

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. C.S. Betz

Retrospektive Analyse der systemischen Therapie bei rezidierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren von 2008 bis 2020

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ferdinand Friedrich Albrecht Baumgärtel
aus Hamburg

Hamburg 2023

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 09.11.2023

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Chia-Jung Busch

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	6
2	Einleitung.....	7
2.1	Kopf-Hals-Tumoren im Überblick.....	7
2.2	Ätiologie	7
2.3	Durchschnittliche Überlebensraten.....	9
2.4	Therapieansatz/Therapiefindung.....	9
2.5	Weiterführende Tumorthapien.....	12
2.6	Palliative Therapie im Überblick	14
2.6.1	Stellung der Chemotherapie.....	14
2.6.2	Stellung der Immuntherapie	16
2.7	Zweitlinientherapie	18
2.8	Alternative Therapieoptionen.....	19
3	Material und Methoden	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Analyse	20
3.3	Studiendesign und Patient:innen.....	21
3.4	Datenerhebung und statistische Analyse.....	22
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Patientenkollektiv	23
4.2	Tumorentitäten	23
4.3	Verteilung der Rezidiv-/Metastasenlokalisierung	23
4.4	Überlebensdaten.....	24
4.4.1	Überlebensdauer bezogen auf die Diagnose eines Rezidivs/einer Metastase.....	24
4.4.2	Überlebensdauer vor und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren.....	25
4.5	Anzahl der palliativen Therapiedurchläufe.....	26
4.6	Systemische Erstlinientherapie der R/M-HNSCC-Patient:innen.....	27
4.7	Systemische Zweitlinientherapie der R/M-HNSCC-Patient:innen	28
4.8	Vergleich der Therapielinien vor und nach Einführung der Immuntherapie.....	29
4.8.1	Systemische Erstlinientherapie vor November 2016.....	29
4.8.2	Systemische Erstlinientherapie nach November 2016.....	30
4.8.3	Systemische Zweitlinientherapie vor November 2016	30
4.8.4	Systemische Zweitlinientherapie nach November 2016.....	31
4.9	Therapiedauer der einzelnen Therapielinien.....	33
4.9.1	Durchschnittliche Dauer der Erstlinientherapie	33
4.9.2	Durchschnittliche Dauer der Zweitlinientherapie.....	34
4.10	Überlebensanalysen.....	35

4.10.1	Gesamtüberlebensdauer der Erstlinientherapie.....	35
4.10.2	Gesamtüberleben bezogen auf die Therapien vor und nach November 2016 ..	37
4.10.3	Gesamtüberleben bezogen auf die Therapien nach November 2016	39
4.10.4	Einfluss der Immuntherapie auf die Zweitlinientherapie.....	41
4.10.5	Zweitlinientherapie nach Immuntherapie	43
4.11	Progressionsfreies Überleben	44
4.11.1	Allgemeine Daten zum progressionsfreien Überleben	44
4.11.2	Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Therapieform	45
4.12	Die Rolle des HPV-Status	47
4.12.1	Gesamtüberleben bezogen auf den HPV-Status	47
4.12.2	Gesamtüberleben bezogen auf eine Immuntherapie und HPV-Nachweis.....	49
5	Diskussion	51
5.1	Vorwort.....	51
5.2	Patientenauswahl.....	52
5.3	Tumorentität.....	52
5.4	Gesamtüberleben nach einem Rezidiv oder einer Metastase	54
5.5	Gesamtüberleben in Bezug auf den Zeitpunkt der Erstlinientherapie	54
5.6	Anzahl der systemischen Therapien.....	55
5.7	Quantitative Veränderungen durch Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren ..	56
5.8	Vergleich der Therapiedauer	57
5.9	Überlebensanalysen der verschiedenen Therapieformen.....	58
5.10	Einfluss der Immuntherapie auf die Zweitlinientherapie	61
5.11	Zeit bis zum Progress.....	63
5.12	Die Rolle des HPV-Status	65
5.12.1	Der HPV-Status und die Immuntherapie.....	66
5.13	Ausblick.....	67
5.14	Kritik an der vorliegenden Arbeit.....	69
5.15	Zusammenfassung.....	70
5.16	Summary.....	72
6	Abbildungsverzeichnis	74
7	Tabellenverzeichnis	75
8	Literaturverzeichnis.....	76
9	Danksagung	85
10	Lebenslauf	86
11	Eidesstattliche Versicherung.....	87

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Mit der vorliegenden Arbeit soll eine retrospektive Analyse der systemischen Therapie bei rezidivierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren (R/M-HNSCC) in einem Zeitraum von 2008 bis 2020 erfolgen. Dabei beziehen sich die Analysen auf die Patientendaten des Krebsregisters des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Diese Daten wurden im Februar 2020 abgefragt.

Im Speziellen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie haben sich die Therapie-/Überlebensverläufe von Patient:innen mit R/M-HNSCC innerhalb der letzten 12 Jahre verändert?
- Wie lange überleben Patient:innen mit R/M-HNSCC nach der Diagnose des Rezidivs/der Metastasierung?
- Wie viele systemische Therapien durchlaufen die Patient:innen mit R/M-HNSCC durchschnittlich?
- Wie lange sprechen die Patient:innen auf die jeweilige Therapie an, und gibt es signifikante Veränderungen nach Einführung der Immuntherapie?
- Hat der Nachweis von HPV einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis der Therapie?

2 Einleitung

2.1 Kopf-Hals-Tumoren im Überblick

Kopf-Hals-Tumoren (engl.: *head and neck squamous cell carcinoma*) stellen eine Gruppe bösartiger Tumorerkrankungen des oberen Atmungs- und Verdauungstraktes dar. Zu dieser Gruppe zählen Tumoren der Nasenhaupthöhle, der Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, des Oropharynx, des Hypopharynx, des Larynx und der Speicheldrüsen. Am häufigsten lassen sich Plattenepithelkarzinome diagnostizieren, die aus dem Epithel der Schleimhäute hervorgehen und mit 90% den größten Anteil der Kopf-Hals-Tumoren ausmachen. [1, 2]

Kopf-Hals-Tumoren werden auf Rang sechs der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit gelistet (2019) [3]. Die Zahl der Neuerkrankungen steigt jährlich an und lag 2020 bei 931.931 Neudiagnosen und insgesamt 467.125 Todesfällen. Laut der *Global Cancer Statistics* machten die Kopf-Hals-Tumoren 4,8% aller Tumorneudiagnosen weltweit aus. [4]

Im Schnitt sind Männer häufiger betroffen. Das Robert Koch-Institut meldete 2014 für Deutschland 12.660 Erkrankungsfälle bei den Männern und 4560 bei den Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter belief sich bei den Männern auf 63 und bei den Frauen auf 65 Jahre [5]. Neben den bekannten Noxen, v.a. Alkohol und Nikotin, die für eine Tumorbildung im Kopf-Hals-Bereich mitverantwortlich sind, gibt es auch virale Erkrankungen, insbesondere Infektionen mit Humanen Papillomaviren, die mit der Tumorentstehung in Verbindung gebracht werden können. Während das weltweite mittlere Erkrankungsalter bei den nicht-viralen Tumoren bei ca. 66 Jahren liegt, konnte bei den Virus-assoziierten Patient:innen ein mittleres Erkrankungsalter von ca. 53 Jahren festgestellt werden. [3, 6]

2.2 Ätiologie

Kopf-Hals-Tumoren werden in ihrer Gesamtheit als heterogene Erkrankungen verstanden, für die es eine Vielzahl von Risikofaktoren gibt. Rauchen und Alkoholkonsum werden nach wie vor als die wichtigsten und größten Risikofaktoren angesehen. Dabei macht das Rauchen ca. 85% des Gesamtrisikos aus [7]. In Kombination können diese beiden Noxen einen synergetischen Effekt erzielen und das Risiko einer Tumorerkrankung, vor allem im Mund-Rachenraum, um ein Fünzigfaches steigern [8]. Ein wesentlicher Faktor bei diesen Noxen ist jedoch auch die Häufigkeit und die Dauer des Konsums; vor allem beim Rauchen. Der Tabakkonsum zählt weltweit zu dem wichtigsten Risikofaktor. In den letzten Jahren konnte jedoch ein Rückgang der Tumorerkrankten in Kombination mit Tabakkonsum in den USA und West-Europa beobachtet werden [9]. In Ost-Europa und Asien, besonders in Indien und China, steigen die Fälle der Neuerkrankungen mit nachgewiesenem Tabakkonsum an. Der Einfluss von E-Zigaretten auf die Bildung von Kopf-Hals-Tumoren ist noch weitgehend unerforscht. Zusätzlich ist der Konsum von Betelnüssen und Betelpfeffer in vielen asiatischen Ländern verbreitet und nachweislich ebenfalls als Risikofaktor für die Bildung von oralen Karzinomen bekannt [10]. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass eine einseitige, nitrosaminreiche (z.B. gesalzener Fisch) und vitaminarme Ernährung sowie der übermäßige Konsum von Fleisch und gebratenem Essen, das Risiko einer Tumorbildung ebenfalls erhöhen können [11, 12].

Außerdem wird der zunehmenden Luftverschmutzung mit organischen und nicht organischen Chemikalien, vor allem in den Entwicklungsländern und speziell in Indien und China, eine fördernde Wirkung auf die Bildung von Tumoren der Atemwege zugesprochen [13, 14].

Weitere mögliche Risikofaktoren sind eine schlechte Mundhygiene und eine unregelmäßige zahnärztliche Kontrolle, bei welcher eine beginnende maligne Veränderung der Mundschleimhaut diagnostiziert werden könnte [15]. Auch Menschen, die an einer Fanconi-Anämie leiden, sind häufiger von Kopf-Hals-Tumoren betroffen, da hier Mutationen an Genen vorliegen, welche für die Reparatur der DNA verantwortlich sind. Eine hohe Chromosomenbruchrate erhöht das Risiko von malignen Melanomen, vor allem im Mundraum, deutlich [16].

Abgesehen von den verschiedenen Noxen, die hauptsächlich in den Regionen zu malignen Veränderungen führen, in denen sie auch mit dem menschlichen Gewebe in Berührung treten, gibt es noch chronische Infektionen mit Viren (Humanes Papillomavirus (HPV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV)), die zu einer häufigeren Ausbildung von Kopf-Hals-Tumoren führen. So ist insbesondere HPV dafür bekannt, am Zungengrund, im oberen Rachenabschnitt und im Bereich der Rachenmandeln, also hauptsächlich im Bereich des lymphatischen Gewebes, bei der Tumorbildung eine wichtige Rolle zu spielen, wohingegen Tabak- und Alkoholkonsum für alle übrigen Lokalisationen einen wesentlichen Risikofaktor darstellt [17, 18]. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf den Subtypen 16 und 18 des HP-Virus, da diese eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Malignomen im Oropharynx haben.

Wie schon von Windon et al. festgestellt, liegt das Erkrankungsalter bei diesen Patient:innen häufig unter dem mittleren Durchschnittsalter der HNSCC-Patient:innen, bei denen keine Virusinfektion nachgewiesen wurde. Zudem lässt sich häufig auch eine Tumorbildung bei jüngeren Patient:innen feststellen, die weder an einem Alkohol- noch Nikotinabusus leiden [6, 19]. Auch hier sind Männer statistisch gesehen häufiger betroffen. HPV-Infektionen werden hauptsächlich durch oralen Geschlechtsverkehr übertragen und kommen dort am häufigsten vor, wo eine geringere Impfquote gegen HPV in der Bevölkerung vorliegt [20, 21].

Mitverantwortlich für die Entstehung von Tumoren, insbesondere von den Kopf-Hals-Tumoren, ist eine Mutation/Blockade von Tumorsuppressorgenen, wie z.B. dem Protein p53. Dieses ist, neben vielen anderen Mechanismen, für eine kontrollierte und regelrechte Zellteilung im Zellzyklus verantwortlich und kann durch seine Bildung den Zellzyklus stoppen und sogar zur gezielten Apoptose der Zelle führen, wenn der Zellzyklus nicht ordnungsgemäß abläuft. Bei HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren konnte in einer Untersuchung des Cancer-Genome-Atlas (TCGA) eine Mutationsrate von 84% im p53-Gen festgestellt werden. [22, 23]

Bei HPV-Infektionen haben die viralen Onkoproteine E6 und E7 eine inaktivierende Wirkung auf die Tumorsuppressorgene p53 und Rb1 [24]. Neben der Expression dieser Proteine scheint auch die Integration von HPV in das Genom des Wirtes eine wichtige Rolle zu spielen. Zum einen steigt dadurch die Expressionsrate der Virusproteine, und zum anderen wird die Expression wichtiger anderer Proteine, wie dem *Programmed-death-ligand 1* (PD-L1), beeinflusst, der bei der Immuntherapie dieser Tumorerkrankungen von großer Relevanz ist [25].

Auch wenn noch heute etwa jeder:jede zweite HNSCC-Patient:in innerhalb von 5 Jahren nach Stellung der Diagnose stirbt, ist die Prognose bei HPV-positiven Patient:innen besser als bei HPV-negativen [26-28]. Dies liegt an vielen Faktoren und ist zumeist auf eine bessere lokoregionale Kontrolle zurückzuführen. Zudem sind die erkrankten Patient:innen meist deutlich jünger und vom Allgemeinzustand her besser als die HPV-negativen [29]. Außerdem konnte eine höhere Strahlenempfindlichkeit sowie eine verbesserte Radiosensibilisierung im Zusammenspiel mit Cisplatin festgestellt werden [30].

Auch eine Infektion mit Epstein-Barr-Viren kann vor allem im Nasopharynx zu einer Entstehung von Karzinomen führen. Hier ist das mit einer EBV-Infektion assoziierte und exprimierte *latent-membrane-protein 1* (LMP1) für eine Blockade der p53-vermittelten Zellapoptose und die daraus erhöhte Wahrscheinlichkeit von Mutationsausbildungen für die Tumorbildung verantwortlich [31-33]. Der Anteil der mit EBV assoziierten Tumoren spielt in Westeuropa und den USA aber eine eher untergeordnete Rolle, da hier eine Inzidenz von ca. 1-2 Fällen pro 100.000 Menschen pro Jahr vorliegt [34].

2.3 Durchschnittliche Überlebensraten

Insgesamt betrachtet liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei Männern bei ca. 51% und bei Frauen bei ca. 61% [23].

Im Detail unterscheiden sich die Überlebensraten der unterschiedlichen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich jedoch voneinander. So gab das Zentrum für Krebsregisterdaten für Larynxkarzinome eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 61% (Männer) bzw. 63% (Frauen) an, wohingegen die Überlebensrate bei den Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen bei Männern nur bei 47% lag, die der Frauen hingegen bei 63% [35] (Daten aus Deutschland von 2017). Zum einen wird deutlich, dass sich die Überlebensraten nach der Tumorlokalisation richten und zum anderen, dass es einen klaren Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Überlebenserwartung gibt.

Bezogen auf Deutschland ist das Oropharynxkarzinom mit rund 40% aller HNSCC bei Männern am häufigsten. Bei Frauen sind es allerdings mit 46% aller HNSCC, Tumoren der Mundhöhle und der Lippen. Das ist vor allem durch den geringeren Tabak- und Alkoholkonsums bei Frauen zu erklären. Zudem wird mehr als jeder vierte bis fünfte Tumor bei Frauen in einem früheren Stadium diagnostiziert, aber nur jede siebte Erkrankung bei Männern, was ebenfalls einen großen Einfluss auf die Überlebensrate hat. [36]

2.4 Therapieansatz/Therapiefindung

Um die richtige Therapie für Patient:innen mit HNSCC zu finden, ist eine umfangreiche Diagnostik und Anamnese nötig. Das Kopf-Hals-Tumorzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf orientiert sich bei der Therapiefindung daher an den NCCN-Guidelines und hat, daran angelehnt, einen internen Therapieleitfaden verfasst.

Die in dieser Arbeit untersuchten Therapien beziehen sich auf einen palliativen Therapieansatz bei rezidierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Je nach Schweregrad der Tumorerkrankung bei der Erstdiagnose kommen vor der palliativen Behandlung kurative Therapien zum Einsatz.

Eine relevante Größe für die Therapieentscheidung ist die TNM-Klassifikation. Abgesehen von dem körperlichen Zustand des:der Patient:in wird hier der Tumor und seine Ausbreitung bewertet.

Die drei wichtigsten Faktoren stellen dabei die Tumorausdehnung (T), der Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) dar.

In der Kopf-Hals-Region gibt es für die einzelnen anatomischen Abschnitte spezifische TNM-Klassifikationen. So kann eine explizite Bewertung von Mundhöhlen-, Nasenhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx-, Nasopharynx- und Larynxkarzinomen vorgenommen werden. Jedes TNM-Stadium lässt sich zudem in ein Stadium der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC frz.: *Union internationale contre le cancer*) einteilen. So lässt sich eine bestimmte Kombination aus T-, N- und M- Stadien einem von vier Gesamtstadien zuordnen. [37]

In Abhängigkeit der anatomischen Regionen gibt es jeweils ein spezifisches Behandlungskonzept. Für eine grobe Übersicht lässt sich jedoch zusammenfassend folgende Therapieempfehlung aufstellen.

Stadium I und II beschreiben relativ kleine Primärtumore ohne regionäre Lymphknotenbeteiligung. Hier wird in der Regel eine kurative Monotherapie mit Fokus auf einer operativen Entfernung oder alleinigen Bestrahlung des Tumors empfohlen.

Stadium III-Tumoren sind entweder sehr große, aber lokal begrenzte und/oder Tumoren mit einer Beteiligung eines lokalen Lymphknotens. Auch bei diesen Tumoren kann erstmal eine operative Entfernung des Primärtumors geprüft werden. Jedoch bietet hier auch die Radiochemotherapie eine gleichwertige Alternative und kann ebenfalls als Primärtherapie angewendet werden. Liegt eine Beteiligung eines lokalen Lymphknotens vor, schließt sich an die Operation meist eine Radiotherapie, in Fällen einer nicht kompletten Tumorentfernung auch eine Radiochemotherapie, an.

Stadium IV-Tumoren werden nochmal in 3 Subgruppen unterteilt. Zu diesen Subgruppen gehören sehr große, das umgebende Gewebe infiltrierende und/oder Tumoren mit multipler Lymphknotenbeteiligung, bis hin zu Tumoren mit ausgebildeten Fernmetastasen. Auch die Stadium IV-Erkrankungen können operativ und/oder mit einer Radiochemotherapie behandelt werden. Bei diesen Patient:innen kommt es jedoch häufiger vor, dass, aufgrund der Schwere und des Verlaufs der Erkrankung, primär nur Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapien eingesetzt werden. Befindet sich der:die Patient:in jedoch in einem besseren Gesundheitszustand, kann neben der Entfernung des Primärtumors auch die Entfernung von Fernmetastasen diskutiert werden. Dabei spielen die Lage und das Ausmaß der Metastasierung eine entscheidende Rolle. Neben der operativen Entfernung kann auch eine lokale Strahlentherapie verwendet werden.

In weit fortgeschrittenen Stadien mit schlechter Prognose, schlechtem Allgemeinzustand und der fehlenden Möglichkeit, zu operieren oder zu bestrahlen, werden auch rein schmerzlindernde und rein unterstützende Therapien im Sinne der supportiven Palliativmedizin angewendet (engl. Best Supportive Care, BSC).

Behandlungskonzept von Kopf-Hals-Tumoren

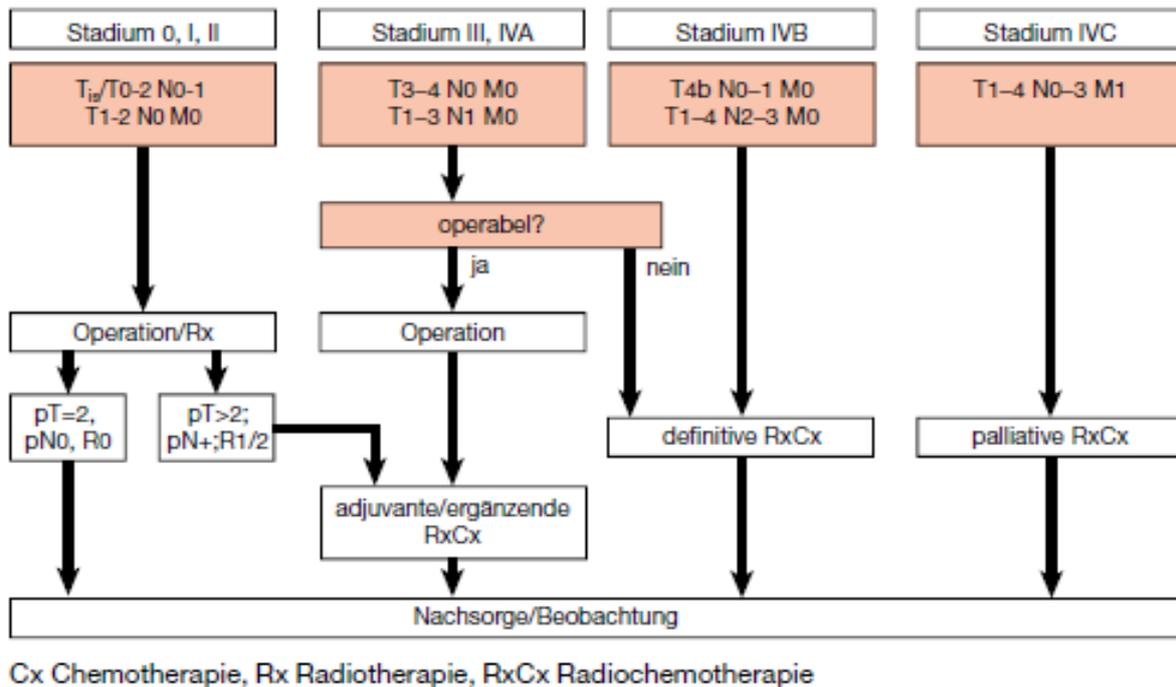


Abbildung 1: Behandlungskonzept von Kopf-Hals-Tumoren

Grafik: Dietmar Berger, Roland Mertelsmann; Das Rote Buch, 2017, 6 Auflage

Die Abbildung 1 fasst das wesentliche Vorgehen bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches zusammen. Jedoch bietet diese, nach heutigen Ansichten veraltete, Darstellung weniger Spielraum und zeigt vor allem für weit fortgeschrittene Tumorerkrankungen stark eingeschränkte Therapieansätze. Wie in der vorigen Erklärung beschrieben, sollte bei jeder Tumorerkrankung eine operative Therapie in Betracht gezogen werden. Zudem stellt auch die operative Entfernung von Metastasen eine sinnvolle Ergänzung zur Behandlung des Primärtumors dar. Seit Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren stehen weitere Therapieregime zur Verfügung.

2.5 Weiterführende Tumortherapien

Nicht operable, rezidierte und/oder fernmetastasierte Tumoren werden oftmals direkt oder im Verlauf systemisch palliativ therapiert. Dabei geht es, anders als bei BSC, um eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Sicherung der Lebensqualität.

Sind die Möglichkeiten der Chirurgie und Strahlentherapie mit kurativer Absicht ausgeschöpft, kommen Chemo-, Radiochemo- und/ oder immunmodulierende Therapien zum Einsatz. Dabei wird eine sogenannte Erstlinientherapie, also die erste Therapie im palliativen Setting, bis zu einem erneuten Progress durchgeführt. Anschließend kommen Zweitlinienprotokolle zur Anwendung. Diese bestehen aus Mono- und Polychemotherapien, die sich nach der Erstlinientherapie richten und daran angepasst ausgewählt werden. Seit 2017 sind zusätzlich auch Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Zweitlinientherapie zugelassen [38]. Kommt es unter der Zweitlinientherapie wiederholt zu einem Progress oder zu starken Nebenwirkungen, können Dritt- oder auch Viertlinientherapien versucht werden [39].

Abgesehen von den gewählten Therapien, unterliegt die gesamte Planung einer interdisziplinären Organisation im Zusammenspiel mit den von den Patient:innen geäußerten Bedürfnissen und Wünschen. So wird vor allem auch in den NCCN-Richtlinien ein besonderes Augenmerk auf die Betreuung der Patient:innen nach der Primärtherapie gelegt. Diese setzt sich neben einer regelmäßigen Tumorkontrolle auch aus physischen und psychischen Aufbauprogrammen zusammen [40]. So werden im Vorfeld unterstützende Therapien nach der Hauptbehandlung evaluiert, wie z.B. das Adaptieren der postoperativen Situation mit ästhetischen oder funktionellen Einschränkungen, um einen Weg zurück zu einem adäquaten Alltag zu gewährleisten. Die Lebensqualität (engl.: *Quality of Life*, QoL) spielt daher gerade in der Therapie von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eine wichtige Rolle.

Sie setzt neben der medizinisch-therapeutischen Intervention, welche zum Ziel hat, eine Krankheit zu kurieren und die krankheitsbedingten Verluste zu minimieren, auf die Beurteilung von Nutzen und Erfolg einer Behandlung. Dabei wird auf subjektive Einflussgrößen, die für jeden:jede Patienten:in spezifisch evaluiert werden, Rücksicht genommen. Zudem ist es, im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung, auch wichtig, in Erfahrung zu bringen, welche Vorstellungen und Wünsche der:die Patient:in hat, und zu welchem Grad eine physische und psychische Belastung durch die Therapie toleriert wird.

Mögliche Faktoren, die man unter dem Begriff „Lebensqualität“ zusammenfasst, sind:

Körperliche Verfassung (Symptome, Schmerzen), Funktionalität (Aktivität), familiäre Einbindung, Religiosität, emotionale Ausgeglichenheit, therapeutische Zufriedenheit, Zukunftsplanung, Sexualität, soziale Beziehungen, berufliche Funktion usw. [41]

Der *Performance Status* (PS) ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil dieser Charakterisierung. Er beschreibt den physischen Zustand von Krebspatient:innen und gibt Auskunft über das Allgemeinbefinden und die Einschränkungen bei Aktivitäten des Alltags. Diese Information hilft bei der Entscheidung, welche Therapie für den:die Patienten:in erträglich ist und ob ein erneutes kuratives oder palliatives Vorgehen ratsam wäre. [42]

Die beiden wichtigsten Systeme zur Klassifizierung sind der Karnofsky-Index, welcher von 100% (keine Einschränkungen) bis 0% (Tod) reicht und der von der NCCN verwendete ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) -Status, der, anders als der Karnofsky-Index, eine Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod) verwendet. [43]

Karnofsky-Index		WHO/ECOG Performance Status	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort		
0	Tod	Tod	5

Tabelle 1: Bewertungsformen des körperlichen Zustands der Patient:innen

Grafik: DocCheck Flexikon, Artikel: „Performance_Status“, Mai 2017

2.6 Palliative Therapie im Überblick

2.6.1 Stellung der Chemotherapie

Bei weit fortgeschrittenen oder rezidivierten Tumoren, bei denen eine kurative Therapie in Form einer Operation oder Bestrahlung nicht mehr möglich ist, folgt eine systemische palliative Therapie. Die richtige systemische Therapie richtet sich heutzutage nach Art und Zeitpunkt möglicher Vortherapien, dem allgemeinen Gesundheitszustand des:der Patienten:in und den individuellen Patientenwünschen.

