

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Kopf-Hals-Chirurgie und Onkologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)
Komm. Klinikdirektor: PD Dr. Adrian Münscher

**Therapie und Verlauf von Patienten mit rezidierten und/ oder
metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen
der Klinik und Poliklinik für HNO und Kopf-Hals-Chirurgie des
Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Christopher Nils Blüggel

aus der Hansestadt Hamburg

Hamburg 2017

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 15.12.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Adrian Münscher

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Karin Oechsle

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Einführung	9
1.2 Primärtherapie	9
1.3 Klassifikationen: TNM und UICC	10
1.3.1 TNM-Klassifikation	10
1.3.2 UICC-Klassifikation	13
1.4 Rezidierte/ metastasierte HNSCC	14
1.5 Rezidivtherapie	16
1.5.1 Kurative Therapieansätze	16
1.5.1.1 Rezidivoperation	16
1.5.1.2 Radiatio/ RCT	17
1.5.2 Palliative Therapieansätze	21
1.5.2.1 EXTREME- und individuelle Chemotherapie	21
1.7 Zielsetzung	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Analyse	27
2.3 Statistik	28
3 Ergebnisse	29

4	Diskussion	49
5	Zusammenfassung	56
6	Summary	57
	Literaturverzeichnis	58
	Anhang	73
	Lebenslauf	77
	Danksagung	78
	Eidesstattliche Erklärung	79

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
CI	Konfidenzintervall
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	epidermal growth factor (= epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	epidermal growth factor receptor (= epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EXTREME-Protokoll	Cetuximab + Cisplatin (oder Carboplatin) + 5-Floururacil
HNO	Hals-,Nasen- und Ohrenheilkunde
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	humanes Papillomavirus
JÜ	Jahres-Überleben
o.g.	oben genannt(en)
OP	Operation
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiatio
TGF- α	transforming growth factor alpha
Tis	Carcinoma in Situ
TNM	„T“= Tumorgrößenstatus, „N“= Lymphknotenstatus, „M“= Metastasenstatus
TPEX-Protokoll	Cetuximab + Cisplatin + Docetaxel
UCCH	Universitäres Cancer Center Hamburg
UICC	Union for international Cancer Control
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Überleben gegliedert nach Rezidivlokalisierung
- Abbildung 2: Lymphknoten-Level Klassifikation nach Robbins (Level I – VI)
- Abbildung 3: *A*: Wachstumsinduktion, Apoptoseschutz, Angiogenese sowie Metastasierung durch EGFR-Stimulierung über intrinsische Tyrosin-Kinase-Aktivierung
B: EGFR-Inhibierung durch Cetuximab
- Abbildung 4: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach Therapie
- Abbildung 5: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisierung gegliedert nach der Primärlokalisierung
- Abbildung 6: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisierung gegliedert nach der Primärtherapie
- Abbildung 7: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisierung gegliedert nach dem primären UICC-Stadium
- Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach den HNSCC Lokalisationen
- Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium des Primärtumors
- Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium der Mundhöhlenkarzinome
- Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium der Oropharynxkarzinome
- Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium der Larynxkarzinome
- Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Lokalisation der Rezidive
- Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Mundhöhlenkarzinomen

- Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Oropharynxkarzinomen
- Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Larynxkarzinomen
- Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivtherapie
- Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Therapieversagen (%) gegliedert nach der Palliativtherapie
- Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Therapieversagen (%) gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME
- Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben gegliedert nach der Palliativtherapie
- Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Überleben gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Mundhöhlenkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“
- Tabelle 2: Oropharynxkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“
- Tabelle 3: Hypopharynx: Tumorgrößenstatus „T“
- Tabelle 4: Larynxkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“ gegliedert nach Bezirk
- Tabelle 5: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx: Lymphknotenstatus „N“
- Tabelle 6: UICC-Stadien im Vergleich zum TNM-Status der HNSCC
- Tabelle 7: Mechanismen der Entwicklung von radioresistenten Tumoren
- Tabelle 8: Mechanismen der Radiosensitivierung von Tumorzellen
- Tabelle 9: Häufigkeiten des Geschlechts der Rezidivpatienten
- Tabelle 10: Ort des Rezidivs
- Tabelle 11: Primärtherapie gegliedert nach der Rezidivlokalisierung
- Tabelle 12: UICC gegliedert nach der Rezidivlokalisierung
- Tabelle 13: Aufteilung der Rezidivlokalisierung nach early-stage und locally-advanced UICC

