiert, wiesen häufiger eine mäßige Differenzierung (G2) und einen N0-Status auf. Dem gegenüber waren

p16-positive Tumoren vor allem im Gebiet des Oropharynx lokalisiert, schlecht differenziert (G3) sowie mit fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen (N2) assoziiert.

8. Die adjuvante Therapie zeigte signifikant geringere Ausprägungen hinsichtlich der akuten Nebenwirkungen verglichen mit der definitiven Therapie. Hinsichtlich der Spättoxizitäten konnten bis auf die *Dysphagie* (bis zu zwei Jahren nach Behandlungsabschluss) keine Unterschiede zwischen adjuvanter und definitiver Therapie belegt werden.
9. Im adjuvanten Kollektiv führte die zusätzliche Chemotherapie zu Verschlechterungen folgender akuter Toxizitäten: *Dysphagie*, *Infektion*, *Gewichtsverlust*, *Anämie*, *Leukozytopenie*, *Thrombozytopenie*, *Transaminasen*- und *Kreatinin-Anstieg*. In der definitiven Therapiegruppe zeigten Patienten nach Chemotherapie häufiger *Gewichtsverlust*, *Leukozytopenie* und *Thrombozytopenie*.
10. Es zeigten sich keine Unterschiede der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit des p16-Status. Für die chronischen Nebenwirkungen wurde bis ein Jahr nach Therapieende eine Häufung von *Dysgeusien* in der p16-negativen Gruppe verzeichnet.
11. Bei unterschiedlicher Verteilung der Patienten auf beide Gruppen zu Ungunsten der definitiven Therapie, zeigte sich ein Überlebensvorteil für das adjuvante Kollektiv.
12. Es zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen adjuvanter RT und RCT trotz negativer Prognosefaktoren (siehe Punkt 5) für letztgenannte Gruppe.
13. Das Gesamt- und Krankheitsspezifische Überleben war bei Vorliegen der Risikofaktoren R1-Resektion, L1 und >3 LK bzw. >1 LK signifikant kürzer. ECE+, L1 und >3 LK waren nachteilige Faktoren auf das Progressionsfreie Überleben. Das Fernmetastasenfreie Überleben war bei ECE+, R1, L1, >1 LK und Pn1 negativ beeinflusst.
14. Die zusätzliche Chemotherapie in definitiver Situation führte zu Vorteilen im Gesamtüberleben gegenüber der alleinigen Radiotherapie und der Radiotherapie mit kombinierter Cetuximab-Applikation.
15. Die p16-positiven Patienten zeigten bessere Gesamt- und Progressionsfreie Überlebensraten gegenüber den p16-negativen. In den Subgruppenanalysen bestätigten sich diese Vorteile für die Tumorlokalisation Oropharynx und bei Nichtrauchern. In letztgenannter Untergruppe zeigte sich zusätzlich ein Überlebensvorteil im Krankheitsspezifischen und Fernmetastasenfreien Überleben für die p16-positiven Patienten. Für Mundhöhlenkarzinome konnten keine Überlebensunterschiede in Abhängigkeit des p16-Status belegt werden.
16. Durch die günstige Prognose HPV-positiver (Oropharynx-) Karzinome besteht der Trend zur Deeskalierung der Therapie. Weitere Studien müssen untersuchen, unter welchen Umständen dieser Schritt im klinischen Alltag umgesetzt werden kann. Es bleibt ebenfalls abzuwarten, ob die HPV-Impfung zu einer Reduktion HPV-assoziierter Tumoren beitragen kann.

8 Anhang

Danksagung

Primär gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt für die Überlassung und geduldige Betreuung dieser Promotion.

Ich danke insbesondere Frau Dr. med. M. Szücs für die ausgezeichnete, stets hilfsbereite Unterstützung und Betreuung sowie ihre fachlichen und inhaltlichen Anregungen für die Erstellung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. F. Bock meinen Dank für seine akribischen Hinweise bei der Fertigstellung der Arbeit aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau A. Hornung und Frau PD Dr. Dipl.-Math. Ä. Glass vom Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung für die statistische Beratung bedanken.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie, die mich auf meinem Weg durch das Studium und die Promotion voller Unterstützung und Geduld begleitet haben.
Zum Gedenken an meinen Großvater, der mich stets zu motivieren wusste und mir mit zahlreichen Ratschlägen während meines Studiums sowie bei der Entstehung dieser Arbeit immer zur Seite stand, möchte ich ihm diese Arbeit widmen.

Lebenslauf

Name, Vorname:	Glaw, Ferdinand
Geburtstag, -ort:	18.01.1994, Jena
Familienstand:	ledig

seit 05/2020	Arzt in Weiterbildung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am SRH Wald-Klinikum Gera
07/2019 – 04/2020	Promotionsstudium
10/2012 – 06/2019	Universität Rostock - Studium der Humanmedizin Abschluss: Drittes Staatsexamen, Erlangung der Approbation
08/2008 – 07/2012	Ernst-Abbe-Gymnasium Jena Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
08/2004 – 07/2008	Carl-Zeiss-Gymnasium Jena

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Jena, den 15.04.2021 Ferdinand Glaw