Eine für lange Zeit als Goldstandard geführte systemische Therapie bei rezidivierenden und/oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren ist die Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll. Dieses Protokoll beinhaltet eine initiale Gabe von Cisplatin (100mg/m² KOF [Körperoberfläche] an Tag 1) oder Carboplatin (AUC5 [*area under the curve*]) sowie die Gabe von 5-Fluorouracil (1000mg/m² KOF an Tag 1 bis 4). Zusätzlich kommt der gegen EGFR gerichtete Antikörper Cetuximab mit einer Initialdosis von 400mg/m² KOF an Tag 1 und Folgedosen von 250mg/m² an Tag 8 und 15 hinzu. Nach 22 Tagen beginnt ein neuer Zyklus, der im besten Fall 6-malig wiederholt wird. Nach Beendigung der Zyklen folgt eine Erhaltungstherapie mit Cetuximab 250mg/m² KOF wöchentlich, bis sich ein Progress zeigt oder Nebenwirkungen auftreten, die gegen eine Fortführung der Therapie sprechen. 2008 konnte Vermorken et al. demonstrieren, dass die Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll, der alleinigen Therapie mit Cisplatin/Carboplatin mit 5-Fluorouracil, in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben überlegen war (10,1 Monate vs. 7,4 Monate). Zudem verbesserte sich das progressionsfreie Überleben (5,6 Monate vs. 3,3 Monate) und die objektive Ansprechrates mit der Hinzunahme von Cetuximab. [44]

Lediglich die Anzahl der Nebenwirkungen stieg mit der Hinzunahme von Cetuximab an. Mit Cetuximab in Verbindung gebrachte Nebenwirkungen sind ein akneiformer Hautausschlag (Rash-Reaktion), welcher 70 bis 80% der Patient:innen betrifft und bei ca. 5 bis 10% der Fälle schwer ausgeprägt ist (Grad 3 und 4 nach der *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), anaphylaktische Reaktionen und eine Hypomagnesiämie [45, 46]. Außerdem steigt in Kombination mit cisplatinhaltigen Chemotherapien das Risiko von Leuko- und Neutropenien, wodurch wiederum das Risiko von schweren Infektionen gesteigert ist [47].

Die Wirkweise von Cetuximab beruht auf der Blockade des EGF-Rezeptors (engl.: *epidermal growth factor receptor*). Dieser Rezeptor gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen und ist in vielen Kopf-Hals-Tumoren wiederzufinden. Die Liganden EGF und TGF- α aktivieren den Rezeptor. Die Verbindung setzt eine Autophosphorylierungsreaktion in Gang, welche über Signalkaskaden zum Zellwachstum führt [46]. Zudem werden die Angiogenese gefördert und der programmierte Zelltod gehemmt. Der aktivierte EGF-Rezeptor führt also zu einem gesteigerten Tumorwachstum und fördert die Metastasierung des Tumors [48]. Eine hohe EGFR-Expression korreliert daher auch mit einer geringeren Überlebenschancen und einer erhöhten Strahlenresistenz. Cetuximab blockiert diese Rezeptoren, sodass die Liganden dort nicht mehr andocken können und unterbindet daher die positive Wirkung dieser Rezeptoren auf das Tumorwachstum [49-51].

Eine weitere Möglichkeit der systemischen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren bietet das TPEX-Protokoll. Bei diesem Protokoll wird das beim EXTREME-Regime eingesetzte 5-Fluorouracil durch ein Taxan, meistens Docetaxel, ersetzt. Docetaxel wird zusammen mit Cisplatin/Carboplatin an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben (75mg/m² KOF Docetaxel+ 75mg/m² Cisplatin). Cetuximab kommt, wie bei dem EXTREME-Protokoll, an Tag 1, 8 und 15 dazu. Insgesamt werden bei diesem Protokoll jedoch nur 4 Zyklen durchlaufen, und nach dem 4. Zyklus schließt sich eine Erhaltungstherapie mit 500mg/m² KOF Cetuximab alle 2 Wochen an [52].

Taxane besitzen eine zytostatische Wirkung und hemmen den Abbau des Spindelapparates der Tumorzelle, wodurch sie die weitere Mitose der Krebszellen verhindern [53].

Eine anfänglich erhoffte Überlegenheit des TPEX-Protokolls gegenüber dem EXTREME-Protokoll konnte von Guigay et al. nicht gezeigt (GORTEC 2014-01 TPExtreme) werden. In der Phase III-Studie wurden die beiden Regime miteinander verglichen. Zwar konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt werden (13,4 Monate EXTREME vs. 14,5 Monate TPEX), jedoch fanden sich in den sekundären Endpunkten der Studie deutliche Unterschiede im Sicherheitsprofil der Therapien. Die Therapie nach dem TPEX-Protokoll zeigte weniger schwere Nebenwirkungen (Grad 4: 36% vs. 51%). Zusätzlich zeigten die Patient:innen eine bessere Compliance, wodurch deutlich mehr TPEX-Therapien als geplant beendet werden konnten (72% vs. 44%) [54]. Gleichzeitig kam es zu weniger Therapieverzögerungen. Daraus ergab sich die Empfehlung, EXTREME in Zukunft durch TPEX zu ersetzen, vor allem bei den Patient:innen, bei denen eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht möglich ist. [55]

Neben den angeführten Therapien kommen zusätzlich noch weitere Medikationen zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren in der Erst- bzw. Zweitlinie der systemischen palliativen Therapie zum Einsatz. Wie die TPEX-Studie zeigen konnte, lassen sich durch den Einsatz von Taxanen, in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie und Cetuximab, ebenfalls gute Ergebnisse erzielen, die dem EXTREME-Regime in Bezug auf das Sicherheitsprofil sogar überlegen sind. Außerdem erfordert die Therapie mit Paclitaxel (Taxan) oder Docetaxel keine stationäre Überwachung, da keine längeren Infusionen nötig sind. Durch weniger stationäre Aufenthalte steigt zudem die Lebensqualität der Patient:innen an. [56]

So konnte eine Phase II-Studie von Tahara et al. ebenfalls vielversprechende Ergebnisse mit einer Kombination aus Paclitaxel, Carboplatin und Cetuximab liefern. Hier bestand die Medikation aus Paclitaxel 100 mg/m² KOF an Tag 1 und 8, Carboplatin mit einer AUC (*Area under the curve*) von 2,5 an Tag 1 und 8 und Cetuximab mit einer Initialdosis von 400 mg/m² KOF an Tag 1, gefolgt von 250 mg/m² KOF jede Woche. Dieser Zyklus wiederholt sich alle 3 Wochen und sollte im besten Fall 6-malig appliziert werden. Cisplatin wurde hier durch Carboplatin ersetzt. Dabei handelt es sich ebenfalls um ein Platinsalz, welches jedoch in Bezug auf die Toxizität besser vertragen wird und zum Einsatz kommt, wenn Cisplatin aufgrund von Vorerkrankungen nicht gegeben werden kann. Auch wenn dieses Platinderivat weniger neuro- und nephrotoxisch ist als Cisplatin, zeigen sich bei manchen Patient:innen deutlichere myelotoxische Nebenwirkungen wie z.B. Thrombozytopenien. [57]

Das Gesamtüberleben der Patient:innen betrug im Median 14,7 Monate und das progressionsfreie Überleben lag bei 5,2 Monaten. Abgesehen von einer Neutropenie (68%) und Hautreaktionen (15%) lag das Nebenwirkungsprofil dieser Therapie bei Grad 3- oder 4-Nebenwirkungen bei unter 10%. [56]

Ein weiterer Vorteil dieser Medikation ist die wöchentliche Gabe mit einer Anpassungsmöglichkeit der Dosierung, um ggf. damit rechtzeitig auf Nebenwirkungen reagieren zu können. Zwar hatten in der angeführten Studie 68% der Patient:innen eine Neutropenie, jedoch entwickelte sich durch die adjustierbare Chemotherapie nur bei 9% eine febrile (schwerwiegende) Neutropenie [58]. Abgesehen von der Kombination aus einer platinhaltigen Chemotherapie mit Cetuximab, können Taxane auch als Monotherapie oder in Kombination mit Cetuximab als Zweit- oder Drittlinientherapie angewendet werden. Zudem könnte die Kombination aus Cetuximab und einem Taxan eine wichtige Rolle bei der Therapie von Patient:innen spielen, welche unter der Behandlung mit Pembrolizumab einen Progress entwickeln [59]. Ferner wird aktuell in einer Phase II-Studie die Kombination aus Docetaxel und Pembrolizumab untersucht [60].

2.6.2 Stellung der Immuntherapie

Lange Zeit war die systemische Therapie darauf ausgelegt, die Zellteilung der Tumorzellen mit Zytostatika zu stoppen oder tumoreigene Merkmale gezielt mit in die Therapie einzubeziehen und zu nutzen (bspw. der Einsatz von EGFR-Antikörpern). In den letzten Jahren kam ein neuer und wichtiger Bereich hinzu, der auf eine Reaktivierung des körpereigenen Immunsystems setzt, um damit die Tumorzellen zu bekämpfen. Dabei stehen die Immuncheckpoints im Fokus.

Immuncheckpoints sind körpereigene Rezeptoren, die als Immunreaktionsregulierer fungieren. Durch sie werden Immunreaktionen gesteigert oder gedrosselt. Diese Funktion ist auch bei der Bekämpfung von Tumorzellen relevant. Körpereigene und körperfremde Proteine werden als Peptide an der Zelloberfläche durch sogenannte MHC-Klasse-1-Rezeptoren den T-Zellen präsentiert. Wird ein Fremdantigen, also ein körperfremdes Protein, über den T-Zellrezeptor einer T-Zelle erkannt, setzt sich eine Aktivierung der T-Zelle in Kraft, die in der Zerstörung der körperfremden Zelle endet. Um diesen Prozess zu regulieren und die Aktivität der T-Zelle zu beenden, kommt ein inhibierendes Checkpointmolekül zum Einsatz, welches an einen speziellen Rezeptor auf der T-Zelloberfläche bindet und die T-Zelle deaktiviert. Jedoch können sich auch Tumorzellen diesen Signalweg zu Nutze machen und so die Aktivität der gegen sich gerichteten T-Zellen herunterregulieren. Sie exprimieren dabei das passende Molekül, was ebenfalls zum Rezeptor auf der T-Zelloberfläche passt. [23, 61]

Um diesen *Escape*-Mechanismus der Tumorzellen zu verhindern, werden nun gezielt Antikörper z.B. gegen die regulierenden T-Zellrezeptoren eingesetzt, um diese für die Tumorzellen unzugänglich zu machen. Im Falle der Medikamente Pembrolizumab und Nivolumab, die in dieser Arbeit untersucht wurden, handelt es sich um PD-1-Inhibitoren, die den PD-1-Rezeptor auf der T-Zelloberfläche blockieren, sodass exprimierte PD-L1 und PD-L2 Moleküle auf der Tumorzelloberfläche dort nicht mehr andocken können. Eine Runterregulierung des Immunsystems wird somit verhindert und die zytotoxischen T-Zellen bleiben aktiv. [39, 62]

Vielversprechende Ergebnisse mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren führten erst in den USA und etwas später auch in Europa zu Zulassungserweiterungen für Pembrolizumab (USA 2016) [63] und Nivolumab (Europa 2017) [64]. Eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hat allerdings nicht bei allen Patient:innen die gleich gute Wirkung. Bislang sprechen nur ca. 20% überhaupt auf eine solche Therapie an [23]. Zudem kommt es bei diesen Patient:innen zu deutlichen Unterschieden hinsichtlich der Wirkung der Medikamente, wie in der Keynote-048-Studie von 2019 [65] und auch schon in der Checkmate-141-Studie von 2016 [64] deutlich wurde.

Dabei zeigte sich, dass der Grad der Expression des Liganden, in dem Fall PD-L1, in einem direkten Zusammenhang mit dem Therapieerfolg steht. Ferner wurde ein Überlebensvorteil bei den Patient:innen sichtbar, die früh mit der Immuntherapie begannen und eine lange Ansprechdauer auf das Medikament (in diesem Fall Pembrolizumab) aufzeigten [65].

Neuere Erkenntnisse führten zu einem Umdenken in der Therapieordnung bei metastasierten und/oder rezidierten Kopf-Hals-Tumoren. Immuntherapeutika kamen nach 2017 primär in der Zweitlinientherapie zum Einsatz. Sie wurden bei platinrefraktären Tumoren eingesetzt, während man bei platinnaiven Tumoren vorwiegend auf eine Chemotherapie setzte. Erst mit Ergebnissen, wie sie die Keynote-048-Studie lieferte, kam der Einsatz von Immuntherapeutika auch als Erstlinientherapie in Frage, und die Relevanz von Biomarkern, wie PD-L1, wurde deutlich. Daher konzentriert sich die aktuelle Forschung darauf, sich neben verschiedenen Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren vor allem auf die Charakterisierung der Tumoren zu fokussieren, um eine bessere Vorhersagbarkeit über den Therapieerfolg treffen zu können. [23]

Somit ist es heutzutage obligat, Patient:innen auf die Expression dieser Liganden zu prüfen und einen Wert zu erheben, der die Quantität dieser Expression wiedergibt. Für den Einsatz von Pembrolizumab wird der CPS-Wert (engl.: *Combined Positive Score*) benötigt, der die Anzahl PD-L1-positiver Tumor- und Immunzellen im Tumorgewebe, geteilt durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen, multipliziert mit 100, darstellt [66] und zum anderen den TPS-Wert (engl.: *Tumor Proportion Score*), der insgesamt den prozentualen Anteil an PD-L1-positiven Tumorzellen wiedergibt [67]. Dabei sind beide Werte bei der Therapieentscheidung heranzuziehen; der CPS-Wert wird jedoch vor allem dann erhoben, wenn es darum geht, eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab zu prüfen.

Unter Inbezugnahme der Scoring-Methoden und der Ergebnisse der Keynote-048-Studie, ergibt sich für Pembrolizumab folgende Empfehlung: In der Studie konnte ein Überlebensvorteil unter einer Pembrolizumab-Monotherapie als Erstlinientherapie bei PD-L1-positiven Tumoren ($CPS \geq 1$) und unter einer Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Platin und 5-Fluorouracil als Erstlinientherapie für alle Tumoren gegenüber der Chemotherapie mit Cetuximab und Platin mit 5-Fluorouracil (EXTREME) gezeigt werden. Jedoch zeigte die Monotherapie nur einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie mit Cetuximab bei einem CP-Score von ≥ 20 (14,8 vs. 10,7 Monaten). Dies untermauerte die Beobachtung, dass es einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, sowohl bei der Monotherapie als auch bei der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab mit steigender PD-L1-Expression, gab. Das progressionsfreie Überleben konnte jedoch durch die Pembrolizumab-Therapie in beiden Fällen nicht gesteigert werden. Zudem fiel die Ansprechrate in der Gesamtkohorte bei einer Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zum EXTREME-Regime schlechter aus. Aktuell ist in Europa sowohl die Monotherapie als auch Pembrolizumab, kombiniert mit einer Chemotherapie in der Erstlinie bei einem CPS-Wert von ≥ 1 , zugelassen. [65]

Auch als Nachfolgetherapien bei Therapieversagern mit platinhaltigen Chemotherapien können Pembrolizumab und Nivolumab eingesetzt werden, sofern für Pembrolizumab ein positiver TPS-Wert von $\geq 50\%$ vorhanden ist [39]. Hierzu zeigte auch die Checkmate-141-Studie eine Überlegenheit von Nivolumab als Monotherapie bei platinrefraktären Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu den sonst gängigen Monotherapien mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat (Folsäure-Antagonist). Zudem konnte, sowohl für die PD-L1-positiven als auch für die PD-L1-negativen Tumoren, ein Überlebensvorteil mit Nivolumab festgestellt werden.

Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen Überlebens von 2,4 Monaten in der Patientengruppe, welche mit Nivolumab (3mg/kg KG alle 2 Wochen) behandelt wurde und fast eine Verdopplung der 1-Jahres-Überlebensrate.

Außerdem war der Anteil schwerwiegender und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) [68] bei den Nivolumab-Patient:innen gegenüber der Kontrollgruppe reduziert (13% zu 35%) [69]. Aus diesen Ergebnissen ergab sich die Empfehlung, Nivolumab als Monotherapie bei einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie einzusetzen [39].

Die Keynote-040-Studie untersuchte ebenfalls die Wirkung von PD-1-Inhibitoren gegenüber klassischen Monotherapien (Cetuximab, Methotrexat und Docetaxel). Hierbei handelte es sich jedoch um Pembrolizumab als Monotherapie bei platinrefraktären HNSCC. Dabei wurde Pembrolizumab in 200mg Dosen alle 3 Wochen verabreicht und mit dem gleichen Vergleichsarm wie in der Checkmate-141-Studie verglichen. Das Gesamtüberleben betrug 8,4 Monate mit Pembrolizumab und 6,9 Monate mit den Standardtherapien.

Hoch signifikant war auch hier der Unterschied zwischen PD-L1-positiven und PD-L1-negativen Tumoren. Bei einem CPS von ≥ 1 betrug das mediane Überleben 8,7 Monate und 6,3 Monate bei einem CPS von ≤ 1 . Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren zudem um den Faktor 2,7 niedriger als bei der Vergleichsgruppe mit der bisherigen Standardtherapie. Daher kann auch Pembrolizumab als Zweitlinientherapie, nach einer platinhaltigen Erstlinientherapie mit einem TP-Score von $\geq 50\%$, bei Fortschreiten der Erkrankung eingesetzt werden. [39, 70]

In Zukunft werden noch viele weitere Immuntherapeutika folgen, da aktuell an neuen Kombinationen und möglichen Angriffspunkten ebendieser geforscht wird. So folgte auf die Keynote-040 und Checkmate-141 eine weitere Studie, die den Einsatz von Immuntherapeutika in der Zweitlinientherapie untersuchte. Dabei kamen in der EAGLE-Studie die Checkpoint-Inhibitoren Durvalumab (PD-1-Inhibitor) und Tremelimumab (CTLA-4-Inhibitor) zum Einsatz und wurden in Kombination sowie auch einzeln mit einer Monotherapie (Cetuximab, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat oder Fluoropyrimidin) verglichen. [71]

2.7 Zweitlinientherapie

Neben den Kombinationstherapien gibt es eine Vielzahl von Monotherapien, die in der Erst-, aber vor allem in der Zweit- und Drittlinie zum Einsatz kommen. In dieses Therapiefeld fallen beispielsweise die Platinderivate (Cisplatin/Carboplatin), Methotrexat, Taxane (Paclitaxel/Docetaxel) und 5-FU. Vergleicht man die Poly- und Monochemotherapie miteinander, konnte für die Monotherapie bislang keine Überlegenheit in Bezug auf das mediane Überleben gezeigt werden. Die Ansprechrate liegt je nach Medikament und Studie zwischen 10% bis 29% [72-74].

Im Gegensatz zu der Erstlinientherapie gab es für die Zweit- oder Drittlinientherapie bis zuletzt weniger klare Therapieregime oder Vorgehensweisen. Laban et al. befragte 2016 diesbezüglich 58 Kliniken und Krebszentren. Hielten sich von den 58 Einrichtungen noch 56 an eine institutionelle Standardtherapie in der Erstlinie, 42 davon EXTREME, so waren es in der Zweitlinie gerade mal 13 von 58. 38 Einrichtungen wählten eine individuelle Chemotherapie, welche sich an der vorherigen Therapie der Patient:innen orientierte. Dabei kamen sowohl Mono- als auch Polychemotherapien zum Einsatz. [75]

Vor allem in den letzten 5 Jahren und mit Zulassung der Immuncheckpoint-Inhibitoren, kam es auch bezüglich der Zweitlinientherapie zu weiteren Erkenntnissen und zu einer einheitlicheren Therapieempfehlung. So können Patient:innen, die einen Progress während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie entwickeln, mit Nivolumab weiterbehandelt werden, womit Nivolumab als Zweitlinientherapie im palliativen Regime zur Verfügung steht.

Zusätzlich kann Nivolumab aber auch bei Patient:innen, welche eine platinhaltige Vorbehandlung in ihrer Primärtherapie erhielten, direkt, also ohne Prüfung des CP-Scores, als Erstlinientherapie verwendet werden. Pembrolizumab steht wie Nivolumab ebenfalls als Zweitlinientherapie, nach einer erfolgten Chemotherapie in der Erstlinie und ebenfalls als Erstlinientherapie (wie bei Nivolumab erklärt) zur Verfügung. Hier ist der Einsatz jedoch an einen TP-Score von $\geq 50\%$ geknüpft [70].

Erfolgt in der Erstlinientherapie der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, würde sich in der Zweitlinie dann eine Chemotherapie nach dem EXTREME- oder TPEX-Regime anschließen. Alternativ wären aber auch Monotherapien mit Taxan, Methotrexat oder Cetuximab möglich. [39]

Für Patient:innen, die nicht oder nur weniger als 6 Monate auf eine initiale platinhaltige Chemotherapie ansprechen, und für die es auch nicht die Möglichkeit einer Immuntherapie gibt, gibt es in der Regel nur wenige Alternativen. Da dies jedoch eine nicht unerhebliche Gruppe von Patient:innen betrifft, untersuchte die Lux-Head and Neck-Studie von Y. Guo et al. die Wirksamkeit von Afatinib (EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor) im Vergleich zu Methotrexat nach einer platinhaltigen Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei den Patient:innen, die mit Afatinib therapiert wurden (2,9 Monate vs. 2,6 Monate). Im Bereich des medianen Gesamtüberlebens und des Nebenwirkungsgrades zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. Eine Verbesserung der Quality of Life konnte bei Afatinib bei 40% und bei Methotrexat bei 23% der Patient:innen festgestellt werden. [76]

Afatinib bietet demnach eine mögliche Alternative zu anderen Monotherapien in der Zweitlinie und könnte, mit weiteren Studien und der steigenden Anzahl an Immuntherapien in der Erstlinie, auch in Europa und Nordamerika an Relevanz gewinnen [77].

2.8 Alternative Therapieoptionen

Sind alle Therapieoptionen ausgeschöpft und befindet sich der:die Patient:in in einem schlechten Allgemeinzustand oder verweigert er:sie aus persönlichen Gründen eine weitere medikamentöse Tumorbehandlung, bleiben als letzte Optionen im palliativen Setting sogenannte *Best supportive care*-Maßnahmen. Diese Maßnahmen richten sich dabei vor allem auf die Unterstützung und Kontrolle der Krankheitssymptome und der Einschränkungen, die durch die Therapie bedingt sind. So ist eine Überwachung der Nahrungsaufnahme obligat, wenn Patient:innen durch eine Tumorthherapie in einem Monat mehr als 5% ihres Körpergewichtes verlieren oder eine eigenständige Nahrungsaufnahme nicht möglich ist [78]. Zudem können durch die Erkrankung und Therapie die Fähigkeit, zu sprechen und zu schlucken, beeinträchtigt sein. Dann ist die Hilfe von Sprach- und Schlucktherapeuten gefragt [79]. Gerade Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gehen häufig mit einem intensiven Schmerzgeschehen einher; daher ist eine medikamentöse Schmerzlinderung oftmals Teil der BSC-Maßnahmen [80]. Zudem müssen Tumorblutungen in fortgeschrittenen Stadien überwacht und behandelt werden. Zusammen mit den Angehörigen und den zuständigen Ärzten und Ärztinnen muss in Absprache ein Konzept gefunden werden, das eine möglichst schmerzfreie und lebenswerte Situation für den:die Patienten:in ermöglicht. Das mediane Überleben der unbehandelten Patient:innen liegt bei ca. 100 Tagen [81].

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Analyse dieser Arbeit wurden, nach spezifischer Selektion, 82 Patient:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in einem Zeitraum von 12 Jahren (2008-2020) untersucht, die nach der Therapie eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich wiederum eine Metastase oder Rezidiv entwickelten. Von den 82 Patient:innen waren 81,7% männlich und 18,3% weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patient:innen lag bei 61 Jahren. Die Altersspanne reichte von 41 bis 83 Jahren.

Die zu untersuchenden Patient:innen wurden initial mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx diagnostiziert und therapiert. Von 82 Fällen waren 35,4% Mundhöhlenkarzinome, 50% Oropharynxkarzinome, 13,4% Hypopharynxkarzinome und 1,2% Larynxkarzinome. Eine weitere Unterteilung fand in dem Wiederauftreten des Tumors in Form von Rezidiven oder Metastasen statt.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Mundhöhlenkarzinom	29	35,4	35,4
Oropharynxkarzinom	41	50,0	50,0
Hypopharynxkarzinom	11	13,4	13,4
Larynxkarzinom	1	1,2	1,2
Gesamt	82	100,0	100,0

Tabelle 2: Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors

3.2 Analyse

Als weitere Einflussgröße wurde, neben der Lokalisation des Primärtumors und des Wiederauftretens, auch noch ein Nachweis erbracht, ob eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) in Verbindung mit dem Auftreten des Primärtumors vorlag.

Neben dem Einfluss des Wiederauftretens in Form von Rezidiven und Metastasen, lag der Fokus klar auf der palliativen Therapie dieser Patient:innen. Dabei wurden die verschiedenen Therapieansätze in Bezug auf die Therapiedauer, das Gesamtüberleben, das mediane Überleben und das progressionsfreie Überleben miteinander verglichen. Besonders viel Wert wurde auf den Vergleich der Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll mit der Immuntherapie mit Nivolumab und Pembrolizumab gelegt. Dabei ging es auch darum, die Veränderungen in der Therapiereihenfolge über die letzten Jahre und speziell um den Zeitpunkt vor und nach 2016 herauszustellen.

Es wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet, die in vor November 2016 und nach November 2016 untergliedert wurden, da ab diesem Zeitpunkt der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (IT) in Deutschland stattfand, und auch in dieser Auswertung die ersten Patient:innen ab diesem Zeitpunkt damit therapiert wurden [82].

Neben dem EXTREME-Protokoll wurden auch die anderen möglichen Therapieansätze, wie das TPEX-Protokoll, die Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab, eine platinhaltige Chemotherapie mit einem Taxan mit oder ohne Cetuximab, Monotherapien mit Docetaxel oder Paclitaxel, Bestrahlung mit oder ohne Platin, oder auch eine Therapie nach dem BSC-Prinzip miteinander verglichen.

Für die Auswertung wurde die TPEX-Therapie in dieser Analyse mit der EXTREME-Therapie zusammengelegt und unter der Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab-Therapie zusammengefasst. Dies lag zum einen an der geringen Anzahl von Patient:innen mit einer TPEX-Therapie, und zum anderen daran, dass es, insbesondere in Bezug auf die Überlebenszeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieprotokollen gab. [59]

Nasopharynxkarzinome wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen, da sie sich in ihrer Therapierbarkeit und in ihrem Risikoprofil gegenüber den anderen HNSCC unterscheiden. Zudem werden sie bei einem nachweisbaren Zusammenhang mit einer EBV-Infektion als undifferenzierte Karzinome bezeichnet (engl.: *undifferentiated nasopharyngeal cancer*) [83]. Dadurch steigt die lokale Kontrollierbarkeit bei gleichzeitig hohem Metastase-Risiko und einer dennoch erhöhten 5-Jahres-Überlebensrate [84]. Zudem zeigte eine Studie von Ma et al, wie unterschiedlich das Ansprechverhalten von Nasopharynxkarzinomen zu den anderen HNSCC, in Bezug auf eine Immuntherapie als Zweitlinientherapie mit Nivolumab, ausfiel. Erreichten Larynx-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Oralkarzinome ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monaten, lag das mediane Überleben bei Nasopharynxkarzinomen bei 17,1 Monaten. Dadurch wird deutlich, dass diese Tumoren in einer Auswertung wie dieser schwer mit den anderen Verläufen zu vergleichen sind [85].

3.3 Studiendesign und Patient:innen

Insgesamt umfasste das zur Verfügung stehende klinische Krebsforschungsregister des Universitätsklinikums-Eppendorf 302 Patient:innen, die an einem HNSCC erkrankt waren, in der HNO bzw. MKG diagnostiziert wurden und ein Rezidiv oder Metastasen aufwiesen. Des Weiteren befinden sich in dem Krebsregister nur Patient:innen, die schriftlich einwilligten, dass ihre Daten für wissenschaftliche und statistische Zwecke verwendet werden. Dadurch konnten natürlich nicht alle verfügbaren Fälle aus dem Zeitintervall mit in die Auswertung dieser Arbeit einbezogen werden. Mit Hilfe des Patientenakten-Systems Soarian wurden alle 302 Patient:innen auf Erfüllung der Analysekriterien geprüft. Dabei wurden folgende Faktoren berücksichtigt:

Der:die zu untersuchende Patient:in hat ein Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle, dem Oropharynx, dem Hypopharynx oder dem Larynx, weist nach einer gewissen Zeit ein Rezidiv oder eine Metastase auf, wird daraufhin therapiert und bekommt im Verlauf oder direkt, eine palliative Systemtherapie, die am UKE durchgeführt wird. Dabei ist eine lückenlose Verfolgbarkeit der Palliativtherapie nachweisbar, und es bestehen genaue Angaben zum Diagnose-, Therapie- und, im Falle des Versterbens, Sterbedatum der Patient:innen.