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Tumore im Kopf-Hals-Bereich werden nach der Lokalisation ihres Auftretens und der histologischen Diagnose eingeteilt. Man unterscheidet hierbei die Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx-, Larynx-, Nasopharynx-, Nasenhaupt- und Nasenebenhöhlen- sowie Speicheldrüsenkarzinome. Der Hauptanteil wird dabei von den Plattenepithelkarzinomen gebildet (ca. 90%).¹ Wesentlich seltener können auch Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome, Non-Hodgkin-Lymphome sowie Melanome und Sarkome im Kopf-Hals-Bereich auftreten.

Eine Statistik aus dem Jahr 2012 belegt, dass weltweit jedes Jahr 14,1 Millionen Menschen an Krebs erkranken, von denen fast 60% (8,2 Millionen) tumorbedingt versterben.^{1,2} Auch wenn die Mehrheit der Tumore auf Lunge (ca. 13%) und Brust (ca. 12%) entfällt, besitzen auch die Kopf-Hals-Tumore mit über 685.000 Fällen/ Jahr (ca. 4,9%) eine signifikante Inzidenz. Hierbei sind Männer fast 3-mal so häufig betroffen wie Frauen.^{1,2}

Neben Alkohol- sowie Nikotinkonsum als wichtige Risikofaktoren, hat sich in den letzten Jahren zunehmend eine Korrelation zwischen HPV-infizierten Patienten und der Entwicklung von oropharyngealen Karzinomen gezeigt.¹⁻⁸

Laut der American Cancer Society besteht eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 62-67%.³ Hierbei unterscheiden sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Tumorlokalisationen jedoch stark.

1.2 Primärtherapie

Die Primärtherapie der HNSCC besteht stadienabhängig in einer möglichst organ- und funktionserhaltenden Chirurgie ggf. gefolgt von einer adjuvanten Radio-/ Radiochemotherapie, alleinigen Radiotherapie, primären Radiochemotherapie oder Induktionschemotherapie gefolgt von einer konsolidierenden RCT. In den frühen Tumorstadien (UICC-Stadien 1-2) wird eine Operation oder Radiatio präferiert, wobei in höheren Stadien (UICC-Stadien 3-4) organ- und funktionserhaltenden Therapien in Form einer primäre RCT/ ICT bevorzugt werden.

60-65% der Kopf-Hals-Tumor-Patienten können durch eine Operation oder RT geheilt werden, wobei vor allem die in den frühen UICC-Stadien I und II diagnostizierten Tumore

mit einer hohen Heilungsrate von bis zu 90% assoziiert sind.⁹ Dabei ist jedoch zu beachten, dass nur rund ein Drittel aller Tumore in einem frühen Stadium entdeckt werden und in den fortgeschrittenen Stadien ein wesentlich schwächeres Überleben besteht.^{1,3} Des Weiteren bergen insbesondere höhergradige HNSCC-Tumore ein signifikantes Risiko für Zweittumore/ Rezidive.

Prognostisch konnte sich in den letzten Jahren der HPV-Status etablieren. Umfangreiche Studien haben gezeigt, dass Patienten mit HPV-positiven Tumoren ein signifikant besseres Überleben aufweisen als Patienten mit HPV-negativen Tumoren. Diese ergaben eine Reduktion der Mortalität um bis zu 80% sowie eine 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 82,4% (HPV-positiv) im Vergleich zu 57,1% (HPV-negativ).^{10,11}

1.3 Klassifikationen: TNM und UICC

1.3.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation, eine Tumorstaging-Methode, die vor über 70 Jahren von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelt wurde und seit dem von der Union for international Cancer Control (UICC) stetig weiterentwickelt wird, stellt ein international anerkanntes und genutztes System zur Differenzierung von Tumorstadien dar.¹² Es wird unterteilt in drei verschiedene Aspekte des Tumors:

T = Tumorgröße und Ausdehnung

N = Lymphknotenmetastasen

M = Fernmetastasen

In den nachfolgenden Tabellen sind die TNM-Klassifikationen der verschiedenen Tumorentitäten (Mundhöhlen-, Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinom) aufgezeigt. Je nach Befall wird das Stadium T in T0-T4 eingeteilt, das Stadium N in N0-N3 und das Stadium M in M0-M1 (M1= bestehende Fernmetastase(n); M0= keine bestehende(n) Fernmetaste(n)). Eine zusätzliche Differenzierung findet sich bei T4 in T4a-b, bei N2 in N2a-c sowie bei N3 in N3a-b. TX, NX oder MX deuten darauf hin, dass ein maligner Befall weder ausgeschlossen noch nachgewiesen werden kann.^{13,14}

Tabelle 1: Mundhöhlenkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“

<i>Mundhöhle</i>	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	≤ 2 cm
T2	> 2-4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Durch kortikale Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Tabelle 2: Oropharynxkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“

<i>Oropharynx</i>	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	≤ 2 cm
T2	> 2-4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
T4b	M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna

Tabelle 3: Hypopharynx: Tumorgrößenstadium „T“

<i>Hypopharynx</i>	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	≤ 2 cm und auf einen Unterbezirk beschränkt
T2	> 2-4 cm oder mehr als ein Unterbezirk
T3	> 4 cm oder mit Hemilarynxfixation
T4a	Schild-/ Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile
T4b	Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen

Tabelle 4: Larynxkarzinom: Tumorgrößenstatus „T“ gegliedert nach Bezirk

Larynx: Supraglottis	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen
T2	Schleimhaut von mehr als einem Unterbezirk von Supraglottis/ Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynxfixation
T3	Begrenzt
T4a	Durch kortikale Knochen, äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Haut
T4b	M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
Larynx: Glottis	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Auf Stimmlippe(n) begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen
T1a	Eine Stimmlippe
T1b	Beide Stimmlippen
T2	Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Stimmlippenfixation, Ausbreitung auf präepiglottischen Raum, geringgradige Erosion des Schildknorpels
T4a	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/ Ösophagus
T4b	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna
Larynx: Subglottis	
T0	Kein Tumor nachweisbar
T1	Begrenzt auf Subglottis
T2	Normal oder eingeschränkt beweglich
T3	Stimmlippenfixation
T4a	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/ Ösophagus
T4b	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna

Tabelle 5: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx: Lymphknotenstatus „N“

Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm
N2	Ipsilateral solitär ≤ 6 cm; Ipsilateral multipel ≤ 6 cm; Bilateral, Kontralateral ≤ 6 cm
N2a	Ipsilateral solitär > 3- 6 cm
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm
N2c	Bilateral, Kontralateral ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

1.3.2 UICC-Klassifikation

Durch die oben dargestellte TNM-Klassifikation lässt sich nach der folgenden Tabelle 6 jedes TNM-Stadium in ein UICC-Stadium einteilen. Bei der UICC-Klassifikation unterteilt man hierbei die Stadien 0-IV, wobei das Stadium IV differenziert wird in IVa, IVb und IVc. Stadium 0 stellt das niedrigste Tumorstadium dar und IVc das höchste.^{14,15}

Tabelle 6: UICC-Stadien im Vergleich zum TNM-Status der HNSCC

Stadium/ TNM	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVa	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
IVb	T4b	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
IVc	T1-4	N0-3	M1