Von den ursprünglichen 302 Patient:innen wurden 14 Patient:innen wegen einer nicht nachvollziehbaren externen Therapie aus der Auswertung exkludiert. Weitere 99 Tumorfälle entfielen der Auswertung, da diese nachweislich rein kurativ oder nur im kurativen Setting therapiert wurden, und es somit keinen palliativen Anteil zu untersuchen gab.

Insgesamt mussten 103 Patient:innen auf Grund mangelnder Daten und einer damit nicht analysefähigen Ausgangssituation ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen werden. Vier weitere Patient:innen wurden aus der Analyse entfernt, da diese einen Tumor im Nasopharynx hatten.

3.4 Datenerhebung und statistische Analyse

Zur Datenerhebung wurde eine Tabelle mittels „Microsoft Excel“ (Version 2019) erstellt. Für die Auswertung erfolgte eine Übertragung der Daten in das Statistikprogramm SPSS „*Statistical Package for the Social Sciences*“ (Version 26). In diesem wurden dann Häufigkeitstabellen, Balkendiagramme, Mittelwertbestimmungen und Überlebenszeiten mit Kaplan-Meier-Kurven bestimmt. Da es hierbei vor allem um den Vergleich der Therapien ging, wurde das Datum des Therapiebeginns als Ausgangspunkt für die Kaplan-Meier-Kurven festgelegt. Als Endpunkte wurden das Sterbedatum oder das letzte Therapiedatum, bei noch laufender Therapie oder noch lebenden Patient:innen, gewählt. Beeinflussende Ereignisse sind das Versterben oder der Abbruch/Wechsel der Therapie. Als Signifikanzgrenze gilt $p < 0,05$.

Da sich in dem Patientenkollektiv noch Patient:innen mit laufender Therapie befanden, und diese bei den Auswertungen der Überlebenszeit mitberücksichtigt wurden, wurde sich, im Rahmen der Signifikanzprüfung, auf die Kaplan-Meier-Auswertung mit dem Log-Rank-Test beschränkt, da dieser auch zensierte Daten miteinander vergleichen kann. Die erhobenen Werte beziehen sich also auf den Ergebnisstand der letzten Auswertung und geben keine endgültigen Werte von Diagnosestellung bis zum Tod aller Patient:innen an.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die Datenauswertung wurden 82 Patient:innen aufgenommen. Diese waren, nach genauer Analyse und Erfüllung der Untersuchungskriterien, von den insgesamt 302 Patient:innen aus dem Krebsregister einschließbar. Von den 82 Patient:innen waren zum Zeitpunkt der Analyse 60 Patient:innen bereits verstorben. Von den restlichen 22 waren 7 Patient:innen noch in einer laufenden Behandlung, und 15 Patient:innen hatten ihre aktuelle Therapie beendet, standen vor einem Therapiewechsel oder befanden sich in einer Therapiepause.

4.2 Tumorentitäten

Von den insgesamt 82 Patient:innen hatten 29 einen Primarius in der Mundhöhle (35,4%). Rund 41 Fälle entfielen auf einen Primärtumor im Oropharynx (50%), 11 hatten ihren Ursprung im Hypopharynx (13,4%), und nur in einem Fall wurde ein Primärtumor im Larynx nachgewiesen (1,2%).

4.3 Verteilung der Rezidiv-/Metastasenlokalisierung

Bei der Verteilung von Rezidiven oder Metastasen unter den untersuchten Patient:innen, trat ein Rezidiv mit 67,1% auf (55 Fälle). Metastasen waren mit 32,9% vertreten (27 Fälle).

Bei den Mundhöhlenkarzinomen waren Rezidive die häufigste Diagnose mit 82,8%. Metastasen traten mit 17,2% auf.

Im Vergleich dazu wurde bei den Oropharynxkarzinomen in 63,4% der Fälle ein Rezidiv diagnostiziert und in 36,6% der Fälle wurden Metastasen erkannt.

Bei den Hypopharynxkarzinomen waren zu 45,5% Rezidive und zu 54,5% Metastasen der Grund für eine wiederholte therapeutische Intervention.

Der:die Patient:in mit dem Larynxkarzinom hatte im Verlauf eine Metastase.

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Rezidiv	55	67,1	67,1
Metastase	27	32,9	32,9
Gesamt	82	100,0	100,0

Tabelle 3: Ort des Wiederauftretens der Tumoren insgesamt

4.4 Überlebensdaten

4.4.1 Überlebensdauer bezogen auf die Diagnose eines Rezidivs/einer Metastase

Bei der Untersuchung der Überlebensdauer, bezogen auf die Diagnose eines Rezidivs oder einer Metastase, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p-Wert: 0,538). Die 1-Jahres-Überlebensrate (1-JÜR) lag bei den Patient:innen mit einem Rezidiv bei 52,7% und die 2-JÜR bei 16,3%. Menschen mit einer Metastase zeigten eine 1-JÜR von 55,5% und eine 2-JÜR von 22,2%.

Im Median überlebten Patient:innen mit einem Rezidiv 12 Monate (95% CI= 10,05-15,95), und Patient:innen mit einer Fernmetastase 14 Monate (95% CI= 8,78-21,21). Insgesamt wurden alle 82 Patient:innen diesbezüglich untersucht. Insgesamt lag das mediane Überleben aller Patient:innen nach Diagnose eines Rezidivs oder einer Metastase bei 12 Monaten (95% CI=11,14-16,86).

Überlebensdauer in Monaten nach Diagnose eines Rezidivs oder einer Metastase (im palliativen Setting)

	n	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Rezidiv	55	13,18	0	48	12,00
Metastase	27	18,44	1	65	14,00
Insgesamt	82	14,91	0	65	12,00

Tabelle 4: Gesamtüberleben bezogen auf die Diagnose eines Rezidivs/einer Metastase

4.4.2 Überlebensdauer vor und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren

In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in der Untersuchung auch ein Vergleich zwischen der Überlebenszeit vor und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren gemacht. Als Startpunkt wurde hier der Diagnosezeitpunkt des Rezidivs oder der Metastase gewählt. Die Auswertung zeigte ein signifikant besseres Gesamtüberleben der Patient:innen, die nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren ihre Erstlinientherapie erhielten (p-Wert: 0,037). Der größte Unterschied konnte in Bezug auf die 1-JÜR gefunden werden (45,2% vs. 68,9%). Die Analyse der Kaplan-Meier-Kurve erbrachte ein medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten (95% CI=8,68-15,31) für die Patientengruppe „vor November 2016“, und 20 Monaten (95% CI=11,51-28,48) für die Gruppe „nach November 2016“.

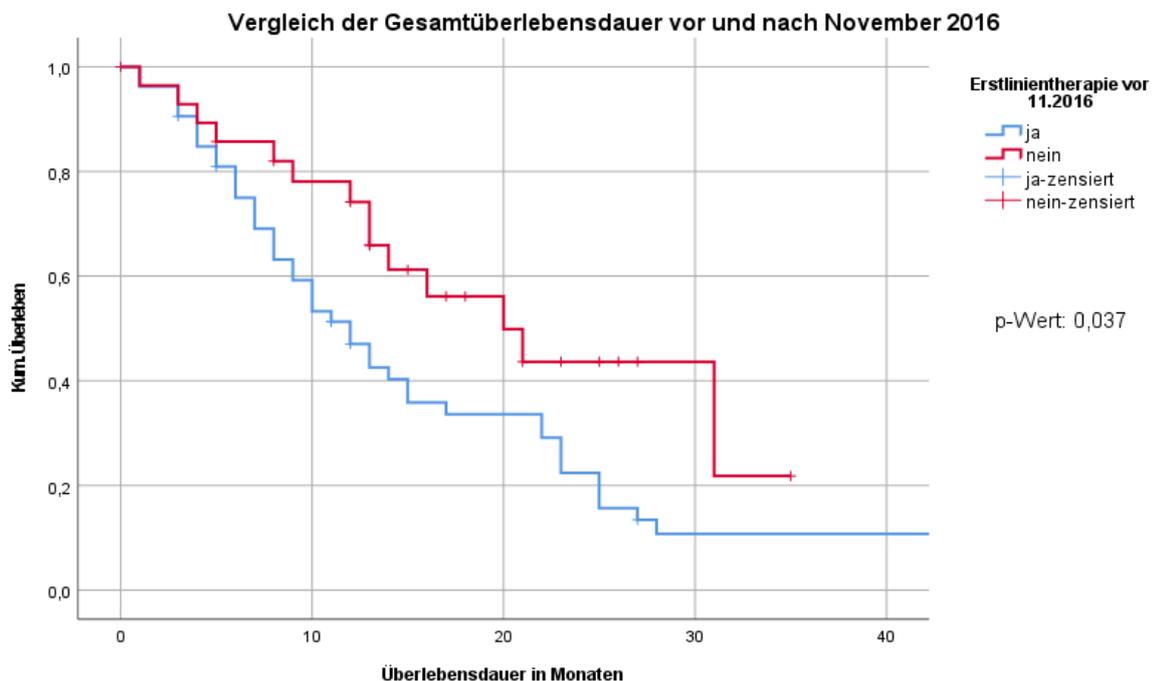


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Gesamtüberlebensdauer vor und nach November 2016

Zeit in Monaten	0	<u>12</u>	<u>24</u>	30	40	p-Wert
Anzahl der Patient:innen vor November 2016	53	24	10	4	4	0,037
Gesamtüberlebensrate	100%	45,2%	18,8%	7,5%	7,5%	
Anzahl der Patient:innen nach November 2016	29	20	5	2	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	68,9%	17,2%	6,8%	0%	

Tabelle 5: Überlebenswerte zu Abbildung 2

4.5 Anzahl der palliativen Therapiedurchläufe

Im Durchschnitt erhielten die Patient:innen mit R/M-HNSCC 2,01 palliative Therapielinien. Dabei wurden die Erhaltungstherapien nicht mitgezählt, die sich im Beispiel des EXTREME-Protokolls in der Regel in Form einer Cetuximab-Erhaltungstherapie an die Gabe der platinhaltigen Chemotherapie anschließt. Eine Veränderung dieser Häufigkeit konnte auch nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht beobachtet werden. So lag die durchschnittliche Anzahl der palliativen Therapielinien vor November 2016 bei 2,04 Behandlungslinien und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren bei 1,97.

Therapiedurchläufe insgesamt, vor und nach November
2016

n (abs.)	Mittelwert
82	2,01
53	2,04
29	1,97

Tabelle 6: Durchschnittliche Anzahl der systemischen Therapien

4.6 Systemische Erstlinientherapie der R/M-HNSCC-Patient:innen

In der ersten Auswertung wurden alle palliativen Erstlinientherapien von 2008 bis 2020 miteinander verglichen. Hier waren 80 Patient:innen aufgeführt. 2 Patient:innen erhielten eine Radioimmuntherapie mit Cetuximab als Teil einer Studie und wurden daher aus der Auswertung ausgeschlossen.

In der Erstlinientherapie ließen sich folgende Behandlungsschemata kategorisieren: 44 Patient:innen (55%) erhielten eine Therapie nach dem Konzept einer platinhaltigen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder einem Taxan (Docetaxel) in Kombination mit Cetuximab. Dies entspricht dem EXTREME/TPEX-Behandlungsschema. 18 Patient:innen (22,5%) bekamen eine Chemotherapie mit einem Taxan (Paclitaxel) und mit oder ohne Cetuximab. Von den 82 Patient:innen erhielten insgesamt 13 eine Therapie mit einem PD-1-Inhibitor (16,3%). Dabei handelte es sich entweder um Pembrolizumab oder Nivolumab. 4 Patient:innen wurden in einem palliativen Setting bestrahlt (5%), und 1 Patient:in (1,3%) erhielt eine Therapie mit Carboplatin und Vinorelbin, was unter der Behandlungskategorie Platin mit Zytostatikum vermerkt wurde.

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozenze
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	44	53,7	55,0
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	18	22,0	22,5
PD-1-Inhibitor	13	15,9	16,2
Bestrahlung mit und ohne Platin	4	4,9	5,0
Platin mit Zytostatikum	1	1,2	1,3
Gesamt	80	97,6	100,0
Fehlend	System	2	2,4
Gesamt	82	100,0	

Tabelle 7: Erstlinientherapie 2008-2020

4.7 Systemische Zweitlinientherapie der R/M-HNSCC-Patient:innen

Eine weitere relevante Untersuchungsgruppe stellten die Patient:innen mit Zweitlinientherapie dar. Auch hier wurden alle Therapien von 2008 bis 2020 untersucht. Es wurden insgesamt 55 Patient:innen berücksichtigt, wobei 3 Patient:innen nur eine Therapie nach dem BSC-Prinzip erhielten. 27 Patient:innen erhielten nach der Erstlinientherapie keine weitere Behandlung mehr und fielen daher aus der Auswertung raus. Ursächlich dafür waren entweder das Versterben der Patient:innen oder der Abbruch jeder weiteren Behandlung auf Wunsch der Patient:innen.

Es konnten folgende Therapien kategorisiert werden:

Auch in der Zweitlinientherapie bildete die Therapie mit Platin, 5-FU/Taxan und Cetuximab eine Therapieoption. Insgesamt 7 Patient:innen bekamen diese Therapie (12,7%), davon 3 nach dem EXTREME- und 4 nach dem TPEX-Schema. 15 Patient:innen erhielten eine Therapie mit Carboplatin, Taxan mit oder ohne Cetuximab (27,3%). In der Zweitlinientherapie gab es 15 Patient:innen, die eine Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor erhielten (27,3%), und 12 Patient:innen, die eine Monotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel bekamen (21,8%). 3 Patient:innen erhielten in dieser Therapielinie Best supportive care (5,5%), und jeweils einmal vertreten waren Patient:innen mit einer Methotrexat-, Cisplatin mit Fluorouracil- oder Afatinib-Therapie (jeweils 1,8%).

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	8,5	12,7
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	15	18,3	27,3
PD-1-Inhibitor	15	18,3	27,3
Platin mit Zytostatikum	1	1,2	1,8
Docetaxel/Paclitaxel	12	14,6	21,8
Methotrexat	1	1,2	1,8
Sonstige	1	1,2	1,8
BSC	3	3,7	5,5
Gesamt	55	67,1	100,0
Fehlend System	27	32,9	
Gesamt	82	100,0	

Tabelle 8: Zweitlinientherapie 2008-2020

4.8 Vergleich der Therapielinien vor und nach Einführung der Immuntherapie

4.8.1 Systemische Erstlinientherapie vor November 2016

Bei einem genaueren Blick auf die Erstlinientherapie vor November 2016, also vor der Einführung der PD-1-Inhibitoren, zeigte sich folgende Verteilung der Therapien: Von insgesamt 53 Patient:innen, die vor November 2016 ihre erste Therapielinie erhielten, bekamen 37 eine Behandlung mit Platin, 5-FU/Taxan mit Cetuximab. Das entspricht 71,1% aller Behandlungen. 11 Patient:innen wurden mit Carboplatin, Taxan und mit oder ohne Cetuximab behandelt (21,1%). Drei Patient:innen wurden im palliativen Setting bestrahlt (5,8%), und ein:eine Patient:in erhielt eine Behandlung mit Carboplatin und Vinorelbin (1,9%). Ein:eine Patient:in wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da diese:dieser eine Radioimmuntherapie im Zuge einer Studie mit Cetuximab bekam.

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	37	69,8	71,2
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	11	20,8	21,1
Bestrahlung mit und ohne Platin	3	5,7	5,8
Platin mit Zytostatikum	1	1,9	1,9
Gesamt	52	98,1	100,0
Fehlend System	1	1,9	
Gesamt	53	100,0	

Tabelle 9: Erstlinientherapie vor November 2016

4.8.2 Systemische Erstlinientherapie nach November 2016

Nach der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren in das Behandlungsspektrum der palliativen Therapie wurden folgende Veränderungen in der Verteilung der Therapien festgestellt. Von insgesamt 29 Patient:innen wurden 7 Patient:innen mit Platin, 5-FU/Taxan mit Cetuximab therapiert (25%). Im Vergleich zu der Verteilung von vor November 2016 war dies ein Unterschied von 46,2% am Gesamtanteil der palliativen Therapien in der Erstlinie. 7 Patient:innen erhielten eine Therapie mit Carboplatin, Taxan und mit oder ohne Cetuximab (25%). Hier konnte ein Anstieg der Therapieoption von 3,9% am Gesamtanteil festgestellt werden.

PD-1-Inhibitoren waren in 13 Fällen vertreten und machten damit 46,4% aller Therapien aus. Ein:e Patient:in bekam eine Bestrahlung im palliativen Setting (3,6%). Auch in dieser Gruppe gab es eine:n Patient:in, der:die wegen einer Monotherapie mit Cetuximab aus der Auswertung ausgeschlossen wurde.

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	24,1	25,0
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	7	24,1	25,0
PD-1-Inhibitor	13	44,8	46,4
Bestrahlung mit und ohne Platin	1	3,4	3,6
Gesamt	28	96,6	100,0
Fehlend System	1	3,4	
Gesamt	29	100,0	

Tabelle 10: Erstlinientherapie nach November 2016

4.8.3 Systemische Zweitlinientherapie vor November 2016

Auch die Zweitlinientherapie wurde vor und nach Ende 2016 untersucht. Von insgesamt 57 Patient:innen bekamen vor November 2016 insgesamt 29 Patient:innen eine Zweitlinientherapie. 28 Patient:innen erhielten keine weitere Therapie nach der ersten Therapielinie, da auch hier das Versterben oder der Abbruch jeder weiteren Therapie zu einem Ausschluss aus der Auswertung führte. Von den 29 Patient:innen erhielten 2 eine Chemotherapie mit Platin, 5-FU/Taxan und Cetuximab (6,9%) und 11 Patient:innen eine Chemotherapie mit Carboplatin, Taxan und mit oder ohne Cetuximab (37,9%). Neben den Behandlungen mit Cetuximab gab es 12 Patient:innen, die eine Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel erhielten (41,4%). Methotrexat, BSC, Sonstige (in dem Fall Afatinib) und Platin mit Zytostatikum (Cisplatin mit 5-Fluorouracil) traten hier jeweils einmal auf (jeweils 3,4%).

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	2	3,5	6,9
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	11	19,3	37,9
Platin mit Zytostatikum	1	1,8	3,4
Docetaxel/Paclitaxel	12	21,1	41,4
Methotrexat	1	1,8	3,4
Sonstige	1	1,8	3,4
BSC	1	1,8	3,4
Gesamt	29	50,9	100,0
Fehlend System	28	49,1	
Gesamt	57	100,0	

Tabelle 11: Zweitlinientherapie vor November 2016

4.8.4 Systemische Zweitlinientherapie nach November 2016

Nach November 2016 wurden insgesamt 26 Patient:innen mit einer Zweitlinientherapie behandelt. Dabei befanden sich in der Chemotherapiegruppe mit Platin, 5-FU/Taxan und Cetuximab 5 Patient:innen (19,2%), was einen Unterschied von 12,3% im Vergleich zur Gesamtzahl von vor November 2016 macht. Nach November 2016 erhielten 4 Patient:innen eine Chemotherapie mit Carboplatin, Taxan und mit oder ohne Cetuximab (15,4%). Vor 2016 waren es 37,9%. Der Anteil von PD-1-Inhibitor-Therapien lag bei 15 Patient:innen und hatte damit einen Anteil von 57,7% an der Zweitlinientherapie. BSC war mit 2 Fällen vertreten (7,7%).

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	5	19,2	19,2
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	4	15,4	15,4
PD-1-Inhibitor	15	57,7	57,7
BSC	2	7,7	7,7
Gesamt	26	100,0	100,0

Tabelle 12: Zweitlinientherapie nach November 2016

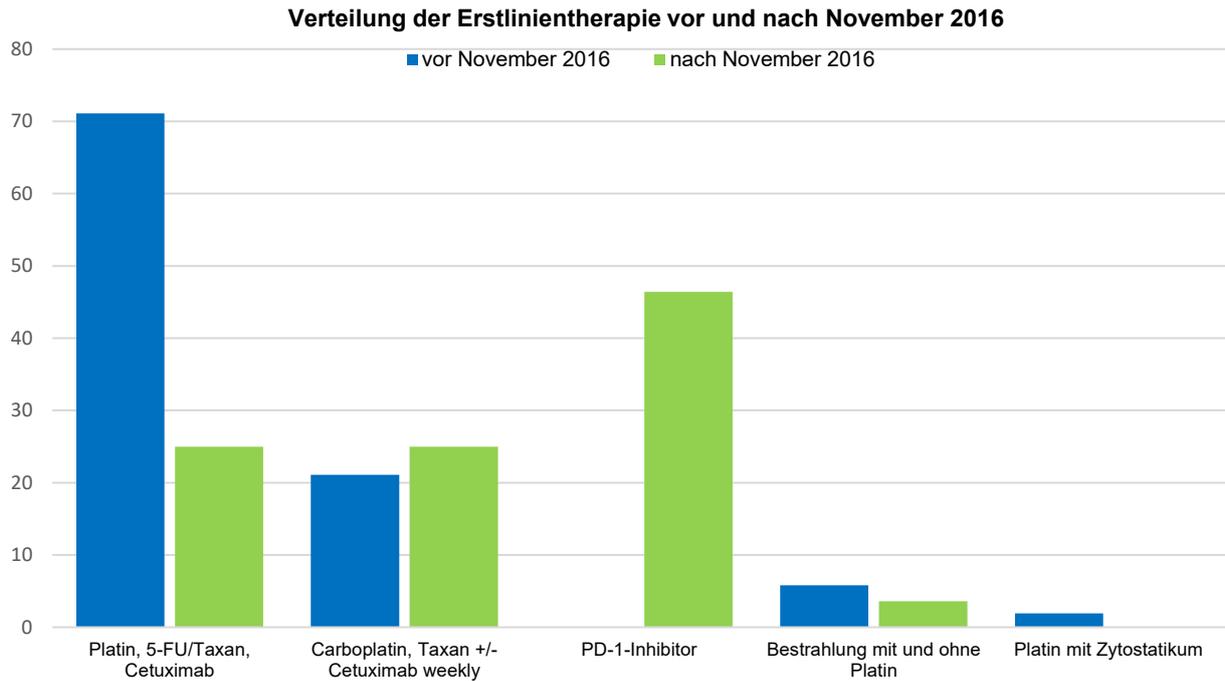


Abbildung 3: Balkendiagramm: Verteilung der Erstlinientherapie vor und nach November 2016

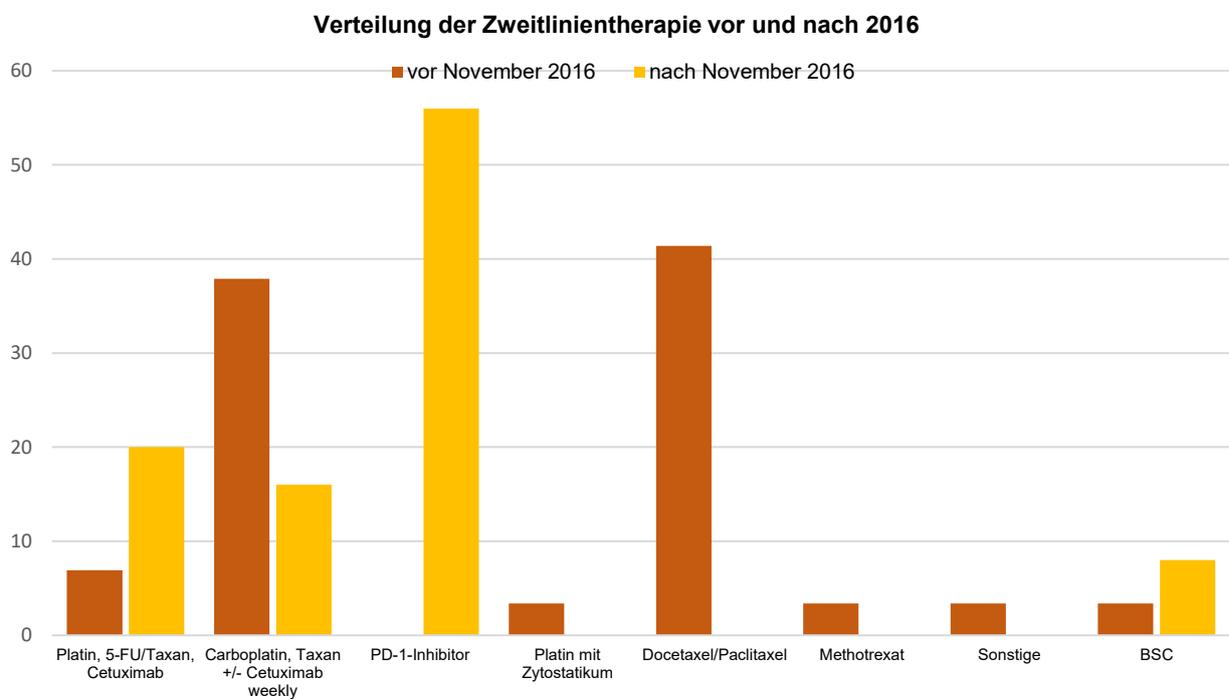


Abbildung 4: Balkendiagramm: Verteilung der Zweitlinientherapie vor und nach November 2016

4.9 Therapiedauer der einzelnen Therapielinien

4.9.1 Durchschnittliche Dauer der Erstlinientherapie

Bei der durchschnittlichen Therapiedauer der 80 Patient:innen, die in der Erstlinie therapiert wurden, fiel auf, dass es zwischen den konventionellen Chemotherapien, wie Platin mit 5-FU/Taxan und Cetuximab (44 Fälle) und der Gabe von einer Chemotherapie mit Taxan mit oder ohne Cetuximab (18 Fälle) einen sichtbaren Unterschied in der Länge der Therapiedauer gab. Im Median wurden die Patient:innen 116,5 vs. 58 Tage therapiert. Patient:innen, welche eine Therapie mit einem PD-1- Inhibitor erhielten (13 Fälle), waren im Median 133 Tage in Therapie. Bei den 4 Patient:innen, die eine Bestrahlung als palliative Erstlinientherapie erhielten, dauerte die Therapie im Median 21 Tage und war somit die kürzeste aller Therapien. Der:die einzelne Patient:in mit einer Kombination aus Platin und Vinorelbin wurde 152 Tage behandelt.

Therapiedauer in Tagen

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	44	207,39	1	1348	116,50
Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly	18	118,88	0	584	58,00
PD-1 Inhibitor	13	229,46	41	780	133,00
Bestrahlung mit und ohne Platin	4	25,75	0	61	21,00
Platin mit Zytostatikum	1	152,00	152	152	152,00
Insgesamt	80	182,08	0	1348	105,00

Tabelle 13: Dauer der Erstlinientherapie im Vergleich

4.9.2 Durchschnittliche Dauer der Zweitlinientherapie

Bei der Betrachtung der Dauer der Zweitlinientherapie konnten deutliche Unterschiede zwischen der Immuntherapie und der platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab beobachtet werden. Im Median dauerte die Therapie mit den PD-1-Inhibitoren 51 Tage, die mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab 155 Tage und die Zweitlinientherapie mit Carboplatin, Taxan mit oder ohne Cetuximab, 49 Tage. Docetaxel/Paclitaxel schnitt mit einer Therapiedauer von 46,5 Tagen ab. Alle weiteren Therapiedauern sind in der Tabelle 14 zu sehen, lassen aber keinen aussagekräftigen Vergleich zu.

Therapiedauer in Tagen

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	165,43	71	296	155,00
Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly	15	86,23	7	283	49,00
PD-1 Inhibitor	15	75,00	1	234	51,00
Platin mit Zytostatikum	1	203,00	203	203	203,00
Docetaxel Paclitaxel	12	71,00	1	182	46,50
Methotrexat	1	35,00	35	35	35,00
Sonstige	1	60,00	60	60	60,00
BSC	3	50,67	12	123	17,00
Insgesamt	55	88,79	1	296	60,00

Tabelle 14: Dauer der Zweitlinientherapie im Vergleich

4.10 Überlebensanalysen

4.10.1 Gesamtüberlebensdauer der Erstlinientherapie

Die Untersuchung der Therapien in der Erstlinie zeigte ein verbessertes Gesamtüberleben für die Therapien mit Platin, 5-FU/Taxan und Cetuximab sowie mit PD-1-Inhibitoren im Vergleich zu der Therapie mit Carboplatin, Taxan mit oder ohne Cetuximab. Eine statistische Signifikanz konnte vor allem zwischen der Immuntherapie und der Chemotherapie mit Taxan und mit oder ohne Cetuximab festgestellt werden (p-Wert: 0,007). Hier zeigte sich in den ersten 12 Therapiemonaten ein Unterschied in der Überlebensrate von 61,5% zu 22,2%. Die 1-JÜR bei Gabe einer platinhaltigen Chemotherapie nach dem EXTREME/TPEX-Schema lag bei 43,1%. Zu berücksichtigen sind jedoch auch die vielen Zensierungen in der Gruppe der PD-1-Patient:innen, die die 1-JÜR bzw. 2-JÜR beeinflussen.

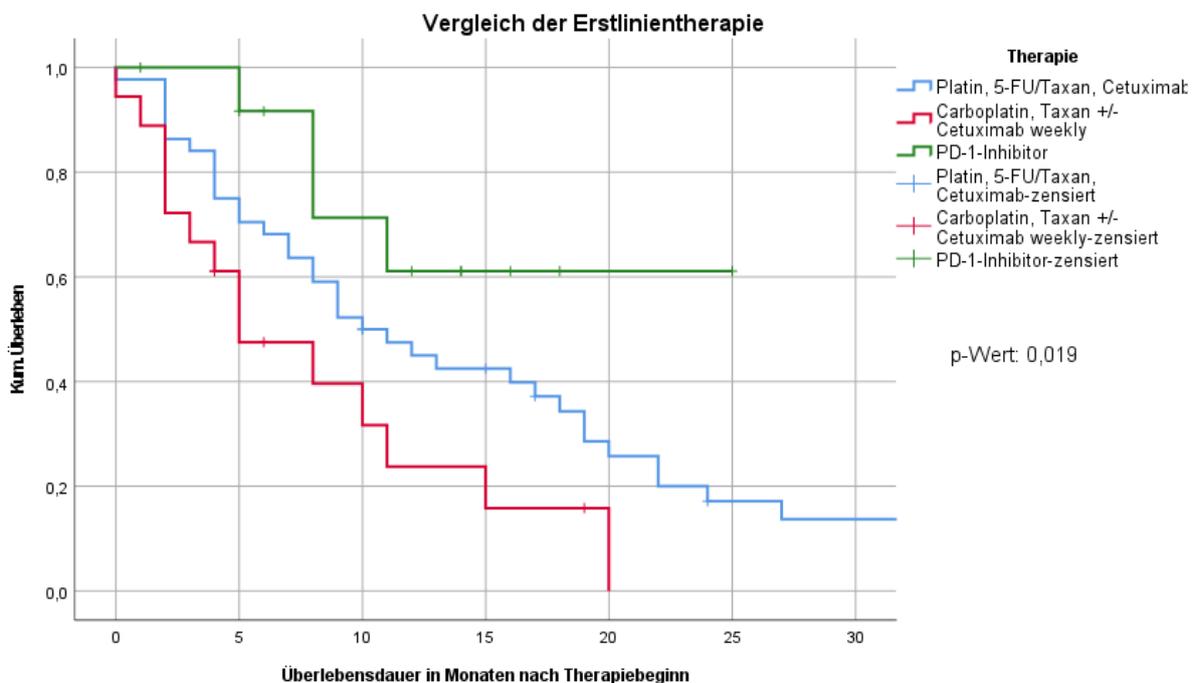


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie

Angabe in Monaten	0	5	12	15	20	24	30	p-Wert
Anzahl der Patient:innen Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	44	33	19	17	10	5	4	0,019
Gesamtüberlebensrate	100%	75%	43,1%	38,6%	22,7%	11,3%	9%	
Anzahl der Patient:innen Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	18	9	4	3	1	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	50%	22,2%	16,6%	5,5%	0%	0%	
Anzahl der Patient:innen PD-1-Inhibitor	13	12	6	3	1	1	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	92,3%	61,5%	(23%)	(7,6%)	(7,6%)	(0%)	

Tabelle 15: Überlebenswerte zu Abbildung 7

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	44	16,64	0	63	10,00
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	18	8,11	0	20	5,00
PD-1-Inhibitor	13	18,44	1	25	-

Signifikanz:	Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab p-Wert:	Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly p-Wert:	PD-1-Inhibitor p-Wert:
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab		0,058	0,111
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	0,058		0,007
PD-1-Inhibitor	0,111	0,007	

Tabelle 16: Medianes Gesamtüberleben in der Erstlinie und Signifikanzwerte

Das mediane Überleben mit Platin, 5-FU/Taxan und Cetuximab lag bei 10 Monaten (95% CI=5,80-14,19). Patient:innen unter einer Chemotherapie, Taxan und mit oder ohne Cetuximab überlebten im Median 5 Monate (95% CI= 0,51-9,48). Für die Patient:innen mit einer PD-1-Inhibitor-Therapie konnte kein Median festgelegt werden, da das kumulierte Überleben für diese Gruppe nicht unter 60% fiel. Bei dieser Gruppe kam es nach einer gewissen Zeit zu einem Therapiewechsel/Abbruch, ohne dass hier ein weiteres Ausscheiden durch Todesfolge eintrat. Zusätzlich befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung 9 der 13 PD-1-Patient:innen noch in der Behandlung.

4.10.2 Gesamtüberleben bezogen auf die Therapien vor und nach November 2016

In dieser Auswertung wurden die Erstlinientherapien vor November 2016 miteinander verglichen. Es wurden alle Therapien berücksichtigt, die mehr als einmal auftraten. Dem Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve ist kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapien zu entnehmen (p-Wert: 0,176). Die meisten Patient:innen bekamen vor November 2016 eine platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab verabreicht (37 Fälle) und zeigten ein verbessertes Überleben (1-JÜR: 37,8%) im Vergleich zu den 11 Patient:innen mit einer Chemotherapie mit Taxan +/- Cetuximab (1-JÜR: 18,1%). Die zwei Patient:innen mit einer palliativen Bestrahlung ließen keinen signifikanten Vergleich zu und zeigten eine 1-JÜR von 0%. Zudem zeigten sich bei den platinhaltigen Chemotherapien, welche hauptsächlich dem EXTREME-Protokoll mit einer Cetuximab-Erhaltungstherapie entsprachen, lange Therapieverläufe der Patient:innen (2-JÜR: 18,1% zu jeweils 0%).

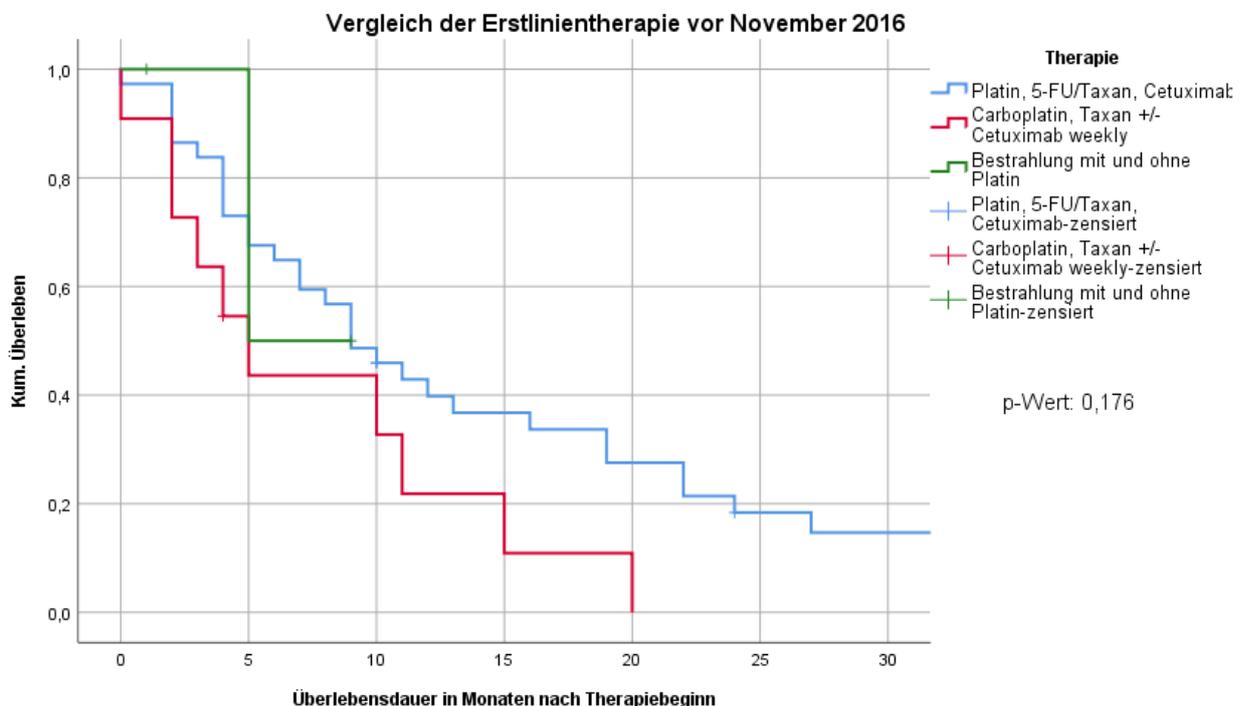


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie vor November 2016

Angabe in Monaten	0	5	12	15	20	24	30	p-Wert
Anzahl der Patient:innen Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	37	27	14	12	9	7	4	0,176
Gesamtüberlebensrate	100%	72,90%	37,80%	32,40%	24,30%	18,90%	10,80%	
Anzahl der Patient:innen Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	11	5	2	2	1	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	45,40%	18,10%	18,10%	9%	0%	0%	
Anzahl der Patient:innen Bestrahlung mit und ohne Platin	3	2	0	0	0	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	66,60%	0%	0%	0%	0%	0%	

Tabelle 17: Überlebenswerte zu Abbildung 8

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	37	16,38	0	63	9,00
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	11	7,65	0	20	5,00
Bestrahlung mit und ohne Platin	3	7,00	1	9	5,00

	Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab p-Wert:	Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly p-Wert:	Bestrahlung mit und ohne Platin p-Wert:
Signifikanz:			
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab		0,067	0,925
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	0,067		0,605
Bestrahlung mit und ohne Platin	0,925	0,605	

Tabelle 18: Gesamtüberleben in der Erstlinie vor November 2016 und Signifikanzwerte

Auch bei der Betrachtung des medianen Gesamtüberlebens konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan mit Cetuximab und der Chemotherapie mit Taxan +/- Cetuximab festgestellt werden. Hier lag das mediane Überleben bei 5 Monaten (95% CI=1,96-8,03) im Vergleich zu 9 Monaten (95% CI=5,51-12,48). Die beiden Fälle mit der palliativen Bestrahlung lagen bei 5 Monaten.

4.10.3 Gesamtüberleben bezogen auf die Therapien nach November 2016

Nach November 2016 zeigte sich ein veränderter Verlauf des Gesamtüberlebens (Abb. 9). Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Therapien konnte auch hier nicht festgestellt werden (p-Wert: 0,198). Die Therapie mit einem PD-1-Inhibitor zeigte jedoch ein verbessertes Überleben im Vergleich zu der Chemotherapie mit Taxan und mit oder ohne Cetuximab. Vor allem in den ersten 12 Monaten der Therapie konnte eine deutliche Differenz zwischen der Gesamtüberlebensrate dargestellt werden (61,5% zu 14,2%). Im Vergleich dazu schnitt die platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab als Erstlinienbehandlung besser ab (1-JÜR: 71,4%).

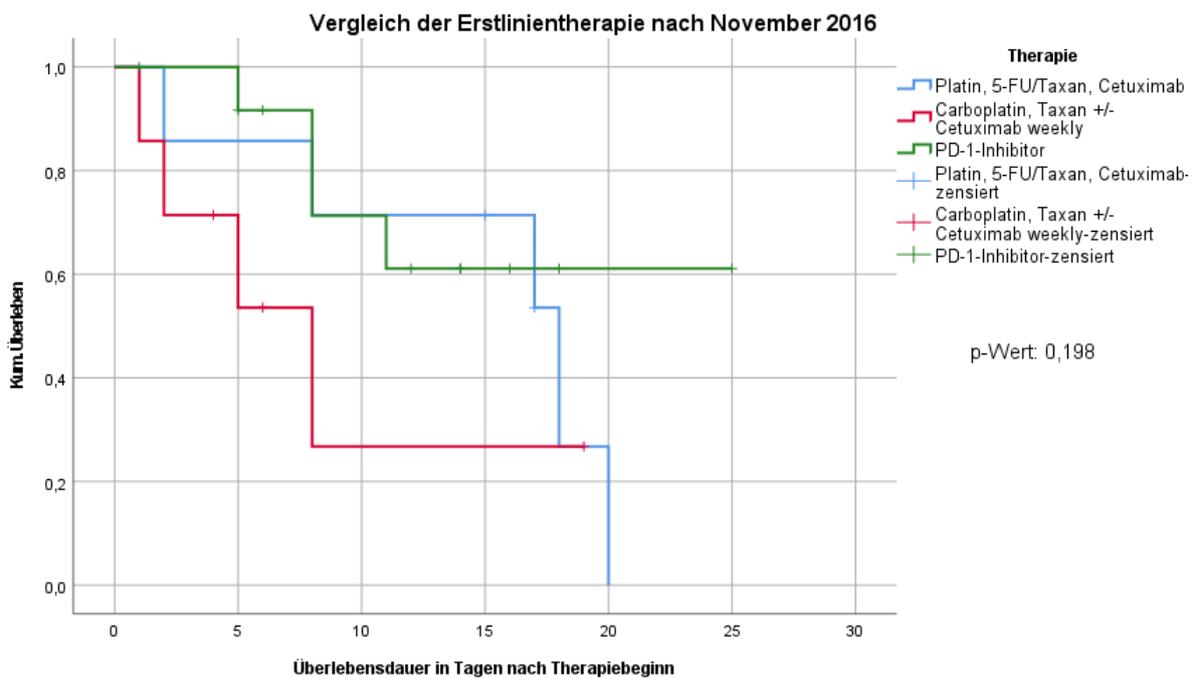


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie nach November 2016

Angabe in Monaten	0	5	12	15	20	24	30	p-Wert
Anzahl der Patient:innen Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	6	5	5	1	0	0	0,198
Gesamtüberlebensrate	100%	85,7%	71,4%	71,4%	14,3%	0%	0%	
Anzahl der Patient:innen Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	7	4	1	1	0	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	57,1%	14,2%	14,2%	0%	0%	0%	
Anzahl der Patient:innen PD-1-Inhibitor	13	12	6	3	1	1	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	92,3%	61,5%	(23%)	(7,6%)	(7,6%)	(0%)	

Tabelle 19: Überlebenswerte zu Abbildung 9

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn nach November 2016

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	14,64	2	20	18,00
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	7	8,55	1	19	8,00
PD-1-Inhibitor	13	18,44	1	25	-

	Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab p-Wert:	Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly p-Wert:	PD-1-Inhibitor p-Wert:
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab		0,373	0,477
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	0,373		0,056
PD-1-Inhibitor	0,477	0,056	

Tabelle 20: Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie nach November 2016

Zwischen der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und der platinhaltigen Therapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab konnte in Bezug auf das mediane Überleben kein Unterschied festgestellt werden, da auch hier kein Median für die Patient:innen mit einer PD-1- Inhibitor-Therapie vorlag. Das mediane Überleben der beiden platinhaltigen Chemotherapien lag bei 18 beziehungsweise 8 Monaten (95% CI= 8,59-27,41) und (95% CI= 2,35-13,64).

Endgültige Aussagen zur medianen Überlebensrate konnten somit auch bei dieser Auswertung nicht getroffen werden, da sich vor allem Patient:innen in der Gruppe der PD-1-Inhibitor-Therapie noch in einer laufenden Behandlung befanden.

4.10.4 Einfluss der Immuntherapie auf die Zweitlinientherapie

In dieser Auswertung wurden die Zweitlinientherapien bezüglich ihres Einflusses auf das Gesamtüberleben untersucht. Dabei lag der Fokus der Auswertung auf dem Einfluss der Immuntherapie auf den Überlebensverlauf der Zweitlinientherapie. Untersucht wurden alle Patient:innen, die in der Erstlinientherapie eine klassische Therapie, also meistens eine Chemotherapie, erhielten. Patient:innen mit einer Immuntherapie in der Erstlinie schieden daher aus dieser Auswertung aus.

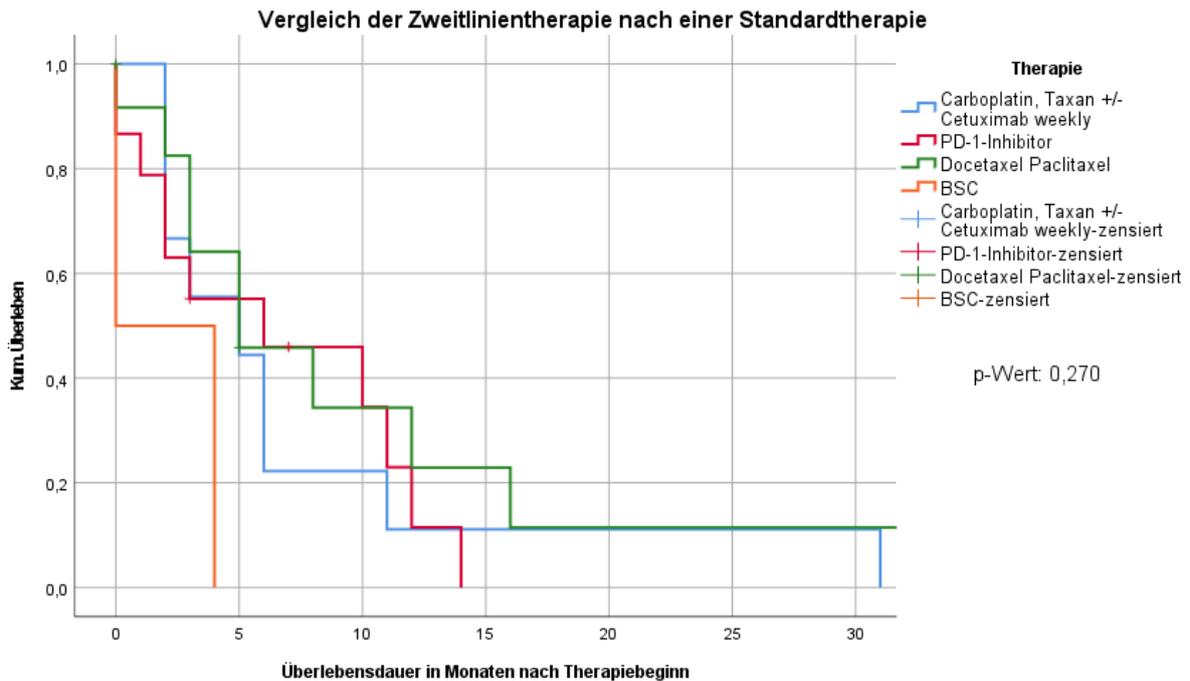


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Zweitlinientherapie nach einer Standardtherapie

Angabe in Monaten	0	5	12	15	24	25	30	p-Wert
Anzahl der Patient:innen Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	9	5	1	1	1	1	1	0,270
Gesamtüberlebensrate	100%	45,4%	9%	9%	9%	9%	9%	
Anzahl der Patient:innen PD-1-Inhibitor	15	6	2	0	0	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	40%	13,3%	0%	0%	0%	0%	
Anzahl der Patient:innen Docetaxel/ Paclitaxel	12	7	3	2	1	1	1	
Gesamtüberlebensrate	100%	58,3%	25%	16,6%	8,3%	8,3%	8,3%	
Anzahl der Patient:innen BSC	2	0	0	0	0	0	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	

Tabelle 21: Überlebenswerte zu Abbildung 10

In der Überlebensanalyse, in Form einer Kaplan-Meier-Kurve, ließ sich kein signifikanter Unterschied im Therapieverlauf der Zweitlinie mit einem PD-1-Inhibitor feststellen (p-Wert: 0,270). So lag die Gesamtüberlebensrate bei den Patient:innen mit einer Immuntherapie in der Zweitlinie mit 13,3% (1-JÜR) unter der Überlebensrate der Patient:innen mit einer Docetaxel/Paclitaxel-Therapie (1-JÜR: 25%).

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	9	7,55	1	31	5,00
PD-1-Inhibitor	15	6,58	0	14	6,00
Docetaxel/Paclitaxel	12	10,12	0	38	5,00
BSC	2	2,00	0	4	0,00

Signifikanz:	Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly p-Wert	PD-1-Inhibitor p-Wert	Docetaxel Paclitaxel p-Wert	BSC p-Wert
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly		0,981	0,472	0,125
PD-1-Inhibitor	0,981		0,420	0,183
Docetaxel/Paclitaxel	0,472	0,420		0,088
BSC	0,125	0,183	0,088	

Tabelle 22: Medianes Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie nach einer Standardtherapie und Signifikanzwerte

Im Vergleich ergab sich auch aus den Medianen kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien in der Zweitlinie. Das mediane Überleben mit einem PD-1-Inhibitor lag bei 6 Monaten (95% CI=0,00-15,42) und zeigte eine ähnliche, wenn auch leicht erhöhte, Dauer im Vergleich zu der Therapie mit Docetaxel/Paclitaxel (95% CI= 0,05-9,95) und der Chemotherapie mit einem Taxan +/- Cetuximab (95% CI= 0,47-9,52).

4.10.5 Zweitlinientherapie nach Immuntherapie

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

	n	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	4	4,75	2	10	3,50
Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab weekly	4	4,50	2	9	3,50
BSC	1	0,00	0	0	0,00

Tabelle 23: Überlebensdauer der Patient:innen in der Zweitlinientherapie nach Immuntherapie

Nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1-Inhibitor bekamen insgesamt 4 Patient:innen eine platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab und 4 Patient:innen eine Therapie mit Carboplatin, Taxan +/- Cetuximab. Ein:e Patient:in erhielt eine BSC-Therapie, welche aber kürzer als ein Monat war. Bezogen auf das mediane Überleben konnte kein Unterschied zwischen den beiden platinbasierten Chemotherapien festgestellt werden (beide 3,5 Monate). Ein signifikanter Unterschied konnte daher auch nicht ermittelt werden.

4.11 Progressionsfreies Überleben

4.11.1 Allgemeine Daten zum progressionsfreien Überleben

Von den 80 Patient:innen, die in dieser Auswertung untersucht wurden, entwickelten 37,5% (30 Fälle) einen Progress unter der Erstlinientherapie, was in diesen Fällen auch zu einem Abbruch der Behandlung führte. Neben den Therapien, die regulär bis zum Ende verabreicht wurden 32,5% (26 Fälle), führten zusätzlich akute Nebenwirkungen 15% (12 Fälle), ein allgemein schlechter werdender Gesundheitszustand 8,8% (7 Fälle) und sonstige Gründe 2,5% (2 Fälle) zu einem Abbruch der Erstlinientherapie. Bei 3,8% der Patient:innen dauerte die Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch an.

In der Zweitlinientherapie trat bei 41,8% (23 Fällen) ein Krankheitsprogress auf, welcher auch hier zum Stopp oder Wechsel der Therapie führte. 6 Patient:innen (10,9%) verstarben während der Zweitlinientherapie. 9 Zweitlinientherapien konnten bis zum Ende verabreicht werden und 1 Therapie dauert aktuell noch an (16,4% und 1,8%). Ein schlechter Allgemeinzustand führte in 6 Fällen (10,9%) zu einem Abbruch der Therapie. Nebenwirkungen und sonstige Gründe waren mit jeweils 5 Fällen (9,1%) vertreten. In der Zweitlinientherapie wurden insgesamt 55 Patient:innen untersucht.

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Reguläres Ende	26	31,7	32,5
Abbruch wegen Progression	30	36,6	37,5
Abbruch wegen Nebenwirkungen	12	14,6	15,0
Abbruch wegen Allgemeinzustand	7	8,5	8,8
Sonstige Gründe	2	2,4	2,5
Erstlinientherapie dauert an	3	3,7	3,8
Gesamt	80	97,6	100,0
Fehlend System	2	2,4	
Gesamt	82	100,0	

Tabelle 24: Gründe für den Abbruch in der Erstlinientherapie

	n (abs.)	n (%)	Gültige Prozente
Reguläres Ende	9	11,0	16,4
Abbruch wegen Progression	23	28,0	41,8
Abbruch wegen Nebenwirkungen	5	6,1	9,1
Abbruch wegen Allgemeinzustand	6	7,3	10,9
Sonstige Gründe	5	6,1	9,1
Zweitlinientherapie dauert an	1	1,2	1,8
Gestorben	6	7,3	10,9
Gesamt	55	67,1	100,0
Fehlend System	27	32,9	
Gesamt	82	100,0	

Tabelle 25: Gründe für den Abbruch in der Zweitlinientherapie

4.11.2 Progressionsfreies Überleben bezogen auf die Therapieform

Progressionsfreies Überleben wurde in dieser Auswertung wie folgt bestimmt: Die Zeitspanne von Therapiebeginn bis zum Krankheitsprogress oder Tod, wenn dieser früher eintrat.

Bei der platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab (44 Fälle) dauerte es im Median 6,5 Monate, bis sich ein Progress während der Behandlung entwickelte. Bei den Patient:innen, die eine Chemotherapie mit einem Taxan und mit oder ohne Cetuximab erhielten (18 Fälle), kam es im Median nach 3 Monaten zu einem Progress. Bei der Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor (13 Fälle) dauerte es im Median 4 Monate. Die Ergebnisse für die anderen Therapien sind aus der Tabelle 26 zu entnehmen.

In der Zweitlinientherapie trat bei den Patient:innen mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab im Median nach 5 Monaten ein Progress auf. Patient:innen mit einer Docetaxel/Paclitaxel-Therapie zeigten im Median nach 2 Monaten einen Krankheitsprogress. Unter einer PD-1-Inhibitor-Therapie entwickelte sich im Median nach 2 Monaten ein Progress und Docetaxel/Paclitaxel-Patienten überstanden im Median 3 Monate ohne Progression. Die Werte für die restlichen Therapien stehen in Tabelle 27.

Progressionsfreies Überleben in Monaten

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	44	10,32	0	63	6,50
Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly	18	5,50	0	20	3,00
PD-1-Inhibitor	13	7,00	1	25	4,00
Bestrahlung mit und ohne Platin	4	8,25	0	19	7,00
Platin mit Zytostatikum	1	18,00	18	18	18,00
Insgesamt	80	8,69	0	63	5,00

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben unter systemischer Therapie

Progressionsfreies Überleben in Monaten

	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Platin, 5-FU/Taxan, Cetuximab	7	6,43	2	12	5,00
Platin, Taxan +/- Cetuximab weekly	15	3,20	1	9	2,00
PD-1-Inhibitor	15	2,07	0	7	2,00
Platin mit Zytostatikum	1	6,00	6	6	6,00
Docetaxel/Paclitaxel	12	4,42	0	16	3,00
Methotrexat	1	1,00	1	1	1,00
Sonstige	1	7,00	7	7	7,00
BSC	3	5,33	0	16	1,00
Insgesamt	55	3,76	0	16	3,00

Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben unter einer systemischen Zweittherapie

4.12 Die Rolle des HPV-Status

4.12.1 Gesamtüberleben bezogen auf den HPV-Status

Um den Einfluss der Humanen Papillomaviren auf die Überlebensdauer der palliativ behandelten Patient:innen zu untersuchen, wurde zuerst eine Analyse aller Patient:innen, ungeachtet der benutzten Therapie, gemacht. In der Kaplan-Meier-Kurve ist die Überlebensrate der Patient:innen mit nachgewiesener, nicht nachgewiesener HPV-DNA oder unbekanntem Status zu sehen. Bei 40 der 82 Patient:innen wurde keine HPV-DNA nachgewiesen. Bei 26 Patient:innen war der Nachweis unbekannt oder wurde nicht durchgeführt, und bei 15 konnte ein Nachweis von HPV erbracht werden. Auch wenn der Verlauf der Überlebenskurve für die Patient:innen mit positivem HPV-Nachweis etwas flacher abfiel, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem HPV-Nachweis und der Überlebensdauer festgestellt werden (p-Wert: 0,269).

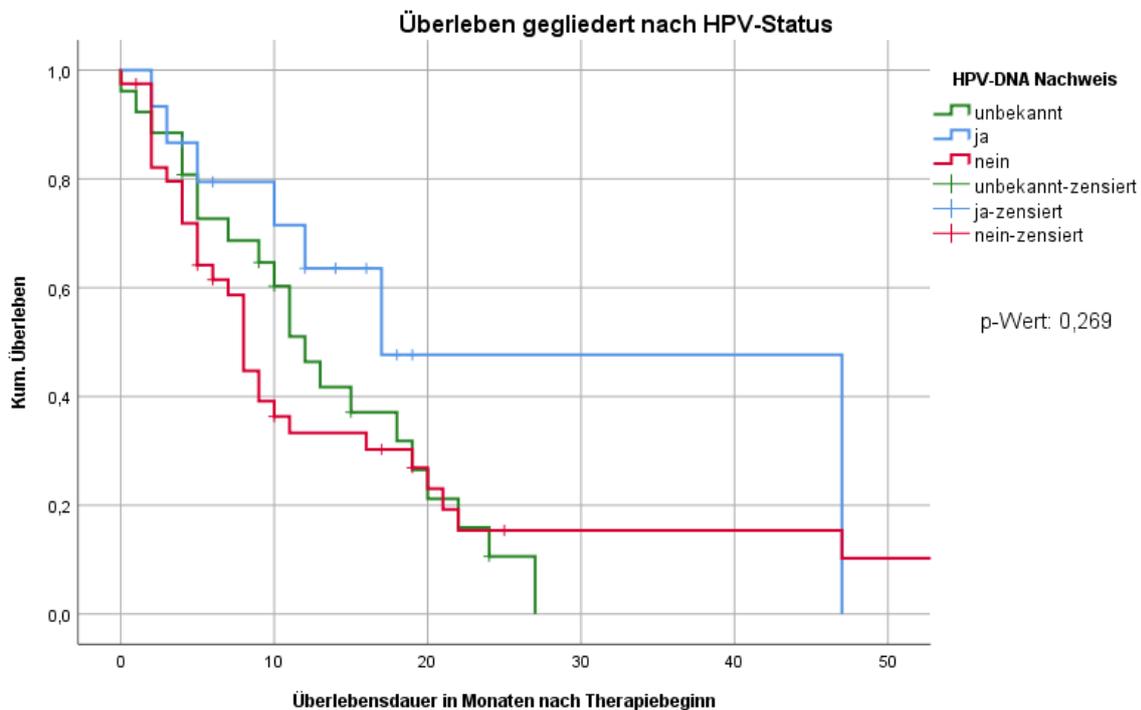


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben nach HPV-Status

Angabe in Monaten	0	10	20	30	40	50	p-Wert
HPV- Status unbekannt	26	15	5	0	0	0	0,269
Gesamtüberlebensrate	100%	57,6%	19,2%	0%	0%	0%	
HPV- Status ja	15	10	1	1	1	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	66,6%	6,6%	6,6%	6,6%	0%	
HPV- Status nein	40	14	7	3	3	2	
Gesamtüberlebensrate	100%	35%	17,5%	7,5%	7,5%	5%	

Tabelle 28: Überlebenswerte zu Abbildung 11

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

HPV-DNA	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
unbekannt	26	13,10	0	16	12,00
ja	15	27,54	2	40	17,00
nein	40	15,66	0	21	8,00

Signifikanz:	unbekannt p-Wert	ja p-Wert	nein p-Wert
unbekannt		0,121	0,752
ja	0,121		0,103
nein	0,752	0,103	

Table 29: Überlebensdauer in Bezug auf den HPV-Status und Signifikanzwerte

Im Median überlebten die Patient:innen mit unbekanntem HPV-Status 12 Monate (95% CI= 8,73-15,27). Patient:innen mit negativem HPV-Status überlebten nach Diagnose eines Rezidivs oder einer Metastase im Median 8 Monate (95% CI= 6,85-9,14). Der Median der Patient:innen mit positivem HPV-Status lag bei 17 Monaten (95% CI= 0,00- 35,27). Jedoch ließ sich hier auch eine hohe Zensierungsrate zwischen Monat 10 und 30 feststellen. Eine genaue Analyse war aufgrund der noch laufenden Therapie auch in dieser Gruppe abschließend nicht möglich.

4.12.2 Gesamtüberleben bezogen auf eine Immuntherapie und HPV-Nachweis

In einer Subanalyse wurde der Zusammenhang zwischen den Therapien und dem Nachweis von HPV analysiert. In erster Linie folgte eine Untersuchung der Immuntherapie (5 Patient:innen mit einem CPS von < 5 und 6 Patient:innen mit einem CPS von > 20). In der Kaplan-Meier-Kurve ist zu sehen, dass kein:e Patient:in mit positivem DNA-Nachweis unter der Immuntherapie verstorben war. Es kam im Verlauf lediglich zu einem Ausstieg/Wechsel der Therapie aufgrund anderer Ereignisse. Im Gegensatz dazu trat bei den Patient:innen mit negativem HPV-Nachweis unter einer Immuntherapie nach 5 Monaten das erste Ausscheiden durch Todesfolge auf. Im Vergleich ließ sich ein signifikanter Unterschied im Überleben nachweisen (p-Wert: 0,014). Die 1-JÜR für die Gruppe mit positivem HPV lag bei 100%, die der anderen bei 16,6%.

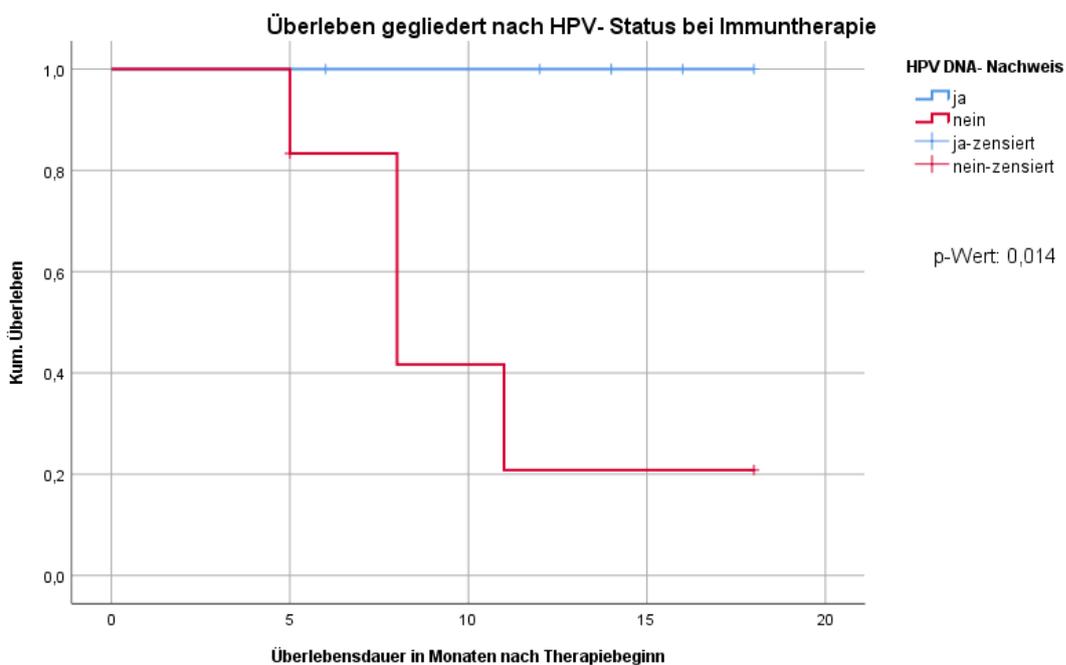


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben gegliedert nach HPV-Status bei Immuntherapie

Angabe in Monaten	0	5	<u>12</u>	15	20	p-Wert
HPV-Status ja	5	5	4	1	0	0,014
Gesamtüberlebensrate	100%	100%	100%	100%	0%	
HPV-Status nein	6	5	1	1	0	
Gesamtüberlebensrate	100%	83,3%	16,6%	16,6%	0%	

Tabelle 30: Überlebenswerte zu Abbildung 12

Überlebensdauer in Monaten nach Therapiebeginn

HPV-DNA	n (abs.)	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
Ja	5	13,33	6	18	-
Nein	6	10,33	5	25	8,00

Tabelle 31: Überleben unter Immuntherapie und HPV-Status

Bezogen auf das mediane Überleben ließ sich hier kein Unterschied feststellen, da es für die Patient:innen mit positivem HPV-Nachweis unter einer Immuntherapie keinen Median gab. In dem Untersuchungszeitraum von 0 bis 25 Monaten verstarb aus der Gruppe der HPV-positiven Patient:innen niemand.

5 Diskussion

5.1 Vorwort

Laut den Global Cancer Statistics gehören Tumorerkrankungen zu den häufigsten Todesursachen der unter 70-jährigen Menschen weltweit. Stellt man bei Koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfällen einen langsamen Rückgang der Fallzahlen fest, steigt die Zahl der neudiagnostizierten Tumorfälle kontinuierlich an. Neben der immer älter werdenden und wachsenden Bevölkerung, kommt es auch zu einem Wandel und einer Umverteilung der Risikofaktoren, die in erster Linie dem Lebensstil der Bevölkerung und dem sozioökonomischen Wandel unserer Umwelt unterliegen [86, 87]. Auch der Anteil an Kopf-Hals-Tumoren zeigt eine steigende Tendenz und ist vor allem dort sehr ausgeprägt, wo keine ausreichende medizinische Versorgung, eine ungesunde Lebensweise und negative Umwelteinflüsse eine starke Auswirkung auf die Bevölkerung haben. Dennoch haben sich auch die Therapiemöglichkeiten verändert und so steht den Behandlern heutzutage eine Vielzahl von Medikationen zur Verfügung, die sich vor allem auf die systemische Therapie dieser Tumorerkrankungen, bei rezidierten oder metastasierten Verläufen, positiv auswirken können. Jedoch sind die Patientenselektion und die genaue Analyse des Tumors für die richtige Therapie dabei von großer Bedeutung. Die systemischen Therapien, die in dieser Dissertation untersucht wurden, zeigten über einen Zeitraum von 12 Jahren ebenfalls einen Wandel hin zu personalisierten Therapieoptionen für einzelne Patientengruppen. Durch die Zulassung neuer Therapieverfahren hat sich ein regelrechter Wechsel in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren, und speziell bei den metastasierenden und rezidivierenden Tumoren, vollzogen und einen neuen Impuls in der Forschung und Weiterentwicklung dieser Therapien gesetzt. Neben der Euphorie über diese neuen Medikamente, darf jedoch der Fakt nicht aus den Augen verloren werden, dass die Diagnose eines Rezidivs oder die Bildung von Fernmetastasen noch immer mit einer deutlichen Verkürzung der Lebenszeit einhergehen und sich mit den neuen Therapieoptionen auch neue Herausforderungen einstellen.

Ziel dieser Dissertation soll es sein, einen retrospektiven Vergleich zwischen den alten und neueren Therapieoptionen bei rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren, bezogen auf den Standort Hamburg von 2008 bis 2020, zu geben und dabei vor allem auf den Wandel der Therapien, den Einfluss auf die Überlebenszeit, Dauer und Wirkung der Therapien und die Rolle von HPV in Bezug auf die Therapien einzugehen. Hierfür werden die Ergebnisse der Datenauswertung statistisch analysiert und mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter Literatur verglichen.

5.2 Patientenauswahl

Von den 302 zur Verfügung stehenden Patient:innen konnten insgesamt 82 in die Auswertung mit eingefasst werden.

Von den 82 Personen waren 81,7% männlich und 18,3% weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 61 Jahren. Damit entsprechen diese Werte annähernd den weltweit erhobenen Zahlen und lassen sich auch mit den Ergebnissen des Zentrums für Krebsregisterdaten gut vergleichen. Je nach Tumorentität liegt das Risiko für Männer, an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken, bei dem Zwei- bis Vierfachen [3]. Diese ungleiche Verteilung zwischen Männern und Frauen, bei der Entstehung und auch dem Fortschreiten dieser Erkrankung, hat eine Vielzahl von möglichen Gründen. Die für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren hauptverantwortlichen Noxen, wie Alkohol und Tabak, werden heutzutage immer noch häufiger von Männern als von Frauen konsumiert [88, 89]. Bei gleichzeitigem und erhöhtem Konsum steigt das Risiko für einen oropharyngealen Tumor auf das 30-fache an [90]. Im Vergleich zu anderen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich werden diese zudem meist später und oftmals in einem höheren Stadium (IV a-c) diagnostiziert. Je später ein Tumor diagnostiziert wird und umso höher das Stadium bei der Erstdiagnose, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Patient:innen im Verlauf oder auch direkt systemisch palliativ therapiert werden müssen [5].

Zudem lässt sich anhand deutscher und Daten anderer westlicher Länder feststellen, dass die Überlebensraten bei Frauen in Bezug auf die Tumorlokalisation in allen Bereichen über denen der Männer liegen [91, 92]. Erklärt wird dies zum einen durch eine tendenziell frühere Diagnosestellung in Kombination mit einem meist höheren Gesundheitsbewusstsein und gesünderer Lebensweisen bei Frauen [93, 94] und zum anderen durch die erhöhte Prävalenz im Konsum von Alkohol und Tabak bei Männern, wie aus früheren Studien bekannt ist [88].

Jedoch zeigte eine Untersuchung der NCDB (National Cancer Data Base) in Amerika seit den 1990 Jahren einen Rückgang der Tumorfälle für HNSCC bei Männern und einen Anstieg der Tumorfällen bei Frauen [95]. In Deutschland konnte seit 1999 ein Rückgang der Mundhöhlen-Hypopharynx- und Kehlkopftumoren bei den Männern verzeichnet werden. Bei den Frauen gab es auch hier einen Anstieg der Erkrankungsraten für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome [5]. Betrachtet man die Häufigkeit der an Noxen verursachten Tumorerkrankungen, so konnte hier ein Rückgang festgestellt werden. Dies ist jedoch vor allem in den westlichen Ländern zu beobachten. In den östlichen, und vor allem asiatischen Regionen, sind die Zahlen gleichbleibend oder ansteigend. Hingegen konnte in den westlichen Ländern, und vor allem in Europa und Nordamerika, ein Anstieg der durch Viren induzierten, also hauptsächlich HPV-assoziierten Tumoren, festgestellt werden [96, 97]. Bei diesen Tumoren ist die Verteilung deutlich gleichmäßiger, bezogen auf das Geschlecht [98].

5.3 Tumorentität

Wirft man einen Blick auf die Tumorentitäten, so stellt man fest, dass der Großteil der in dieser Auswertung eingeschlossenen Patient:innen initial an einem Oropharynxkarzinom erkrankt war (50%). 35% der Personen hatten einen Primarius in der Mundhöhle, 13,4% einen Ursprung im Hypopharynx und 1,2% im Larynx. Diese Verteilung zeigt, dass in unserer Kohorte eine Erkrankung mit einem Oropharynxkarzinom am häufigsten mit der Ausbildung von Metastasen und/oder Rezidiven vergesellschaftet war.

Betrachtet man die Neuerkrankungszahlen im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland, so lässt sich auch festhalten, dass hierzulande das Oropharynxkarzinom bei Männern am häufigsten und bei Frauen am zweithäufigsten auftritt, nach dem Mundhöhlen- und Lippenkarzinom [35].

Wie eingangs erwähnt, ist ein Auftreten von Rezidiven und/oder Metastasen im Zusammenhang mit Oropharynxkarzinomen vor allem darin begründet, dass diese oftmals spät und in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. Zudem besteht eine Beziehung zwischen der Ausbildung von Fernmetastasen und der anatomischen Lage der Primärtumoren. So sind vor allem Hypopharynx- und Oropharynxkarzinome, seltener auch Larynxkarzinome im fortgeschrittenen Stadium, für die Ausbildung von Metastasen bekannt [99-101]. Weitere Faktoren, die mit der Ausbildung von Metastasen in Verbindung stehen, sind die lokale Ausbreitung des Tumors, der Befall der benachbarten Lymphknoten und die lokale Kontrolle des Tumors in Bezug auf die Therapie. Zudem wird der Einfluss der Tumorhistologie auf die Ausbildung von Metastasen diskutiert [102-104].

Wie Werner Garavello in seiner Untersuchung in Bezug auf die Ausbildung von (Fern-) Metastasen feststellte, neigen vor allem Tumoren mit einer anatomischen Beziehung zum Hypopharynx zur Ausbildung von (Fern-) Metastasen [101]. Hauptverantwortlich ist auch hier das oftmals weit fortgeschrittene Stadium bei der Diagnose und ferner eine hohe Tendenz zur submukösen Invasion über das in diesen Regionen oftmals angereicherte lymphovaskuläre Gewebe, was zu einer schnellen Ausbreitung der Tumorzellen führt und so das Risiko für die Ausbildung von Metastasen erhöht [105, 106].

In der vorliegenden Arbeit konnte die Neigung zur Ausbildung von Metastasen im Bereich der Hypopharynxkarzinome ebenfalls beobachtet werden (Hypopharynxkarzinome 54,5%). Bei den Oropharynxkarzinomen lag das Verhältnis zwischen der primären Ausbildung von Rezidiven im Vergleich zu Metastasen bei 63,4% zu 36,6%. Es muss jedoch angemerkt werden, dass manche Patient:innen, im Verlauf der Beobachtungen, zusätzlich zu den Rezidiven Metastasen entwickelten. Die prozentuale Verteilung dieser Auswertung stützt sich allein auf das Ereignis, welches zur wiederholten therapeutischen/palliativen Intervention führte.

Neben den Oropharynxkarzinomen sind mit 35% der Fälle auch Mundhöhlenkarzinome vertreten. Verglichen mit der Literatur, lässt sich für diese Tumoren vor allem eine erhöhte Neigung zur Ausbildung von Rezidiven festhalten. In einer Arbeit von Bo Wang lag die Häufigkeit zur Ausbildung von Rezidiven bei oralen Tumoren bei 32,7% [107]. Bei Vázquez-Mahía et al. sogar bei 44,9% [108]. Dabei konnte auch hier eine erhöhte Tendenz zur Ausbildung von Rezidiven in Kombination mit dem Stadium des Tumors bei der Erstdiagnose festgestellt werden. Zudem spielten die Differenzierung des Tumors und die Größe (T- Status) eine entscheidende Rolle bei der Häufigkeit von Rezidiven [109].

Eine Untersuchung von Capote et al. zeigte einen Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Rezidiven nach der alleinigen Entfernung des Primärtumors bei Mundhöhlenkarzinomen und der zusätzlichen Durchführung einer selektiven Neck-Dissection bei T1 N0 M0 Tumoren. Im Ergebnis war das Risiko zur Ausbildung von Rezidiven nach der zusätzlichen selektiven Neck-Dissection auch bei T1 N0 Tumoren deutlich geringer als bei der alleinigen Entfernung des Primärtumors. Eine gründliche chirurgische Resektion bei der Behandlung der Primärtumoren, vor allem in der Mundhöhle, ist daher eng mit dem weiteren Verlauf der Erkrankung verbunden. [110]

Auch in Bezug auf die Ausbildung von Rezidiven bei Mundhöhlenkarzinomen konnten die erhobenen Daten dieses erhöhte Risiko bestätigen. Von den insgesamt 29 Patient:innen entwickelten 82,8% ein Rezidiv, was dann zu einer wiederholten therapeutischen Intervention führte.

5.4 Gesamtüberleben nach einem Rezidiv oder einer Metastase

Betrachtet man das Gesamtüberleben aller Patient:innen nach Diagnosestellung eines Rezidivs oder einer Metastase, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen gefunden werden (p-Wert: 0,538). Tendenziell überlebten die Patient:innen mit einer primär diagnostizierten Metastasierung etwas länger (Median: 14 Monate) als diejenigen mit einem Rezidiv (Median: 12 Monate), wobei es auch bei diesen Patient:innen im Verlauf zum Teil zu einer Ausbildung von Metastasen kam. In Bezug auf das 1-Jahres- bzw. 2-Jahresüberleben konnten ebenfalls nur minimale Unterschiede festgestellt werden (1-JÜR Rezidiv: 52,7% vs. 1-JÜR Metastase: 55,5%). Die erhobenen Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeiten. Beckmann et al. ermittelte in seiner Arbeit ein medianes Gesamtüberleben von 12,5 Monaten und eine 1-JÜR von 51% bei metastasierten Kopf-Hals-Tumoren [111]. Auch die Untersuchungen von Haerle et al. zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 15,5 Monaten bei Metastasierung [112]. In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben bei Rezidiven ließen sich keine spezifischen Studien finden. Jedoch zeigten Untersuchungen von Vermorken et al. ähnliche Überlebensraten für metastasierte oder rezidierte Tumoren, welche mit einem palliativen Regime behandelt wurden (medianes Gesamtüberleben 10,1 Monate) [44, 107].

5.5 Gesamtüberleben in Bezug auf den Zeitpunkt der Erstlinientherapie

Betrachtet man nun jedoch das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Ende der Datenaufzeichnung der einzelnen Patient:innen, sowie vor und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren, so lässt sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Patient:innen feststellen, die nach November 2016 ihre Erstlinientherapie erhielten (p-Wert: 0,037). Die Gruppe vor November 2016 zeigte mit einem Gesamtüberleben von 12 Monaten und einer 1-JÜR von 45,2% deutlich niedrigere Werte, als die Gruppe nach November 2016, mit einem medianen Gesamtüberleben von 20 Monaten und einer 1-JÜR von 68,9%.

Ein Blick auf vergangene Studien zeigt eine ähnliche Veränderung des Gesamtüberlebens. Dabei ist jedoch auch festzuhalten, dass diese Verbesserung nicht allein durch die Einführung der Immuntherapie, sondern durch eine Vielzahl von Veränderungen der systemischen Therapien von Kopf-Hals-Tumoren bewirkt wurde. Es handelt sich um einen über die letzten 12 Jahre fortschreitenden Prozess. So offenbarte die Untersuchung von Vermorken et al. 2008 eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von Cetuximab zu der platinhaltigen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (medianes Gesamtüberleben 7,4 vs. 10,1 Monate). Zu diesem Zeitpunkt lag die 1-JÜR noch bei unter 40% [44]. Anzumerken wäre hier jedoch auch das ausgewählte Patientenselektiv, was mit einem Karnofsky-Index von > 70% bzw. > 80% überdurchschnittlich gut war.

Die GORTEC 2014-01-TPExtreme-Studie (2014-2017) zeigte zwar keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem bis dahin standardmäßig eingesetzten EXTREME-Protokoll, was hauptsächlich an den guten Überlebensdaten der nach dem EXTREME-Protokoll therapierten Patient:innen lag, offenbarte jedoch eine tendenziell bessere Therapieoption von einer Taxan-unterstützten Therapie mit einem medianen Überleben von 14,5 Monaten und einer 1-JÜR von knapp unter 55% [54]. Vor allem die guten Überlebensdaten der EXTREME-Gruppe in dieser Studie sprechen für eine allgemeine Steigerung der Behandlungsergebnisse über die letzten Jahre. Die nächste Veränderung in Bezug auf die Erstlinientherapie stellte die Zulassung von Pembrolizumab als PD-1-Inhibitor dar. Wie die Keynote-048-Studie von Burtneß et al. zeigen konnte, waren mit Pembrolizumab ein medianes Gesamtüberleben von bis zu 14,9 Monaten und eine 1-JÜR von 57% möglich [65].

Natürlich muss hier berücksichtigt werden, dass es sich um unterschiedliche Studien mit verschiedenen Einschlusskriterien und einer gewissen Patientenselektion handelt. Dennoch ist ebenfalls eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens über die Zeit und mit der Hinzunahme von Immuncheckpoint-Inhibitoren zu vermuten.

5.6 Anzahl der systemischen Therapien

Mit der folgenden Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob sich mit der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren als zusätzliche Therapieoption bei der Behandlung von rezidivierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumoren die Anzahl der systemischen Therapien verändert hat. Im Durchschnitt erhielten die Patient:innen dieser Untersuchung 2,01 systemische Therapien. Dieser Wert konnte auch bei einer genaueren Analyse vor und nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigt werden (2,04 vs. 1,97). Bei genauerer Betrachtung der Therapiefolge bei den einzelnen Patient:innen ist festzustellen, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren als Alternative zu den herkömmlichen Medikationen in der Erst- und auch Zweitlinientherapie eingesetzt werden. Wie Dietz et al. in seiner Zusammenfassung über den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtete, folgt auf eine durchgeführte platinhaltige Chemotherapie als Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab und auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie nach dem EXTREME- oder TPEX-Protokoll [39].

Vor Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren folgte auf die als Standardtherapie festgelegte Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll oftmals eine weniger standardisierte und individuelle Therapiefolge aus Mono- oder Kombinationstherapien [75]. Darunter fielen unter anderem die Platinderivate (Cisplatin/Carboplatin), Methotrexat, Taxane (Paclitaxel/Docetaxel) und 5-FU [113]. Diese Therapien schnitten jedoch im Vergleich zu den Polychemotherapien in Bezug auf die Überlebenszeit und Ansprechrate schlechter ab [72-74].

Der zu erkennende Vorteil an der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren ist daher eine zusätzliche und wirksame Therapieoption neben der bestehenden Chemotherapie nach dem EXTREME- oder TPEX-Regime, die zusätzlich zu dieser im Verlauf eingesetzt werden kann [64]. Gerade für platinrefraktäre Patient:innen bietet sich hier eine vollwertige Alternative zu einer Chemotherapie. Da die meisten Patient:innen mit einer progressiven Erkrankung die Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und/oder einer Immuntherapie bei gutem Ansprechverhalten nicht überleben, kommt es hier nicht zu einem erkennbaren Anstieg der Anzahl der systemischen Therapien durch eine zu erwartende Drittlinientherapie.

5.7 Quantitative Veränderungen durch Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Zu Beginn der genaueren Analyse über die Wirksamkeit und den Einfluss der Immuntherapie auf die systemischen Tumorthérapien, steht eine Begutachtung der Therapien, in Bezug auf ihre Quantität, an. Dabei liegt der Fokus auf der Verteilung der Kombinationschemotherapien und der Immuntherapien. Gewertet werden hier die tatsächlich durchgeführten Therapien. Dies bedeutet, dass eine Therapie mit Nivolumab bei bekannter Platinunverträglichkeit mit in die Erstlinientherapie einbezogen wurde.

In der Gesamtheit aller verabreichten Therapien von 2008 bis 2020 ist zu erkennen, dass mit einem Anteil von 75,5% die platinhaltigen Chemotherapien den größten Anteil aller Therapien ausmachen (55% nach dem EXTREME Protokoll). Unterteilt man die Gesamtaufstellung in vor und nach November 2016, lässt sich ein verändertes Bild erkennen. Vor November 2016 bestand das Therapiespektrum zu 92,4% aus einer platinhaltigen Chemotherapie (71,2% der Therapien nach dem EXTREME-Protokoll). Eine Immuntherapie war noch nicht vertreten. Nach November 2016 lag der Anteil von platinhaltigen Chemotherapien bei 50% (25% davon nach dem EXTREME-Protokoll), was eine Reduktion von 42,4% gegenüber der Gruppe von vor November 2016 darstellt. Der Anteil der Chemotherapien mit Taxan und +/- Cetuximab weekly veränderte sich im Vergleich zu vor November 2016 um +3,9%. Immuntherapien waren mit 46,4% vertreten und stellten damit die größte Therapiegruppe in der Auswertung nach November 2016 dar.

Untersucht man die Zweitlinientherapie, so zeigt sich ein ähnliches Bild. Hier lag der Anteil von Kombinationschemotherapien an der Gesamtheit der Therapien bei insgesamt 40%. Zusätzliche 21,8% kamen durch die Monotherapie mit Taxanen zustande. 27,3% machten die Immuntherapien aus. Vor November 2016 kamen Kombinationschemotherapien mit 44,8% (davon 37,9% nach dem Taxan und +/- Cetuximab weekly-Schema) und Monotherapien mit Taxanen zu 41,4% am häufigsten zum Einsatz. Wie auch in der Erstlinientherapie stellte nach November 2016 die Immuntherapie mit 56% die größte Gruppe dar. Monotherapien mit Taxanen waren nicht mehr vertreten, und mit 36% (-21,9% bei dem Taxan und +/- Cetuximab weekly Schema) waren platinhaltige Chemotherapien vor allem nach dem EXTREME-Protokoll (20%) die zweite große Gruppe in dieser Auswertung. Die Ergebnisse zeigen eine wesentliche Veränderung in der Behandlungssituation von R/M-HNSCC nach Einführung der Immuntherapie.

Vergleiche mit anderen Studien sind auf Grund der noch fehlenden Datenerhebungen diesbezüglich schwierig. Vor der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren stand, wie in dieser Auswertung bestätigt, die Kombinationschemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll an der Spitze der Erstlinientherapien [39]. Auch in den aktuellen Leitlinien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cetuximab als palliative Standardtherapie zu finden. In der neusten Überarbeitung der Leitlinie zur Behandlung von Mundhöhlenkarzinomen ist jedoch ebenfalls das erste Mal eine evidenzbasierte Empfehlung zur Therapie mit Pembrolizumab bei Patient:innen mit passender Voraussetzung (CPS ≥ 1) vorhanden [114, 115].

In Bezug auf Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigten Untersuchungen aus den USA ebenfalls deutliche Zunahmen nach Zulassung für bestimmte Tumorerkrankungen. So stieg der Anteil von Patient:innen, die für diese Therapie geeignet waren, von 1,54% (2011) auf 43,63% (2018) an. Mit inbegriffen sind dort auch die Therapien für Kopf-Hals-Tumoren mit Pembrolizumab und Nivolumab [116].

O'Conner et al. berichtete in seiner Analyse über die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren gleichwohl von einer rapiden Zunahme und einer für neue Behandlungsregime untypisch schnellen Zulassung dieser Medikamente. Mögliche Gründe seien der Schweregrad der Erkrankung und die vielversprechenden und den herkömmlichen Therapien überlegenden Ergebnisse hinsichtlich der Überlebenszeit und dem Nebenwirkungsprofil [117].

5.8 Vergleich der Therapiedauer

Aus den zur Verfügung stehenden Daten konnte neben den Überlebensdaten ebenfalls die Dauer der einzelnen Therapien übermittelt werden. Analysiert man die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Therapieende/Abbruch, so kann man feststellen, dass die Immuntherapie und die platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab allen anderen Therapien in der Erstlinie deutlich überlegen war. In der Zweitlinie zeigte primär nur die platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab längere Therapielaufzeiten. Die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin, Taxan und +/- Cetuximab weekly, die Immuntherapie und die Monotherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel schnitten beide schlechter ab als die oben aufgeführte Therapieoption. Alle anderen Therapiegruppen waren zu klein, um sie mit den Ergebnissen vergleichen zu können.

Eine deutlich längere Therapiedauer in der Erstlinientherapie von Immuncheckpoint-Inhibitoren konnte in den bereits veröffentlichten Studien nur in Bezug auf eine Kombinationstherapie von Pembrolizumab und einer platinhaltigen Chemotherapie gefunden werden. In der von Burtness et al. veröffentlichten Studie konnte diese Therapiekombination ein Median von 176 Tagen erreichen. Eine Immuntherapie mit Pembrolizumab erreichte 106 Tage und eine Kombinationschemotherapie mit Cetuximab nach dem EXTREME-Protokoll 149 Tage [65]. Guigay et al. bestätigte etwas kürzere Therapiedauern für das TPEx-Regime von 77 Tagen im Median und 108 Tagen für eine Therapie nach dem EXTREME-Regime [54]. Eine Untersuchung von Tahara et al., in Bezug auf eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin, Paclitaxel und Cetuximab, berichtete über eine mediane Therapiedauer von 112 Tagen [56].

In der Checkmate-141-Studie wurde für den Zweitlinieneinsatz von Nivolumab ein Median von 57 Tagen gezeigt. Eine Monotherapie mit Docetaxel konnte ebenfalls eine Dauer von 57 Tagen erreichen [69]. Eine Untersuchung zu Methotrexat ergab eine durchschnittliche Therapiedauer von 42,4 Tagen [70].

Diesbezüglich decken sich die Daten der Literatur mit denen der vorliegenden Auswertung. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die Therapiedauer in der Zweitlinie reduziert ist, und die Monotherapien im Vergleich zu den Kombinationstherapien der Erstlinie kürzer andauern. Auch Immuntherapeutika nach einer platinhaltigen Chemotherapie der Erstlinie wurden nicht signifikant länger verabreicht. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den verkürzten Überlebensraten in dieser Therapielinie. Einzig die platinhaltige Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab schnitt im Vergleich zu den anderen Therapien besser ab. Hier konnten teilweise lang andauernde Erhaltungstherapien mit Cetuximab festgehalten werden, die letztendlich aber zu keinen besseren Überlebensraten in dieser Gruppe führten.

Vor allem Patient:innen mit einem ausgeprägten Krankheitsprogress, starken Nebenwirkungen und/oder gescheiterten Erstlinientherapien zeigten hier verkürzte Überlebenszeiten und damit auch kürzere Therapiedauern [118].

In Bezug auf die Therapiedauer in der Erstlinientherapie konnten die erhobenen Daten mit der vorliegenden Literatur ebenfalls bestätigt werden. Je nach Studie ergeben sich verschiedene Therapiedauern, die sich jedoch in ihrer Gesamtlänge nicht deutlich voneinander unterscheiden. Eine durch die Studien hinweg ersichtliche längere Therapiedauer für die Immuntherapie konnte nicht gezeigt werden.

Die Länge einer Therapie korreliert, abgesehen von limitierenden Faktoren der Therapie selbst (maximale Zyklusanzahl), auch mit ihrer Verträglichkeit, dem Ansprechverhalten und der Akzeptanz der Patient:innen. Ist eine Therapie gut verträglich und geht sie mit weniger starken Nebenwirkungen einher, so wird sie von den Patient:innen besser akzeptiert und stellt im Falle einer unbefristeten Einnahme auch einen Vorteil gegenüber zeitlich begrenzten Therapien dar. Der Vorteil der Immuntherapie nicht an eine maximale Zyklusgrenze gebunden zu sein, wie zum Beispiel eine Kombinationschemotherapie, führte, wie aus den Krebsregisterdaten ersichtlich, zu teilweise sehr lang andauernden Therapien und damit auch zu langen Überlebenszeiten [54]. Wie auch in der Studie von Burtness et al. beobachtet, profitieren manche Patient:innen von einem sehr langen Ansprechen (20,9 Monate) und guter Verträglichkeit von Pembrolizumab [65]. In den meisten Untersuchungen ist die Gabe von Pembrolizumab auf 24 Monate beschränkt, zeigt damit jedoch eine deutlich längere Therapiedauer als die auf 6 Zyklen reduzierte Kombinationschemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll (ohne Erhaltungstherapie), die in der gleichen Studie eine maximale Ansprechdauer von 4,5 Monaten erreichte [119]. Auch wenn auf Grund der deutlich geringeren Gesamtansprechrate von Immuntherapeutika im Vergleich zu einer Chemotherapie (16.9% Pembrolizumab-Mono vs. 36% EXTREME) die Gruppe dieser lang ansprechenden Patient:innen gering ist, zeigt sich das Potential dieser Therapie, wenn die Selektion der Patient:innen durch prädiktive Marker verbessert werden könnte [71].

Die TPEX-Studie wies zudem auf, dass ein besser verträgliches Therapieregime zu einer deutlich höheren Therapieadhärenz führt. So konnten in der TPEX-Gruppe 72% der geplanten Behandlung komplett ausgeführt werden und in der EXTREME-Gruppe nur 44%. Auch in Bezug auf eine Erhaltungstherapie im Anschluss an die Chemotherapie schnitt die TPEX-Gruppe signifikant besser ab. [54]

Auch wenn sich dieser Vorteil nicht deutlich auf das Überleben auswirkt, so kann durch eine konstantere und längere Therapie, ohne häufige Wechsel und weniger Nebenwirkungen, eine Steigerung der Therapieadhärenz und Lebensqualität erreicht werden. Dies konnte, sowohl in Bezug auf das TPEX-Regime im Vergleich zum EXTREME-Protokoll als auch für Nivolumab als Zweitlinientherapie, sowie Pembrolizumab als Erstlinientherapie bestätigt werden. [56, 64]

5.9 Überlebensanalysen der verschiedenen Therapieformen

Bezogen auf das Gesamtüberleben, gegliedert nach den verschiedenen Therapien, gab es in der Gruppe der Erstlinientherapien drei zu vergleichende Gruppen. Die Immuntherapie zeigte dabei ein signifikant besseres Überlebensprofil, als die Gruppe mit der Kombinationschemotherapie, bestehend aus Carboplatin, Taxan und +/- Cetuximab weekly (p-Wert: 0,007).

Gegenüber der Patientengruppe, die nach dem EXTREME- bzw. TPEX-Regime behandelt wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied, jedoch ein tendenziell besserer Verlauf der Überlebenskurve und eine bessere 1-JÜR (Immuntherapie 61,5% vs. EXTREME/TPEX 43,1% vs. 22,2% Carboplatin, Taxan und +/- Cetuximab weekly, Abb. 7)

Zusätzlich konnte der Kaplan-Meier-Kurve zwar kein signifikanter, aber dennoch sichtbarer Unterschied zwischen der Kombinations-Chemotherapie nach dem EXTREME-/TPEX-Regime und den anderen Chemotherapien mit Taxanen und +/- Cetuximab entnommen werden (medianes Überleben: 10 vs. 5 Monaten). Dieser Unterschied bestätigt sich ebenfalls in den Detailanalysen vor und nach November 2016.

Ein Vergleich zwischen einer Immuntherapie in der Erstlinie und einer Kombinationschemotherapie konnte bisher nur bei der Keynote-048-Studie erbracht werden. In dieser Studie wurden eine Pembrolizumab-Monotherapie, eine Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Cis- oder Carboplatin und 5-FU und eine Chemotherapie (ebenfalls Cis- oder Carboplatin und 5-FU) mit Cetuximab (EXTREME-Regime) gegenübergestellt. In dieser Phase III-Studie konnte ebenfalls ein verbessertes medianes Überleben mit einer Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu einer Erstlinientherapie nach dem EXTREME-Regime gezeigt werden (11,5 vs. 10,7 Monate). Dabei offenbarte sich eine signifikant bessere Dauer des Ansprechverhaltens der Immuntherapie gegenüber der Kombinationschemotherapie, was hauptsächlich für das bessere Überleben verantwortlich gemacht wurde (Ansprechdauer: 20,9 vs. 4,5 Monate) [119]. Diese Beobachtungen und Ergebnisse retrospektiver Studien lassen zudem vermuten, dass eine frühzeitige Exposition mit Pembrolizumab den Tumor für nachfolgende Therapien sensibilisiert und so ein verlängertes Überleben bewirkt [120]. Außerdem waren schwere Nebenwirkungen (Grad 3-5) mit 17% vs. 71% bei der Immuntherapie deutlich seltener. An dieser Studie nahmen jedoch nur Patient:innen mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 und einer Platinsensitivität teil, was die Aussagekraft für ein heterogenes und vom Allgemeinzustand her schlechteres Patientenkollektiv einschränkt. Ein interessanter Aspekt dieser Untersuchung war ferner, dass sich in Bezug auf die Monotherapie mit Pembrolizumab bei steigender PD-L1-Expression das Gesamtüberleben verbesserte. So konnte in der CPS \geq 20 Gruppe sogar ein besseres medianes Gesamtüberleben erreicht werden als in der sonst überlegenen Pembrolizumab plus Chemotherapie Gruppe [65].

Subgruppenanalysen einer anderen Untersuchung zeigten jedoch auch Einschränkungen dieser Therapie. So konnten für Patient:innen mit Pembrolizumab-Monotherapie mit einem CPS-Wert von 1-19 keine Steigerungen des Überlebens im Vergleich zu einer Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll gezeigt werden. Zudem war das Ansprechverhalten bei den Patient:innen mit einem CPS-Wert von unter 1 mit 4,5% sehr gering, und auch ein medianes Überleben von 7,9 Monaten war dem der Chemotherapie unterlegen. [121]

Auch wenn die erhobenen Daten mit denen der Studie in Einklang gebracht werden können und für Immuncheckpoint-Inhibitoren einen verbesserten Überlebensverlauf und 1-JÜR zeigen, ist eine allgemeine Überlegenheit nicht festzustellen. Zudem bleibt ein Vergleich des medianen Gesamtüberlebens auf Grund der nicht zu ermittelnden Werte für die Immuntherapeutika aus, da ein großer Anteil der Patient:innen mit einer Immuntherapie aktuell noch in Behandlung ist, und genauere Überlebensdaten daher noch nicht vorliegen. Des Weiteren lieferten die Untersuchungen für eine Monotherapie in der Erstlinie unterschiedlich gute Ergebnisse, die sich stark in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression zeigten. Außerdem ist eine insgesamt niedrigere Ansprechrate auf eine Immuntherapie, gerade im Vergleich zu einer Chemotherapie, problematisch und zeigt einen Therapienutzen für eine nur kleine Patientengruppe. Dennoch sind das deutlich bessere Toxizitätsprofil und das große therapeutische Potential sehr vielversprechend.

Weitere Studienergebnisse, die den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinie mit der herkömmlichen Kombinationschemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll vergleichen, sind ebenfalls abzuwarten, um die Effektivität von diesen Medikamenten als Kombinations- oder Monotherapien unter Beweis zu stellen und somit eine Überlegenheit gegenüber dem EXTREME-Protokoll zu bestätigen. Erste Ergebnisse bezüglich der Checkmate-651-Studie (Nivolumab + Ipilimumab vs. EXTREME) und der Kestrel-Studie (Durvalumab + Tremelimumab vs. Durvalumab vs. EXTREME) waren jedoch nicht sehr vielversprechend. [71]

Die Therapiegruppe Carboplatin, Taxan und +/- Cetuximab weekly umfasst verschiedene Kombinationschemotherapien. In dieser Auswertung sind sowohl Patient:innen vertreten, die mit einer Kombination aus Carboplatin, Taxan und Cetuximab weekly oder einer Kombination aus Carboplatin und einem Taxan allein therapiert wurden. Auffällig ist das deutlich schlechtere 1-JÜR in dieser Auswertung im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie nach dem EXTREME-/TPEX-Regime und der signifikant schlechtere Überlebensverlauf im Gegensatz zu einer Immuntherapie. Diese unterlegenen Überlebenswerte lassen sich vor allem damit begründen, dass oftmals Patient:innen mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-Status) diese Therapie aufgrund der besseren Verträglichkeit und damit weniger Nebenwirkungen erhalten [122].

Eine vergleichbare Studie gibt es zu diesem Thema bis dato nicht, jedoch zeigten separate Studien interessante Ergebnisse. Kombinationen aus Carboplatin, Paclitaxel und Cetuximab konnten in der Phase II-Studie von Tahara et al. durchaus vielversprechende und in manchen Bereichen dem EXTREME-Regime überlegene Ergebnisse liefern. So zeigte diese Kombination in der Studie ein medianes Überleben von 14,7 Monaten bei einem moderaten Nebenwirkungsprofil [56]. Ähnliche Ergebnisse konnten von Bossi et al. mit einer Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel und Cetuximab erreicht werden [123]. Dabei scheint Cetuximab einen synergetischen Effekt mit der Kombination aus Platin und einem Taxan zu haben [59].

In einem Direktvergleich, wie er in der TPEX-Studie gemacht wurde, konnte die Kombination mit einem Taxan zwar kein verbessertes Gesamtüberleben im Gegensatz zu der Chemotherapie mit 5-FU liefern, aber im Bereich der Verträglichkeit und Patientenakzeptanz überzeugen [54].

Eine reine Kombination aus einem Taxan und Cisplatin zeigte jedoch auch deutlich reduzierteres Ansprechen, wie die Untersuchung von Gibson et al. bewies. Hier konnte die Kombination aus Paclitaxel und Cisplatin ein maximales medianes Gesamtüberleben von 8,1 Monaten erreichen [124]. Zudem zeigte sich, im Vergleich zur Standardtherapie nach dem EXTREME-Protokoll, ein deutlich geringere 1-JÜR, was ebenfalls in dieser Auswertung beobachtet werden konnte.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine Triple-Chemotherapie mit einem Taxan durchaus mit den Ergebnissen einer Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll mithalten kann. Einfache Kombinationstherapien schneiden jedoch deutlich schlechter ab. Da es sich in dieser Auswertung um heterogene Behandlungsprotokolle handelt, ist der etwas schlechtere Verlauf dieser Patientenkohorte verständlich, auch wenn die Werte des medianen Überlebens und der 1-JÜR unter dem Durchschnitt liegen.

5.10 Einfluss der Immuntherapie auf die Zweitlinientherapie

Ein signifikant besserer Überlebensverlauf konnte für die Patient:innen mit einer Immuntherapie in der Zweitlinie nach einer platinhaltigen Chemotherapie (in den meisten Fällen nach dem EXTREME-Protokoll) nicht gezeigt werden. So lag das mediane Überleben bei 6 Monaten und die 1-JÜR bei 13,3%. Im Vergleich schnitt eine Immuntherapie, bezogen auf das Gesamtüberleben, am besten ab, jedoch zeigte sich bei der Therapie mit Taxanen in der Zweitlinie eine bessere 1-JÜR mit 25%.

Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, nach einer platinhaltigen Chemotherapie oder als Ersatz bei platinrefraktären Patient:innen, wurde in zwei großen Studien untersucht (Keynote-040 und Checkmate-141). In beiden konnte eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens und der 1-JÜR erzielt werden. So zeigte sich in der Studie von Ferris et al. (Checkmate-141) eine signifikante Steigerung des medianen Überlebens mit der Gabe von Nivolumab von 5,1 Monaten auf 7,7 Monate. Zudem verbesserte sich die 1-JÜR von 19,7% auf 34%. Verglichen wurde Nivolumab mit einer Monotherapie (Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab), die nach Wahl des Therapeuten verabreicht wurde. [39]

Zusätzlich befasst sich eine weitere Studie (HANNA-Studie) mit der Wirksamkeit von Nivolumab bei rekurrendem/metastasierendem HNSCC. Dabei handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die anders als die Studie von Ferris et al. auch Patient:innen einschließt, die einen ECOG-Performance-Status > 1 haben, bestehende Hirnmetastasen vorweisen und/oder sich in der Erstlinientherapie befinden (nach erfolgter Platinapplikation in der Primärtherapie). Der PD-L1-Status wurde hier nicht erfasst. Auch wenn kein direkter Vergleich der beiden Studien durchgeführt werden kann, zeigen auch die Ergebnisse aus der HANNA-Studie ein gesteigertes medianes Überleben von 10 Monaten und eine 1-JÜR von 43%, welche damit sogar über den Ergebnissen der Checkmate-141-Studie liegen. [125]

Die andere große Studie (Keynote-040) befasste sich mit Pembrolizumab in einem ähnlichen Studiendesign wie die Checkmate-141-Studie. Hier wurde Pembrolizumab ebenfalls mit einer Monotherapie (Docetaxel, Methotrexat oder Cetuximab) nach Progress oder Rezidiv innerhalb von 3-6 Monaten während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie verglichen. Auch hier konnte mit Pembrolizumab im Vergleich zu der Standardtherapie, eine signifikante Verbesserung bezogen auf das mediane Überleben und die 1-JÜR erzielt werden. [70]

Diese Ergebnisse führten zu einer Zulassung der beiden Immuntherapien als favorisierte Zweitlinientherapie nach platinhaltigen Chemotherapien. Wie aus den Studiendesigns ersichtlich wird, lag der Fokus dieser Untersuchung nicht generell auf dem Vergleich von Zweitlinientherapien, sondern primär auf der Wirksamkeit nach einer gescheiterten vorangegangenen Therapie mit Platin. Zudem wurde in der Checkmate-141-Studie nach dem PD-L1-Status stratifiziert, was vor allem für die Patientengruppe mit einem CPS-Wert von ≥ 1 zu diesen verbesserten Ergebnissen führte. Tatsächlich konnte aber auch in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression < 1 ein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden. Hier war der Effekt auf das mediane Gesamtüberleben jedoch deutlich geringer (medianes Gesamtüberleben 6,5 vs. 5,5 in der Vergleichsgruppe) [39]. Deutlicher war schon zuvor der Unterschied in der Pembrolizumab-Gruppe der Keynote-040-Studie, was schlussendlich dann auch zu einer Zulassungsbeschränkung für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression von unter 50% TPS führte. Hier konnte keine Steigerung des medianen Überlebens und der 1-JÜR im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe gefunden werden [70]. Auch in der Zweitlinientherapie ist der Grad der PD-L1-Expression deutlich mit dem Ansprechverhalten und der Überlebenszeit verknüpft.

Am deutlichsten wurde der Vorteil von Pembrolizumab bei Patient:innen mit einem TPS-Wert von über 50% sichtbar. Hier konnte sogar eine 1-JÜR von 47% erreicht werden (25% bei der Chemotherapie).

Eine umfangreiche Meta-Analyse aus China kam nach der Betrachtung von 24 Studien, die sich mit dem Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beschäftigten, zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Immuncheckpoint-inhibitoren, in Bezug auf das Gesamtüberleben und dem Eintreten von starken Nebenwirkungen (Grad 3-4), den anderen zur Verfügung stehenden Therapien überlegen war [126]. Jedoch waren die Immuntherapeutika hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, den zielgerichteten Therapien wie bspw. Cetuximab und diese in Kombination mit Chemotherapien unterlegen, was jedoch keinen direkten Einfluss auf das Überleben der Patient:innen hatte [76, 127]. Auch andere Kombinationschemotherapien konnten in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben keine Überlegenheit zeigen und waren hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen deutlich schlechter als die Immuntherapeutika [126].

Eine Doppeltherapie mit zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren konnte die erhoffte Überlegenheit in Bezug auf das mediane Überleben allerdings nicht erreichen. So waren die Ergebnisse aus der EAGLE-Studie von Ferris et al. für den Einsatz von Durvalumab und Tremelimumab in Kombination negativ. Eine Monotherapie mit Durvalumab zeigte wiederum auch hier ein verbessertes medianes Überleben im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie [128].

Eine Untersuchung von Boticelli et al. bezüglich der Wirksamkeit von Nivolumab nach einer platinhaltigen Therapie konnte zeigen, dass die Wirksamkeit und vor allem das mediane Überleben auch von der Primärtherapie abhängig sind. In der Studie zeigten sich vor allem bei den Patient:innen schlechtere Überlebensverläufe mit Nivolumab, bei denen im Vorfeld eine starke Zerstörung des lymphatischen Netzwerks im Bereich des Tumors durch die chirurgische Entfernung und eine zusätzliche hochdosierte Bestrahlung stattgefunden hatte. Die Studie machte deutlich, dass ein aggressives und progressives Vorgehen in der Primärtherapie zum Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle stark mit dem Scheitern und der schnellen Tumorprogression unter einer Immuntherapie vergesellschaftet ist. Dementsprechend ist ein vorbehandeltes lymphatisches System mit dem Scheitern einer Immuntherapeutika vergesellschaftet. [129]

In Bezug auf den Einfluss der vorherigen Therapie auf die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweitlinie, konnte Guigay et al. in seiner Phase II-Studie zeigen, dass sich eine Erstlinientherapie nach dem TPEX-Protokoll im Vergleich zu der nach dem EXTREME-Protokoll positiv auf die Effektivität einer Immuntherapie auswirkte. So konnte die Immuntherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie +/- Cetuximab im TPEX-Arm zu einem verbesserten Überleben führen als im EXTREME-Arm, wo der Effekt zwischen beiden Zweitlinientherapien gleich war. Dies bestärkt die Annahme, dass ein Taxan in der Erstlinientherapie eine positive Wirkung auf die PD-1-Inhibitoren hat. Dies könnte in Zukunft ebenfalls den Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit dem EXTREME-Protokoll in Frage stellen. [130]

Im Vergleich zu den in der Literatur gefundenen Daten lassen sich die Ergebnisse hinsichtlich des medianen Überlebens für die Immuncheckpoint-Inhibitoren bestätigen. Dennoch konnte keine Überlegenheit gegenüber den anderen Therapien in Bezug auf die 1-JÜR gefunden werden. Anders als in den genannten Studien wurde keine explizite Untersuchung bezüglich der PD-L1-Expression gemacht. Wie die Analyse zeigte, waren gerade bei Pembrolizumab gesteigertes Überleben und ein verbessertes Ansprechen eng mit dieser Expression verbunden.

Zusätzlich ist anzumerken, dass es sich bei der zu untersuchenden Gruppe dieser Auswertung um eine kleine Kohorte handelte, in der viele Patient:innen direkt zu Beginn einen Progress unter einer Immuntherapie entwickelten, was sich gerade bei der Gruppengröße stark auf den Verlauf der Überlebenskurve auswirkte.

In Bezug auf die Zweitlinientherapie ist festzuhalten, dass mehrere Untersuchungen die gesteigerte Wirksamkeit von Immuntherapeutika in der Zweitlinientherapie zeigen konnten, auch wenn es sich bei den meisten Studien um Patientenuntersuchungen in einer selektiven Gruppe von Patient:innen handelte. Am deutlichsten ist dieser positive Effekt bei platinrefraktären Patient:innen zu finden, die eine hohe PD-L1-Expression zeigen und bei denen ein moderates chirurgisches und strahlentherapeutisches Konzept in der Primärtherapie umgesetzt wurde.

Eine der ersten Untersuchungen in Bezug auf die Zweitlinientherapie nach einer Immuntherapie wurde von Pestana et al. durchgeführt. In dieser Analyse zeigte sich ein durchaus vielversprechendes Ergebnis für platinhaltige Chemotherapien nach dem Einsatz von Immuntherapien in der Erstlinie (Medianes Überleben von 8,4 Monaten). Auch wenn frühere Untersuchungen im Bereich des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) keine deutliche Korrelation zwischen einer Immuntherapie und einer danach folgenden platinhaltigen Chemotherapie finden konnten, sind Daten aus der Untersuchung von Melanomen, die nach einer gescheiterten Anti-PD-L1-Therapie mit einer Immunchemotherapie im Vergleich zu einer normalen Chemotherapie behandelt wurden, sehr positiv. [131]

Diese Erkenntnisse konnten in dieser Auswertung jedoch ebenfalls nicht gefunden werden, da die Vergleichsgruppen zu klein waren und ein paar der Patient:innen zum Zeitpunkt der Auswertung noch behandelt wurden.

5.11 Zeit bis zum Progress

Nach der Betrachtung des Gesamtüberlebens sollte nun auch noch ein Blick auf das progressionsfreie Überleben geworfen werden. Wie aus den Tabellen 24 und 25 ersichtlich, stellt der Krankheitsprogress neben starker Nebenwirkungen oder allgemeiner gesundheitlicher Probleme einen häufigen Grund für den Therapieabbruch dar und hat zudem einen starken Einfluss auf den Gesundheitszustand des:der Patienten:in und damit auf den weiteren Therapiefortschritt.

In der Erstlinientherapie zeigten die Immuncheckpoint-Inhibitoren mit 4 Monaten ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben als die platinhaltigen Chemotherapien mit 5-FU/Taxan und Cetuximab (Median: 6,5 Monate). Im Vergleich zu den platinhaltigen Chemotherapien mit Taxanen und +/- Cetuximab weekly schnitten sie jedoch leicht besser ab (Median 3 Monate). Auch in der Zweitlinientherapie schnitten die Patient:innen mit einer Immuntherapie oder einer Taxan-Monotherapie schlechter ab als die Patient:innen mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit 5-FU/Taxan und Cetuximab (Median: 2 Monate vs. 5 Monate).

Eine signifikante Überlegenheit der Immuntherapeutika konnte daher in dieser Auswertung und in Bezug auf das progressionsfreie Überleben mit dieser Therapieform nicht gefunden werden. Allerdings sind gerade die Ergebnisse der Immuntherapeutika auf Grund der noch laufenden Therapien weiterhin abzuwarten.

In den bereits erwähnten und für diese Arbeit wichtigsten Studien befinden sich zu den einzelnen Therapeutika der Erst- und Zweitlinie viele Informationen bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

In den meisten Untersuchungen zur Erstlinientherapie schnitten die Chemotherapien besser ab und konnten, wie in der Keynote-048-Studie, progressionsfreie Zeiten von 5,2 Monaten erreichen (vs. 3,4 Monate bei Mono Pembro) [54, 56]. In Kombination konnte das progressionsfreie Überleben für Immuntherapeutika zwar verbessert werden, im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie mit Cetuximab waren die Werte jedoch vergleichbar 4,9-5,8 Monate [65]. Dies bestätigt die von Borel et al. ermittelte Progressionsrate von 40,5% im Vergleich zu 12,3% einer platinhaltigen Chemotherapie [71].

Einen möglichen Grund für dieses schlechtere Abschneiden erklärt Borel mit dem Auftreten eines sogenannten Hyperprogresses, welcher relativ schnell nach Beginn einer Therapie einsetzen kann. Für den Hyperprogress existieren viele Definitionen, welche vor allem das rasante Wachstum bereits bestehender Tumorerkrankungen beschreiben. Im Bereich von Kopf-Hals-Tumoren liegt diese Rate bei schätzungsweise 29% und fällt damit hoch aus [132]. Dabei konnte dieses Phänomen besonders bei Patient:innen mit Rezidiven und starken Krankheitssymptomen beobachtet werden [133]. Die Konsequenz ist ein schneller Therapiewechsel. Auch wenn der Hyperprogress gerade unter einer Immuntherapie häufig auftritt, ist seine Ursache noch nicht eindeutig geklärt. Patient:innen, die eine schnell ansprechende Therapie bei gleichzeitig starken Symptomen benötigen, ist daher unter diesem Gesichtspunkt nur eine Chemotherapie mit einer Pembrolizumab-Kombination zu empfehlen [71].

In der Zweitlinientherapie offenbarte sich ein ähnliches Bild, wobei die Unterschiede zwischen der Immuntherapie und einer Monochemotherapie deutlich geringer ausfielen. So konnten Pembrolizumab (2,1 Monate) und Nivolumab (2 Monate), im Vergleich zu einer Standardtherapie (2,3 Monate) vergleichbare progressionsfreie Zeiten liefern. In der EAGLE-Studie schnitt die Monotherapie mit Durvalumab zwar ebenfalls mit 2,1 Monaten ähnlich ab, zeigte aber im Vergleich zur Chemotherapie einen schlechteren Wert (3,7 Monate) [69, 70, 128]. Chemotherapien mit Taxanen in Kombination mit Cetuximab zeigten in einer Phase II-Studie ebenfalls bessere Ergebnisse als die Immuncheckpoint-Inhibitoren [134].

Auch wenn die PD-L1-Expression einen deutlich geringeren Einfluss auf das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu dem Ansprechverhalten und dem medianen Überleben zeigte, konnte in der Keynote-040-Studie mit steigender Expression ein ebenfalls verlängertes progressionsfreies Überleben gefunden werden [70]. Dies machte sich aber erst ab einem TPS-Wert von über 50% bemerkbar.

Auch in der Zweitlinientherapie konnten vermehrte Fälle von schnell eintretenden Progressionen bei Patient:innen unter Immuntherapie beobachtet werden. Die Checkmate-141-Studie brachte aber für Nivolumab eine interessante Erkenntnis. Ein Teil der Patient:innen, welcher einen Progress entwickelte (moderate Krankheitsprogression), wurde über den Progress hinaus mit Nivolumab therapiert, bis ein weiteres Tumorwachstum von über 10% festzustellen war. Auch wenn es bei manchen Patient:innen zu einer Verschlechterung oder Stagnation des Wachstums kam, konnte bei insgesamt 30% eine Verkleinerung des Tumors nach einem initialen Progress festgestellt werden. Bei 5% sogar um mehr als 30%. Dies bedeutet für eine bestimmte Gruppe von Patient:innen, dass diese von einer Immuntherapie über den Krankheitsprogress hinaus, der oftmals zum Abbruch der Therapie führt, profitieren können. In diesem Fall handelte es sich auch nicht um den von manchen Studien beobachteten Pseudoprogess, der mit einem vorübergehend starken Anstieg der Immunzellen im Tumorgewebe verknüpft ist [119, 135].

Die progressionsfreien Zeiten für eine Immuntherapie ließen sich mit den vorliegenden Studien bestätigen. Ähnlich wie in der Keynote-048-Studie zeigte sich eine Überlegenheit der platinhaltigen Chemotherapien mit Cetuximab gegenüber der Immuntherapeutika.

Die Tendenz der Immuntherapeutika, starke Progressionen direkt zu Therapiebeginn zu entwickeln, konnte ebenfalls nachvollzogen werden. Weitere Analysen und die Auswirkung verschiedener Therapiefolgen auf das progressionsfreie Überleben mit Immuntherapeutika sind abzuwarten.

5.12 Die Rolle des HPV-Status

In der letzten Untersuchung dieser Arbeit wurde das Überleben im Zusammenhang mit dem HPV-Status bewertet. In einer allgemeinen Analyse, ungeachtet der Therapie, konnte zwar für den Überlebensverlauf kein signifikantes Ergebnis für einen positiven HPV-Nachweis gefunden werden, dafür war mit einem medianen Überleben von 17 Monaten (HPV+) im Gegensatz zu 8 Monaten (HPV-) das Überleben der HPV-positiven Patient:innen deutlich verlängert.

Mit dem Rückgang der durch Noxen induzierten Kopf-Hals-Tumoren und einem rasanten Anstieg der durch HPV induzierten Tumoren in diesem Bereich, ist eine genauere Analyse zu den, in vielen Punkten abweichenden, HPV-Karzinomen vor allem für die sich ändernden Therapieregime extrem relevant [136]. HPV-assoziierte HNSCC scheinen vor allem bei einer jüngeren Patientengruppe zuzunehmen und sind insbesondere für die Entstehung von Oropharynxkarzinomen verantwortlich. Allerdings geht mit diesen Tumoren, wie aus mehreren Studien ersichtlich wurde, ein deutlich besseres Ansprechverhalten auf eine Therapie einher, was zu einer deutlich besseren Prognose und einem verlängerten Überleben führt. So konnte Fakhry et al. in den Bereichen Ansprechverhalten, medianes Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Letalitätsrate für HPV-positive Tumoren signifikant bessere Ergebnisse durch eine Induktionschemotherapie oder Bestrahlung feststellen als bei HPV-negativen [137]. Abgesehen von Studienergebnissen zeigen dies auch die gesteigerten 5-Jahres-Überlebensdaten aus Amerika im Vergleich zu Deutschland. Dort ist schon seit Jahren ein deutlich größerer Anteil an HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren zu beobachten [138].

Im Bereich der Palliativtherapie konnten für Chemotherapien ebenfalls deutliche Unterschiede im Therapieerfolg zwischen HPV-positiven und negativen Patient:innen gezeigt werden. Ausschlaggebend für die besseren Ergebnisse war die Sensibilität für Cisplatin, wie die Untersuchung von Vermorken zeigte. Der Einsatz von Cetuximab hatte keinen zusätzlichen Effekt. Auch ein Austausch von 5-Fluorouracil durch Taxane brachte keine signifikanten Veränderungen. [44]

Bei der TPEX-Studie waren zwar nur Vergleiche zwischen kleinen Gruppen möglich, dennoch konnte die EXTREME-Therapie ein medianes Überleben von 21,1 Monaten bei HPV-positiven Patient:innen im Vergleich zu 11,3 Monaten bei HPV-negativen Patient:innen erzielen [54]. Argiris et al. zeigte in seiner Auswertung ein medianes Überleben von 12,9 Monaten für HPV-positiv und von 6,7 Monaten für HPV-negative Patient:innen unter einer Standardtherapie (platinhaltige Chemotherapie) [139].

Damit lassen sich die Ergebnisse bezüglich des medianen Überlebens dieser Auswertung bestätigen. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz im Überlebensverlauf ist die hohe Anzahl an Patient:innen mit unbekanntem HPV-Status.

5.12.1 Der HPV-Status und die Immuntherapie

Eine Subanalyse bezüglich der Immuntherapie brachte ein sehr interessantes Ergebnis. So konnte in dieser Kaplan-Meier-Berechnung ein signifikanter Unterschied zwischen dem Überlebensverlauf von Patient:innen mit und ohne HPV-Nachweis unter einer Immuntherapie festgestellt werden (p-Wert: 0,014). Während die meisten Patient:innen mit einem negativen HPV-Status über die Zeit hinweg verstarben und mit einem medianen Überleben von 8 Monaten einen eher unterdurchschnittlichen Verlauf präsentierten, starb in der Gruppe der HPV-positiven Personen über den Zeitraum von über 15 Monaten kein einziger. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe verblieb bei 100%.

Bezüglich des HPV-Status und der Wirksamkeit von Immuntherapeutika gibt es durchaus unterschiedliche Beobachtungen. So konnten die Keynote-Studien, also der Einsatz von Pembrolizumab in der Erst- und Zweitlinie, keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich einer Überlegenheit von HPV-positiven Patient:innen in Kombination mit einer Immuntherapie zeigen. Die Keynote-012-Studie zeigte in einer Subanalyse einen sichtbaren Vorteil bezüglich des Ansprechverhaltens (24% vs. 19%) und des progressionsfreien Überlebens (4 Monate vs. 2 Monate) der HPV-positiven Patient:innen auf eine Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab [140]. Dieser Vorteil konnte in der Phase II-Studie (Keynote-55) jedoch nicht bestätigt werden [141]. Auch die Keynote-048-Untersuchung zeigte einen Überlebensvorteil bei Pembrolizumab-Patient:innen, der jedoch nicht in Verbindung mit dem HPV-Status stand [142].

In der Checkmate-141-Untersuchung hinsichtlich des Einsatzes von Nivolumab konnte jedoch ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Im Verhältnis zu der Vergleichstherapie (Monotherapie mit Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel) schnitten sowohl die HPV-positiven als auch die HPV-negativen Patient:innen mit Nivolumab besser ab. Dabei lag das mediane Überleben der HPV-positiven Patient:innen bei 9,1 Monaten und 7,7 Monaten bei den HPV-negativen Patient:innen. Eine weitere Analyse konnte jedoch zeigen, dass bei PD-L1-positiven Patient:innen, ungeachtet des HPV-Status, ebenfalls ein gesteigertes medianes Überleben von 8,8 Monaten erreicht wurde [69].

In einer weiteren Untersuchung konnte Durvalumab auch ein besseres medianes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei HPV-positiven Patient:innen nachweisen (10,2 Monate vs. 5 Monate und 3,6 Monate vs. 1,8 Monate) [143]. Wie auch in der Keynote-012-Studie profitierten PD-L1-positive Patient:innen von einem zusätzlich positiven HPV-Status.

Allerdings zeigte ferner eine Subanalyse von PD-L1-negativen Patient:innen in der Checkmate-141-Studie einen Überlebensvorteil bei HPV-positiven Patient:innen [64]. Auch Kirtane et al. konnte in einer retrospektiven Analyse einen positiven Effekt einer Immuntherapie und HPV-positiven Tumoren im Vergleich zu HPV-negativen darstellen [144].

Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich wird, kann man in Bezug auf die Immuntherapie zwischen der Wirksamkeit bei HPV-positiven Patient:innen und PD-L1-positiven Patient:innen unterscheiden.

Wie sowohl die Erst- als auch Zweitlinienuntersuchungen mit Pembrolizumab und Nivolumab zeigen konnten, ist die Wirksamkeit und der Therapieerfolg eng mit der PD-L1-Expression verbunden und kann mit höherer Expressionsrate signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu einer Standardtherapie (Monochemotherapie) erzielen. Dabei scheinen auch HPV-positive Patient:innen von diesem Effekt zu profitieren. [145]

Der HPV-Status konnte schon vor der Einführung der Immuntherapeutika und vor allem bei platinhaltigen Chemotherapien ein verbessertes Ansprechverhalten und eine insgesamt bessere Prognose liefern [137]. Dieser Effekt lässt sich nun auch bei der Therapie mit PD-1-Inhibitoren beobachten. Ob die Kombination aus HPV-Positivität und Immuntherapie eine besonders günstige Kombination darstellt, konnte auf Grund der kontroversen Ergebnisse der unterschiedlichen Studien und der oftmals nicht signifikanten Ergebnisse bisher nicht bestätigt werden [146]. Zudem lassen sich auf Grund der oftmals kleinen Gruppengrößen dieser Subanalysen keine statistisch aussagekräftigen Schlussfolgerungen treffen, und bisher wurden alle in diese Richtung laufenden Untersuchungen bei Oropharynx Tumoren durchgeführt, da diese die wichtigste Gruppe für HPV-assoziierte Tumoren darstellen [147].

Die Ergebnisse dieser Auswertung unterstützen den Ansatz, dass der HPV-Status einen klaren Einfluss auf die Wirksamkeit der Immuntherapie hat. Auch wenn es sich in dieser Auswertung ebenfalls um eine sehr kleine Gruppe handelte, und der PD-L1-Status nicht differenziert analysiert wurde, decken sich die Ergebnisse mit den teilweise erhobenen Erkenntnissen, dass auch bei PD-L1-positiven Patient:innen ein zusätzlich positiver HPV-Status einen lebensverlängernden Effekt erzielen kann. Da dies jedoch in anderen Studien nicht gezeigt werden konnte, ist es in der Zukunft entscheidend, spezifische und auf die beiden Biomarker (HPV und PD-L1) angepasste Untersuchungen durchzuführen. Um dies zu verwirklichen, sollten die Patient:innen neben der HPV-Bestimmung auch spezifisch auf Ihre PD-L1-Expression untersucht werden, um anschließend den genauen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Therapie, dem positiven HPV-Status und der differenzierten PD-L1-Expression darzustellen. Zusätzlich müssen noch weitere Ergebnisse von Immuntherapie-Untersuchungen, vor allem aus den Erstlinientherapien, abgewartet werden.

5.13 Ausblick

Auch wenn die Ergebnisse der ersten großen Patientenuntersuchung (Keynote-048) mit Immuncheckpoint-Inhibitoren durchaus vielversprechend waren und insgesamt festgehalten werden kann, dass diese Therapie einen positiven Einfluss auf das Überleben von Patient:innen mit metastasierenden oder rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren hat, gibt es in der Zukunft noch wichtige Fragen zu klären, um diese Therapie besser verstehen und optimal einsetzen zu können. Dabei muss vor allem auf die Patientenselektion, die richtige Wahl von Biomarkern, das Patientenmanagement unter einer Immuntherapie und die Wahl der richtigen Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination oder alleine, eingegangen werden.

Zu den größten aktuellen Herausforderungen zählt dabei die immer noch verhältnismäßig geringe Ansprechrate von meist unter 20% und die Festlegung von nur einem Biomarker als therapieentscheidenden Faktor. Ein CPS-Wert von ≤ 1 ist immerhin bei ca. 15% der Patient:innen zu finden, die damit nicht für eine Immuntherapie in Frage kommen. [71]

Vor allem für den Einsatz in der Erstlinientherapie sind noch nicht alle Fragen geklärt. Betrachtet man die Keynote-048-Studie kritisch, so stellt man fest, dass in der Gesamtpopulation der Einsatz von einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie gegenüber der EXTREME-Therapie, bezogen auf das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate, schlechtere Werte aufweist. Auch in den Subanalysen konnte in den Kohorten $\text{CPS} \geq 20$ und ≥ 1 keine Verbesserung in diesen Bereichen gefunden werden. Obwohl die Ansprechrate in der Kombination mit einer Chemotherapie höher war als bei einer Monotherapie, konnten in der Gruppe der Patient:innen mit einer Monotherapie längere Ansprechdauern festgestellt werden.

Zudem ist der hohe Grad an progressiven Erkrankungen unter dieser Monotherapie in den Kohorten CPS ≥ 20 mit 32% und CPS ≥ 1 mit 39% im Gegensatz zu 13% bei der EXTREME-Therapie ein nicht unerhebliches Problem. In der Pembrolizumab-Chemotherapie Kombi ist diese Rate zwar reduziert, gleicht sich aber mit dem deutlich höheren Toxizitätsprofil durch die Chemotherapie wieder aus [65]. Zudem zeigten neueste Untersuchungen und Zweitanalysen ein doch höheres Toxizitätsniveau der Immuntherapeutika, als ursprünglich gedacht [148, 149].

Des Weiteren wird es in der Zukunft wichtig sein, die Patient:innen anhand von Biomarkern besser zu selektieren. Wie Ergebnisse aus der Checkmate-141-Studie zeigten, konnten auch bei PD-L1-negativen Patient:innen über einen längeren Zeitraum ein gutes Ansprechen erzielt werden. [150]

Insgesamt durchlebt dieses Therapiegebiet aktuell eine Vielzahl von Neuerungen und Innovationen. Dabei wird vor allem in zwei Richtungen intensiv geforscht. Die eine befasst sich mit der Verbesserung des „Immunoscorings“ zum Erfassen neuer Biomarker und einer verbesserten Charakterisierung der Tumorerkrankung und die andere mit der Kombination von verschiedenen Therapien für ein optimales Resultat. Für Erstere stellen „Next-Generation-Sequencing“-Analysen von Genomen, Exomen, Transkriptomen oder Genpanels einen zentralen Ansatz dar. Aus Genom- und Exomsequenzierungsdaten kann die Mutationslast eines Tumors bestimmt werden (Anzahl der Mutationen pro Megabase), was eine Aussage über die Neoantigenlast im Tumor ermöglicht. Bei Bronchialkarzinomen wurde bereits ein Zusammenhang zwischen der Mutationslast und dem Ansprechverhalten von Immuncheckpoint-Inhibitoren nachgewiesen [151]. So könnte sich dieses Verhalten auch auf die HNSCC auswirken, da auch hier eine hohe Mutationslast vermutet wird [152, 153].

Zusätzlich soll es zu dem PD-L1-Status weitere spezifische Biomarker geben, welche die Patientenauswahl präzisieren. Aktuell wird daher der Nutzen von PD-L2 als Biomarker für bessere Therapieprognosen geprüft. Dieser befindet sich ebenfalls auf der Oberfläche von Tumorzellen und konnte bei HNSCC erfolgreich nachgewiesen werden. So konnten schon verbesserte Werte für Progressionsfreiheit und Ansprechverhalten bei Patient:innen mit einem positiven PD-L2-Status im Vergleich zu solchen mit negativen Status festgestellt werden, die mit Pembrolizumab therapiert wurden. [154]

Außerdem wird es wichtig sein, die Kombination von Immuntherapeutika mit anderen Medikamenten zu beurteilen und zu optimieren. Wie bereits erwähnt, erreichte eine Kombination von mehreren Immuntherapien nicht zwangsläufig eine Steigerung des Therapieerfolgs. Wie im Beispiel von Nivolumab war die Hinzunahme eines CTLA-4 Inhibitors mit einer deutlichen Steigerung des Toxizitätsprofils bei minimal gesteigerter Wirksamkeit nicht zielführend. [155]

Aktuell laufen zahlreiche Studien, die neue Kombinationen mit anderen Therapeutika untersuchen, die weitere Schlüsselstellen im immunregulierenden System angreifen. Monalizumab ist ein vielversprechender IgG-4-Checkpointinhibitor, der als Mono- oder Kombinationstherapie geprüft wird. Auch die Kombination aus einer Immuntherapie und zielgerichtete Therapien, wie die Angiogenese-Inhibitoren, werden ebenfalls untersucht, da man sich durch eine Blockade von weiteren immunsupprimierenden Faktoren verbesserte Wirkungen erhofft (LEAP-010-Studie). [71]

Auch das Einbinden der Immuntherapie in die kurative Primärtherapie wurde bereits in einer Phase I-Studie geprüft und mit dem Einbringen von Nivolumab in eine platinbasierte Radiochemotherapie auf Machbarkeit und Verträglichkeit getestet [156]. Mittlerweile laufen ebenfalls Phase III-Untersuchungen mit weiteren Kombinationen, welche laut vorläufigen Ergebnissen negativ ausfielen (Keynote-412-Studie) [157].

Auch der adjuvante und neoadjuvante Einsatz von Pembrolizumab und Nivolumab bei operablen Tumoren wurde bereits in kleineren Studien untersucht. So konnte Uppaluri et al. in einer Phase II-Untersuchung einen positiven Einfluss von Pembrolizumab auf die Rezidivrate von lokal fortgeschrittenen und HPV-unabhängigen Kopf-Hals-Tumoren feststellen [158]. Ferris et al. entdeckte einen positiven Effekt von neoadjuvant eingesetztem Nivolumab auf die pathologische Regression von HPV-positiven und HPV-negativen Kopf-Hals-Tumoren [159]. Zudem vergleicht die Keynote-689-Studie aktuell zwei Patientengruppen auf die Wirksamkeit einer neo- und adjuvanten Gabe von Pembrolizumab. Ein Teil der Patient:innen erhält eine Kombination aus einer neoadjuvanten Infusion von Pembrolizumab, der chirurgischen Entfernung des Tumors, einer anschließenden Bestrahlung mit oder ohne Cisplatin und die zusätzliche adjuvante Anwendung von Pembrolizumab, der andere Teil nur eine chirurgische Entfernung mit einer anschließenden Bestrahlung mit oder ohne Cisplatin [160].

5.14 Kritik an der vorliegenden Arbeit

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse über einen Zeitraum von 12 Jahren angefertigt. Trotz der relativ großen Zeitspanne war die zu untersuchende Patientengruppe relativ klein, was sich auf die Aussagekraft der Ergebnisse auswirkt. Zudem wurden Therapien für eine bessere Vergleichbarkeit in Gruppen zusammengefasst, was die Ergebnisse aus den einzelnen Untersuchungen zu diesen beeinflusst und einen Vergleich mit bestehenden Veröffentlichungen erschwert. Neben einigen aus der Literatur bekannten Prognosefaktoren, wie der genauen Tumorbeschreibung nach dem TNM-Status und einer Auflistung der Primärtherapien, welche einen starken Einfluss auf den Überlebensverlauf der Patient:innen haben, konnten keine genauen Informationen bezüglich des Ansprechverhaltens und der Nebenwirkungen der Palliativtherapien in dieser Arbeit systematisch erhoben werden. Die Aussagekraft einzelner Untersuchungen wurde zusätzlich dadurch beeinflusst, dass es sich bei den Überlebenskurven der Kaplan-Meier-Auswertungen teilweise noch um Vergleiche mit lebenden und aktuell noch in Therapie befindlichen Patient:innen handelte. Dies hatte, gerade bei den teilweise kleinen Vergleichsgruppen, einen Einfluss auf den Überlebensverlauf und ließ endgültige Schlussfolgerungen nicht zu. Die Vergleichbarkeit mit den Studien in der Literatur ist zu dem erschwert, da die Therapielinienzuordnung je nach Studiendesign unterschiedlich definiert wurden. Zuletzt muss ebenfalls angemerkt werden, dass weitere Analysen zu den einzelnen Medikamenten in Arbeit sind und, wie Berichte offenbarten, die Daten vor allem hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der Immuntherapeutika noch genauer betrachtet werden müssen.

5.15 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte der Wandel der palliativen Therapie bei metastasierenden und rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren in den letzten 12 Jahren, mit speziellem Augenmerk auf die Einführung der Immuntherapie, untersucht werden. Dabei war zu klären, ob auch am Standort Hamburg ein Wandel durch diese Einführung im Bereich der Therapiegabe und der Überlebenszeit der Patient:innen zu beobachten ist.

Betrachtet man die Überlebensverläufe der Patient:innen über die letzten 12 Jahre, so lässt sich festhalten, dass eine signifikante Steigerung in Bezug auf das Gesamtüberleben erreicht werden konnte. Bezogen auf die Therapie konnte ebenfalls eine übergreifende Steigerung der Überlebensverläufe festgestellt werden. Dabei spielte es außerdem keine entscheidende Rolle, ob primär ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung vorlag. Über die Jahre und insbesondere nach Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren kam es zu einer deutlichen Umverteilung der Therapieoptionen. Dabei hat sich die Anzahl der systemischen Therapien über die Zeitspanne nicht verändert. Die Immuntherapie stellt jedoch nun eine wirksame Alternative zu der platinhaltigen Chemotherapie dar und wird anstatt dieser oder anderer Mono- und Kombinationstherapien, welche als Zweit- oder Drittlinientherapien verwendet werden, eingesetzt. Auch wenn das Gesamtüberleben im Vergleich zu Beginn der Untersuchung signifikant gesteigert werden konnte, so ist dies bei einer genaueren Betrachtung nicht allein auf den Einsatz von Immuntherapeutika zurückzuführen, wie die Überlebensdaten der anderen Therapien in der Erstlinie zeigten. Mit der Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren ist ein deutlicher Rückgang der platinhaltigen Chemotherapien in der Erstlinie erkennbar, und auch in der Zweitlinie konnte eine Zunahme der Immuntherapie für eine Reduzierung der bisher als Standardtherapien geltenden Chemotherapien beobachtet werden. Wie Berichte aus Amerika zeigten, kam es seit Einführung der Immuntherapie für die Behandlung von rezidivierenden und metastasierenden Tumoren zu einem rasanten Anstieg der Verwendung dieser Medikamente, was in einem solchen Ausmaß bei einem neuen Therapieregime selten ist. Wie auch schon in der Literatur beschrieben, erweist sich die Immuntherapie als großartige Therapiealternative für platinrefraktäre Patient:innen und kann als äquivalent angesehen werden. Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigten ebenfalls gute Überlebensverläufe, welche auch durchaus denen der platinhaltigen Chemotherapien überlegen waren. Eine signifikante Steigerung gegenüber dem EXTREME-Regime konnte allerdings nicht gefunden werden. Auch wenn die Ergebnisse in Bezug auf die Performance des EXTREME-/TPEX-Regimes in manchen Unterpunkten, wie der 1-JÜR und dem progressionsfreien Überleben, nicht mit denen anderer Studien vergleichbar waren, schnitt die Immuntherapie nicht signifikant besser ab. Vor allem konnte gezeigt werden, dass das progressionsfreie Überleben der Patient:innen nicht besser ist und es auch im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Patient:innen viel häufiger zum Therapieabbruch kam. Allerdings zeigten gerade die Patient:innen unter einer Immuntherapie teilweise sehr lange Therapieverläufe, was in anderen Studien ebenfalls beobachtet werden konnte. Zusätzlich ergibt sich durch die nicht vorhandene Zyklusbeschränkung auch ein Vorteil hinsichtlich der Compliance und Verträglichkeit der Therapie, wie in anderen Untersuchungen angesichts des besseren Nebenwirkungsprofils gleichwohl gezeigt werden konnte. Die Rolle von HPV und PD-L1 als Biomarker wird auch in Zukunft von großer Relevanz sein, da hier ein signifikant besserer Überlebensverlauf gefunden werden konnte. Obwohl ein Großteil der untersuchten Patient:innen noch am Leben ist, spricht das durchaus vielversprechende Überlebensprofil der HPV-positiven Patient:innen unter Immuntherapie für eine positive Beeinflussung dieser beiden Faktoren, was in der Literatur ebenfalls beobachtet, aber noch nicht belegt werden konnte.

Die Entwicklung im Bereich der Immuncheckpoint-Inhibitoren steht noch relativ am Anfang und es werden noch viele weitere Entwicklungen nötig sein, um aus ihnen das volle Potential zu schöpfen. Aktuell profitieren vornehmlich die Patient:innen mit einer hohen PD-L1-Expression davon. Dies liegt an der bislang noch immer zu unspezifischen Selektion der Patient:innen und Charakterisierung der Tumoren, um diese für die passende Therapie und den richtigen Therapiezeitpunkt auszuwählen.

Wie die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen konnten, ist der Vorteil der Immuntherapeutika in einer undifferenzierten Patientengruppe relativ überschaubar. Einzelne Therapieverläufe zeigten jedoch eine signifikante Überlegenheit dieses neuen Therapieregimes, welches in der Zukunft mit Sicherheit noch mehr an Relevanz zunehmen wird.

5.16 Summary

The aim of this study was to examine the changes in palliative approaches for recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) over the last 12 years, with a special focus on the introduction of immunotherapy. The data were generated from the cancer registry of the University Hamburg Eppendorf. The goal was to clarify whether a change could be observed as a result of immunotherapy introduction regarding therapy administration practice in daily routine and patient survival.

If we look at the survival of the patients over the last 12 years, a significant increase in overall survival has been achieved. With regard to therapy, an overall increase in survival was also observed. Moreover, it did not play a decisive role whether there was primarily a tumour recurrence or a metastasis. Over the years and especially after the introduction of immune checkpoint inhibitors, there was a clear redistribution of therapy options. The number of systemic therapies has not changed over time. However, immunotherapy now represents an effective alternative to platinum-containing chemotherapy and is used instead of this or other mono- and combination therapies, which are used as second- or third-line therapies. Even if the overall survival of the patients could be significantly increased in the last few years compared to the beginning of the study, this cannot be solely attributed to the use of immunotherapeutics when looked at more closely, as the survival data of the other therapies in the first-line showed. However, a clear change in the therapeutic landscape could be observed over the last few years. With the introduction of immune checkpoint inhibitors, a significant decrease in platinum-based chemotherapies in the first-line setting is evident. An increase in immunotherapy for a reduction in chemotherapies that were previously considered standard therapies could also be observed in the second-line setting. As reports from America showed, since the introduction of immunotherapy for the treatment of recurrent and metastatic tumours, there has been a rapid increase in treatments with these drugs, which is untypical to this extent for a completely new therapy regime. As already described in the literature, immunotherapy is proving to be a great alternative therapy for platinum-refractory patients and can be considered equivalent. Immune checkpoint inhibitors also showed good survival outcomes, which were also quite superior to those of platinum-containing chemotherapies. However, a significant increase compared to the EXTREME regimen could not be found. Even though the results regarding the performance of the EXTREME/TPEX-regimen were not comparable with those of other studies in some sub-points, such as 1-year survival and progression-free survival, immunotherapy did not perform significantly better. Above all, it could be shown that the progression-free survival of the patients was not better and that there was also much more frequent discontinuation of therapy in relation to the total number of patients. However, especially the patients under immunotherapy showed very long courses of therapy at times, which could also be observed in other studies, and in addition, the non-existing cycle restriction also results in an advantage with regard to the compliance and tolerability of the therapy. The role of HPV and PD-1 as biomarkers will also be of great relevance in the future, since a significantly better survival course could be found here. Even though a large proportion of the patients examined are still alive, the thoroughly promising survival profile of HPV-positive patients under immunotherapy speaks for a positive influence of these two factors, which has also been observed in the literature but could not yet be proven.

Development in the field of immune checkpoint inhibitors is still relatively in its infancy and many more developments will be needed to exploit their full potential. Currently, it mainly benefits patients who have a high PD-1-expression and for whom a moderate surgical and radiotherapeutic concept was implemented in the primary therapy. This is due to the fact that up to now the evaluation of patients and characterisation of tumours has still been too unspecific in order to select them for the appropriate therapy and the right time of therapy. As the results of this evaluation could show, the advantage of immunotherapeutics in an undifferentiated patient group is relatively manageable. However, individual therapy courses showed a significant superiority of this new therapy regime, which will certainly become even more relevant in the future.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungskonzept von Kopf-Hals-Tumoren	11
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Gesamtüberlebensdauer vor und nach November 2016	25
Abbildung 3: Balkendiagramm: Verteilung der Erstlinientherapie vor und nach November 2016	32
Abbildung 4: Balkendiagramm: Verteilung der Zweitlinientherapie vor und nach November 2016	32
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie	35
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie vor November 2016	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Erstlinientherapie nach November 2016 ...	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Zweitlinientherapie nach einer Standardtherapie	41
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben nach HPV-Status	47
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben gegliedert nach HPV-Status bei Immuntherapie	49

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertungsformen des körperlichen Zustands der Patient:innen.....	13
Tabelle 2: Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors	20
Tabelle 3: Ort des Wiederauftretens der Tumoren insgesamt.....	23
Tabelle 4: Gesamtüberleben bezogen auf die Diagnose eines Rezidivs/einer Metastase.....	24
Tabelle 5: Überlebenswerte zu Abbildung 2	25
Tabelle 6: Durchschnittliche Anzahl der systemischen Therapien	26
Tabelle 7: Erstlinientherapie 2008-2020	27
Tabelle 8: Zweitlinientherapie 2008-2020	28
Tabelle 9: Erstlinientherapie vor November 2016	29
Tabelle 10: Erstlinientherapie nach November 2016	30
Tabelle 11: Zweitlinientherapie vor November 2016	31
Tabelle 12: Zweitlinientherapie nach November 2016	31
Tabelle 13: Dauer der Erstlinientherapie im Vergleich	33
Tabelle 14: Dauer der Zweitlinientherapie im Vergleich	34
Tabelle 15: Überlebenswerte zu Abbildung 7	35
Tabelle 16: Medianes Gesamtüberleben in der Erstlinie und Signifikanzwerte	36
Tabelle 17: Überlebenswerte zu Abbildung 8	37
Tabelle 18: Gesamtüberleben in der Erstlinie vor November 2016 und Signifikanzwerte.....	38
Tabelle 19: Überlebenswerte zu Abbildung 9	39
Tabelle 20: Gesamtüberleben in der Erstlinientherapie nach November 2016.....	40
Tabelle 21: Überlebenswerte zu Abbildung 10	41
Tabelle 22: Medianes Gesamtüberleben in der Zweitlinientherapie nach einer Standardtherapie und Signifikanzwerte	42
Tabelle 23: Überlebensdauer der Patient:innen in der Zweitlinientherapie nach Immuntherapie	43
Tabelle 24: Gründe für den Abbruch in der Erstlinientherapie.....	44
Tabelle 25: Gründe für den Abbruch in der Zweitlinientherapie	45
Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben unter systemischer Therapie.....	46
Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben unter einer systemischen Zweittherapie.....	46
Tabelle 28: Überlebenswerte zu Abbildung 11	47
Tabelle 29: Überlebensdauer in Bezug auf den HPV-Status und Signifikanzwerte	48
Tabelle 30: Überlebenswerte zu Abbildung 12	49
Tabelle 31: Überleben unter Immuntherapie und HPV-Status	50

8 Literaturverzeichnis

1. Bose, P., N.T. Brockton, and J.C. Dort, *Head and neck cancer: from anatomy to biology*. Int J Cancer, 2013. **133**(9): p. 2013-23.
2. Control, U.f.I.C., HEAD AND NECK CANCER, . *2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines*. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck_k.pdf. Zuletzt gesichtet August 2021
3. Johnson, D.E., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma*. Nature Reviews Disease Primers, 2020. **6**(1): p. 92.
4. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
5. Antje Wienecke, K.K., *Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland*. Der Onkologe 2019, 2019, Februar 13. **25**: p. 190-194.
6. Windon, M.J., et al., *Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults*. Cancer, 2018. **124**(14): p. 2993-2999.
7. (ASCO), A.S.o.C.O. *Head and Neck Cancer: Risk Factors and Prevention*. 2021/02; Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/risk-factors-and-prevention>. Zuletzt gesichtet August 2021
8. Rodriguez, T., et al., *Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults*. Oral Oncol, 2004. **40**(2): p. 207-13.
9. Hannah Ritchie, M.R., *Smoking*. 2019; Available from: <https://ourworldindata.org/smoking>. Zuletzt gesichtet August 2021
10. International Agency for Research on Cancer. , *List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans*. 2020; Available from: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Zuletzt gesichtet August 2021
11. Freedman, N.D., et al., *Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study*. Int J Cancer, 2008. **122**(10): p. 2330-6.
12. Tsao, S.W., et al., *Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma*. Oral Oncol, 2014. **50**(5): p. 330-8.
13. Wong, I.C., Y.K. Ng, and V.W. Lui, *Cancers of the lung, head and neck on the rise: perspectives on the genotoxicity of air pollution*. Chin J Cancer, 2014. **33**(10): p. 476-80.
14. Mishra, A. and R. Meherotra, *Head and neck cancer: global burden and regional trends in India*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(2): p. 537-50.
15. Guha, N., et al., *Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(10): p. 1159-73.
16. Velleuer, E. and R. Dietrich, *Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma*. Mol Cell Pediatr, 2014. **1**(1): p. 9.
17. Barnes, B., et al., *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. 2016, Robert Koch-Institut. p. 57-59.
18. Gillison, M.L., et al., *Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis*. Vaccine, 2012. **30** **Suppl 5**: p. F34-54.
19. Lajer, C.B. and C. von Buchwald, *The role of human papillomavirus in head and neck cancer*. Apmis, 2010. **118**(6-7): p. 510-9.
20. Gillison, M.L., A.K. Chaturvedi, and D.R. Lowy, *HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women*. Cancer, 2008. **113**(10 Suppl): p. 3036-46.

21. Rowhani-Rahbar, A., et al., *Antibody responses in oral fluid after administration of prophylactic human papillomavirus vaccines*. The Journal of infectious diseases, 2009. **200**(9): p. 1452-1455.
22. The Cancer Genome Atlas Network, *Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas*. Nature, 2015. **517**(7536): p. 576-82.
23. Hartmann, S., et al., *Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs*. Der MKG-Chirurg, 2018. **11**(1): p. 30-37.
24. Münger, K., et al., *The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes*. Journal of virology, 1989. **63**(10): p. 4417-4421.
25. Parfenov, M., et al., *Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(43): p. 15544-9.
26. Lassen, P., et al., *Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck*. J Clin Oncol, 2009. **27**(12): p. 1992-8.
27. Licitra, L., et al., *High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5630-6.
28. Lindquist, D., et al., *Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7*. Mol Oncol, 2007. **1**(3): p. 350-5.
29. Posner, M.R., et al., *Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial*. Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1071-1077.
30. Ang, K.K., et al., *Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(1): p. 24-35.
31. Kieser, A. and K.R. Sterz, *The Latent Membrane Protein 1 (LMP1)*. Curr Top Microbiol Immunol, 2015. **391**: p. 119-49.
32. Young, L.S. and C.W. Dawson, *Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma*. Chin J Cancer, 2014. **33**(12): p. 581-90.
33. Pathmanathan, R., et al., *Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(11): p. 693-8.
34. Susanne Wiegand, G.W., Andreas Dietz, *Nasopharynxkarzinome und EBV*. UPDATE: NASOPHARYNXKARZINOME 2018: p. 1-4.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Kehlkopfkrebs (Larynxkarzinom)*. 2021; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Kehlkopfkrebs/kehlokopf Krebs_node.html;jsessionid=7434A9FC9EE56420947983EACF2A42B6.internet071. Zuletzt gesichtet August 2021
36. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Krebs in Mundhöhle und Rachen*. 2021; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachenkrebs/mundhoehle_rachen_node.html. Zuletzt gesichtet August 2021
37. Deschler DG, M.M., Smith RV, eds., *TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification*. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation, 2014: p. 11-22.
38. Zech, H.B., et al., *[Treatment of head and neck squamous cell carcinoma recurrences and distant metastases : Highlights of the 2019 ASCO Meeting]*. Hno, 2019. **67**(12): p. 898-904.
39. Andreas Dietz, M.S., Veit Zebralla, Markus Pirlich, Gunnar Wichmann, Susanne Wiegand *Immunonkologie bei Kopf-Hals-Tumoren*. Georg Thieme Verlag KG, 2021. **100**: p. 303-321.
40. Pfister, D.G., et al., *Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(7): p. 873-898.

41. Kuber W, D.M., Kratzik C, *Lebensqualität beim urologischen Patienten - Schlagwort oder notwendiger Parameter bei Diagnostik und Therapie?* Journal für Urologie und Urogynäkologie, 2002. **Sonderheft 3**: p. 8-11.
42. Häussinger, D., *Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie: Kompendium und Praxisleitfaden*. 2018: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
43. Höffken, K., G. Kolb, and U. Wedding, *Geriatrische Onkologie*. 2013: Springer-Verlag.
44. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. **359**(11): p. 1116-27.
45. Mutschler, E., et al., *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 2001. **9**.
46. Carsten Bokemeyer, K.O., Jörg T. Hartmann, Lothar Kanz,, *Cetuximab- Erster monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor*. Arzneimitteltherapie, 2004. **22 (09)**.
47. Merck Europe B.V., *GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER*. Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung, 2014.
48. Ratushny, V., et al., *Targeting EGFR resistance networks in head and neck cancer*. Cell Signal, 2009. **21**(8): p. 1255-68.
49. Li, S., et al., *Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab*. Cancer Cell, 2005. **7**(4): p. 301-11.
50. Rubin Grandis, J., et al., *Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(11): p. 824-32.
51. Ang, K.K., et al., *Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma*. Cancer research, 2002. **62**(24): p. 7350-7356.
52. Guigay, J., et al., *Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study*. Ann Oncol, 2015. **26**(9): p. 1941-1947.
53. Stamatiadis-Smidt, H. and H.z. Hausen, *Taxane*, in *Thema Krebs*. 1998, Springer. p. 297-299.
54. Guigay, J., et al., *Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(4): p. 463-475.
55. Hoffmann, T.K., *Onkologische Therapiekonzepte bei Kopf-Hals-Tumoren*. HNO, 2019. **67**(12): p. 896-897.
56. Tahara, M., et al., *Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02)*. Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 1004-1009.
57. de Castria, T.B., et al., *Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. Cd009256.
58. Tahara, M., et al., *Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 2011. **68**(3): p. 769-76.
59. Guigay, J., et al., *The Evolving Role of Taxanes in Combination With Cetuximab for the Treatment of Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Evidence, Advantages, and Future Directions*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 668.
60. ClinicalTrials.gov., *Pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of recurrent or metastatic head and neck cancer*. 2018; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02718820>. Zuletzt gesichtet August 2021
61. Ito, F. and M. Ernstoff, *Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer*. 2018: Elsevier Health Sciences.
62. Esfahani, K., et al., *A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future*. Curr Oncol, 2020. **27**(Suppl 2): p. S87-s97.

63. Larkins, E., et al., *FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Disease Progression on or After Platinum-Containing Chemotherapy*. *Oncologist*, 2017. **22**(7): p. 873-878.
64. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(19): p. 1856-1867.
65. Burtneß, B., et al., *Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet*, 2019. **394**(10212): p. 1915-1928.
66. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), D.G.f.U.e.V.D., *Leitlinienreport zur Aktualisierung des Kapitels zur Systemtherapie des metastasierten Harnblasenkarzinoms*. 2020; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-038OL.html>. Zuletzt gesichtet August 2021
67. Bristol Myers Squibb. , *PD-L1-TESTUNG im Überblick*. 2020; Available from: https://www.trillium.de/fileadmin/user_upload/PD-L1-TESTUNG_im_Ueberblick.pdf. Zuletzt gesichtet August 2021
68. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. , *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. 2017; Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. Zuletzt gesichtet August 2021
69. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression*. *Oral Oncol*, 2018. **81**: p. 45-51.
70. Cohen, E.E.W., et al., *Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet*, 2019. **393**(10167): p. 156-167.
71. Borel, C., A.C. Jung, and M. Burgy, *Immunotherapy Breakthroughs in the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(9).
72. Hong, W.K., et al., *A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Cancer*, 1983. **52**(2): p. 206-10.
73. Forastiere, A.A., et al., *Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(8): p. 1245-51.
74. Haigentz, M., Jr., et al., *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(9): p. 787-93.
75. Laban, S., et al., *Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries*. *Hno*, 2016. **64**(7): p. 487-93.
76. Machiels, J.P., et al., *Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(5): p. 583-94.
77. Forster, M.D. and M.J. Devlin, *Immune Checkpoint Inhibition in Head and Neck Cancer*. *Front Oncol*, 2018. **8**: p. 310.
78. August, D.A. and M.B. Huhmann, *A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009. **33**(5): p. 472-500.
79. Russi, E.G., et al., *Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology*. *Cancer Treat Rev*, 2012. **38**(8): p. 1033-49.

80. Macfarlane, T.V., et al., *Head and neck cancer pain: systematic review of prevalence and associated factors*. Journal of oral & maxillofacial research, 2012. **3**(1): p. e1-e1.
81. Stell, P.M., *Survival times in end-stage head and neck cancer*. Eur J Surg Oncol, 1989. **15**(5): p. 407-10.
82. Christian Hilscher. *Nivolumab (Opdivo) – Kopf-Hals-Karzinom*. 2021; Available from: <https://arznei-news.de/nivolumab5/#53>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
83. Micheau, C., F. Rilke, and S. Pilotti, *Proposal for a new histopathological classification of the carcinomas of the nasopharynx*. Tumori, 1978. **64**(5): p. 513-8.
84. Reddy, S.P., et al., *Prognostic significance of keratinization in nasopharyngeal carcinoma*. Am J Otolaryngol, 1995. **16**(2): p. 103-8.
85. Ma, B.B.Y., et al., *Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742)*. J Clin Oncol, 2018. **36**(14): p. 1412-1418.
86. Bray, F., et al., *The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide*. Cancer, 2021. **127**(16): p. 3029-3030.
87. Omran, A.R., *The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change*. 1971. The Milbank quarterly, 2005. **83**(4): p. 731-757.
88. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
89. Bundesministerium für Gesundheit. , *Rauchen*. 2021; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
90. Schiff, B.A., *Oropharyngeales Plattenepithelkarzinom* 2019.
91. European Cancer Information System. 2019; Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
92. Cook, M.B., et al., *Sex disparities in cancer mortality and survival*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(8): p. 1629-37.
93. Jansen, L., et al., *Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome: Inzidenz, Mortalität und Überleben in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2021. **64**(8): p. 941-950.
94. Micheli, A., et al., *The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data*. Eur J Cancer, 2009. **45**(6): p. 1017-27.
95. Cooper, J.S., et al., *National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update*. Head Neck, 2009. **31**(6): p. 748-58.
96. Hashibe, M., et al., *Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(10): p. 777-89.
97. Mehanna, H., 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): p. 747-55.
98. Westra, W.H., *The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer*. Head Neck Pathol, 2009. **3**(1): p. 78-81.
99. Duprez, F., et al., *Distant metastases in head and neck cancer*. Head Neck, 2017. **39**(9): p. 1733-1743.
100. Ferlito, A., et al., *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2001. **63**(4): p. 202-7.
101. Garavello, W., et al., *Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(7): p. 762-6.
102. León, X., et al., *Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control*. Head Neck, 2000. **22**(7): p. 680-6.
103. Leemans, C.R., et al., *Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma*. Cancer, 1993. **71**(2): p. 452-6.

104. Shingaki, S., et al., *Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control*. J Oral Maxillofac Surg, 1996. **54**(7): p. 853-7.
105. Snow, G.B., et al., *Prognostic factors of neck node metastasis*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1982. **7**(3): p. 185-92.
106. Pisani, P., et al., *Metastatic disease in head & neck oncology*. Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale, 2020. **40**(SUPPL. 1): p. S1-S86.
107. Wang, B., et al., *The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases*. Chin J Cancer, 2013. **32**(11): p. 614-8.
108. Vázquez-Mahía, I., et al., *Predictors for tumor recurrence after primary definitive surgery for oral cancer*. J Oral Maxillofac Surg, 2012. **70**(7): p. 1724-32.
109. Ebrahimi, A., et al., *Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2011. **33**(9): p. 1245-51.
110. Capote, A., et al., *Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival?* Head Neck, 2007. **29**(1): p. 3-11.
111. Beckham, T.H., et al., *Long-term survival in patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with metastasis-directed therapy*. Br J Cancer, 2019. **121**(11): p. 897-903.
112. Yi, J.S., et al., *18F-FDG PET/CT for detecting distant metastases in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma*. J Surg Oncol, 2012. **106**(6): p. 708-12.
113. Danieler Weiler, *Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumore*. SCHWEIZER ZEITSCHRIFT FÜR ONKOLOGIE, 2017. **1**: p. 18-21.
114. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, D.K.e.V., Deutschen Krebshilfe, . , *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms*. 2021; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
115. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., D.K.e.V., Deutschen Krebshilfe, . , *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms*. 2019; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
116. Haslam, A. and V. Prasad, *Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs*. JAMA Netw Open, 2019. **2**(5): p. e192535.
117. O'Connor, J.M., et al., *Speed of Adoption of Immune Checkpoint Inhibitors of Programmed Cell Death 1 Protein and Comparison of Patient Ages in Clinical Practice vs Pivotal Clinical Trials*. JAMA Oncol, 2018. **4**(8): p. e180798.
118. Gold, K.A., H.Y. Lee, and E.S. Kim, *Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 922-35.
119. Cramer, J.D., B. Burtness, and R.L. Ferris, *Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions*. Oral Oncol, 2019. **99**: p. 104460.
120. Aspeslagh, S., et al., *In the immuno-oncology era, is anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy modifying the sensitivity to conventional cancer therapies?* Eur J Cancer, 2017. **87**: p. 65-74.
121. Agency, E.M., *Keytruda*. 2019; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Zuletzt gesichtet Dezember 2021
122. Yoshino, T., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial*. Jpn J Clin Oncol, 2013. **43**(5): p. 524-31.
123. Bossi, P., et al., *A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or*

- metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(11): p. 2820-2826.
124. Gibson, M.K., et al., *Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3562-7.
 125. Dietz, A., et al., *HANNA: Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(15_suppl): p. 6532-6532.
 126. Zhan, Z.J., et al., *The Optimal Second-Line Systemic Treatment Model for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Bayesian Network Meta-Analysis*. *Front Immunol*, 2021. **12**: p. 719650.
 127. Jimeno, A., et al., *A randomized, phase 2 trial of docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer*. *Oral Oncol*, 2015. **51**(4): p. 383-8.
 128. Ferris, R.L., et al., *Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(7): p. 942-950.
 129. Botticelli, A., et al., *The Impact of Locoregional Treatment on Response to Nivolumab in Advanced Platinum Refractory Head and Neck Cancer: The Need Trial*. *Vaccines (Basel)*, 2020. **8**(2).
 130. Guigay, J., et al., *TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)*. 2020, American Society of Clinical Oncology.
 131. Pestana, R.C., et al., *Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol*, 2020. **101**: p. 104523.
 132. Borcoman, E., et al., *Novel patterns of response under immunotherapy*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(3): p. 385-396.
 133. Saâda-Bouzid, E., et al., *Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(7): p. 1605-1611.
 134. Hitt, R., et al., *Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(4): p. 1016-22.
 135. Baxi, S.S., L.A. Dunn, and B.A. Burtness, *Amidst the excitement: A cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol*, 2016. **62**: p. 147-148.
 136. Chaturvedi, A.K., et al., *Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(36): p. 4550-9.
 137. Fakhry, C., et al., *Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2008. **100**(4): p. 261-9.
 138. Jansen, L., 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**: p. 8-15.
 139. Argiris, A., et al., *Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1410-1416.
 140. Mehra, R., et al., *Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012*. *Br J Cancer*, 2018. **119**(2): p. 153-159.

141. Bauml, J., et al., *Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(14): p. 1542-1549.
142. Rischin, D., 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)*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15_suppl): p. 6000-6000.
143. Zandberg, D.P., et al., *Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy*. Eur J Cancer, 2019. **107**: p. 142-152.
144. Kirtane, K., et al., *Association between human papillomavirus (HPV) status and duration of response of anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors in patients with recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15_suppl): p. 6044-6044.
145. McCusker, M.G., D. Orkoulas-Razis, and R. Mehra, *Potential of Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer: Evidence to Date*. Onco Targets Ther, 2020. **13**: p. 3047-3059.
146. Patel, J.J., et al., *Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma- Systematic review and meta-analysis*. Head Neck, 2020. **42**(4): p. 774-786.
147. Schlecht, N.F., et al., *A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer*. Mod Pathol, 2011. **24**(10): p. 1295-305.
148. Wang, D.Y., et al., *Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2018. **4**(12): p. 1721-1728.
149. Cathcart-Rake, E.J., et al., *Immunotherapy-related toxicities: More common than originally reported?* Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(34_suppl): p. 184-184.
150. Ferris, R.L., et al., *Abstract CT021: Tumor-associated immune cell PD-L1 expression and peripheral immune profiling: Analyses from CheckMate 141*. Cancer Research, 2017. **77**(13_Supplement): p. CT021-CT021.
151. Doroshow, D.B., et al., *Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2019. **25**(15): p. 4592-4602.
152. Chalmers, Z.R., et al., *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. Genome Med, 2017. **9**(1): p. 34.
153. Goodman, A.M., et al., *Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers*. Mol Cancer Ther, 2017. **16**(11): p. 2598-2608.
154. Yearley, J.H., et al., *PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. 3158-3167.
155. Hodi, F.S., et al., *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(11): p. 1480-1492.
156. Gillison, M.L., et al., *A randomized phase II study of chemoradiation (CRT) +/- nivolumab (Nivo) with sequential safety evaluations of Nivo +/- liriumab (Liri) or ipilimumab (Ipi) concomitant with (C) RT in intermediate (IR) and high-risk (HR) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) (RTOG 3504, NCT02764593)*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(15_suppl): p. TPS6097-TPS6097.
157. Merck Sharp, D.C., *Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412)*. 2019; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03040999>. Zuletzt gesichtet Dezember 2022
158. Uppaluri, R., et al., *Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial*. Clin Cancer Res, 2020. **26**(19): p. 5140-5152.

159. Ferris, R.L., et al., *Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial*. *J Immunother Cancer*, 2021. **9**(6).
160. Uppaluri, R., et al., *KEYNOTE-689: Phase 3 study of adjuvant and neoadjuvant pembrolizumab combined with standard of care (SOC) in patients with resectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(15_suppl): p. TPS6090-TPS6090.

9 Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Univ.- Prof. Dr. Chia-Jung Busch, für die Möglichkeit bedanken, diese Arbeit schreiben zu dürfen. Zudem bedanke ich mich für das entgegengebrachte Vertrauen sowie die Hilfe, die mir zur Verfügung gestellt wurde.

Auch bei meiner wissenschaftlichen Betreuerin, Frau Dr. Lara Bußmann, bedanke ich mich herzlich für die Geduld und die Zeit, die sie für mich hatte, um jegliche fachlichen und strukturellen Fragen zusammen zu erörtern. Sie hat immer ein offenes Ohr und sich umgehend mit meinen Belangen auseinandergesetzt, was die Arbeit sehr erleichterte und beschleunigte.

Ein großer Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Hans Pinnschmidt, welcher stets für Fragen zur Statistik zur Verfügung stand und sich ebenfalls für das Vorankommen der Arbeit interessierte und einsetzte.

Zum Schluss bedanke ich mich natürlich auch bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieser Zeit motiviert und aufgebaut haben, sodass diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss kommen konnte.

10 Lebenslauf

Name	Ferdinand Friedrich Albrecht Baumgärtel
Geburtsdatum	08.06.1996
Geburtsort	Hamburg
Staatsangehörigkeit	Deutsch

— BERUFLICHE AUSBILDUNG

Zahnmedizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf	10.2014-11.2019
Promotion an der Universität Hamburg/ UKE Hamburg	seit 04.2020
Anstellung als Assistenz Zahnarzt/Entlastungsassistent in der Gemeinschaftspraxis Groß und Schlesinger (Norderstedt)	seit 08.2020

— SCHULBILDUNG

Grundschule Wohldorf-Ohlstedt, Hamburg	08.2002-07.2006
Gymnasium Ohlstedt, Hamburg	08.2006-07.2014

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Baumgärtel', written over a faint horizontal line.