1.4 Rezidierte/ metastasierte HNSCC

Durch verbesserte Therapien im chirurgischen und strahlentherapeutischen Bereich erreicht man in den letzten Jahren eine gute, lokale Kontrolle der HNSCC. Die Tumore können im Verlauf neben den Lokalrezidiven und lokoregionären Rezidiven auch den sogenannten distant failure aufweisen, was bedeutet, dass im Verlauf bei lokaler und lokoregionärer Kontrolle Rezidive im Sinne von Fernmetastasen entstehen. Bei den Lokalrezidiven handelt es sich um ein Wiederauftreten entarteter Zellen an dem Ort des Primarius, wobei keine Lymphknoten oder andere Organe betroffen sind. Tritt jedoch ein Rezidiv isoliert oder zusätzlich zu einem Lokalrezidiv in den Halslymphknoten auf, wird dies als lokoregionäres Rezidiv bezeichnet. Eine fernmetastasierte Situation liegt vor, sollte der Tumor in ein anderes Organ metastasieren, hier seien als Hauptlokalisationen Lunge, Leber und mediastinale Lymphknoten erwähnt.^{16,17}

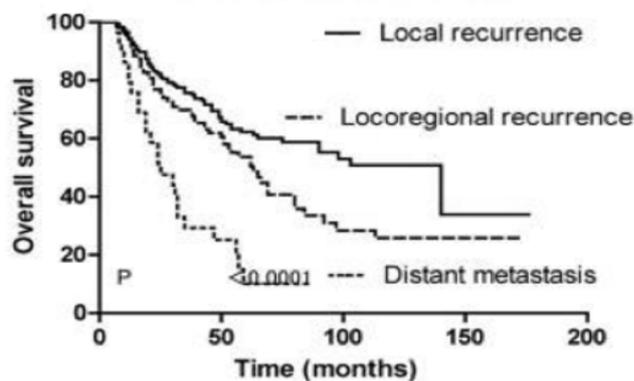
Besonders von Rezidiven sind Primarien betroffen, die ein lokal oder lokoregionär fortgeschrittenes Wachstum zeigen (UICC III oder IV).¹⁸⁻²¹ Auf der anderen Seite scheint auch die Primärlokalisation des Tumors mit dem Rezidivrisiko zu korrelieren. Auch wenn der prozentuale Anteil der verschiedenen Lokalisationen variiert, entwickeln in vielen verschiedenen Studien am häufigsten Mundhöhlen- sowie Oropharynxkarzinome Rezidive und weniger Hypopharynx- und Larynxkarzinome, sowie in der Studie von Spencer et al.²² (Hypopharynxkarzinome: 8,9% der Fälle; Larynxkarzinome: 19,7%; Oropharynxkarzinome: 32,1%; Mundhöhlenkarzinome: 39,3%).

Bei der Rezidivrate aller HNSCC lassen sich in der Literatur schwankende Werte finden, die von 15-50% reichen. Dabei besteht im ersten Jahr nach Therapieende das höchste Risiko eines Rezidivs (bis zu 50% aller Rezidive).^{19,23-34} Diese Schwankungen liegen vor allem an den heterogenen Patientenkollektiven in Bezug auf die Primärlokalisationen, UICC-Stadien sowie unterschiedlichen Therapien. Die Rezidivrate kann außerdem mit dem Patientenalter, Geschlecht, HPV-Status und high/ low risk Kriterien korrelieren.^{7,35,36} In der Literatur ist zudem die Definition eines Rezidivs im Hinblick auf die Zeitspanne zwischen Therapieende und Auftreten eines Rezidivs (Residuums, Zweitkarzinoms) nicht einheitlich definiert.

Unterschiedliche Werte werden ebenfalls in Bezug auf die Rezidivlokalisation beschrieben. Auch wenn die Lokalrezidive konstant als Hauptlokalisation und die lokoregionären Rezidive fast immer als zweithäufigste Lokalisation genannt werden (lokal: 58-68% und lokoregionär: 16-27%), ergeben sich sehr stark abweichende Werte bei den Fernmetastasen zwischen 3-50%.^{19,37-40} Dies liegt ebenfalls an den schon oben genannten Parametern.

Auffällig ist zudem die Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen im Laufe der Erkrankung und dem primären N-Status bei der Erstdiagnose. Studien beweisen, dass je höher der N-Status eines Primarius ausfällt, desto größer ist das Risiko im Verlauf eine oder mehrere Fernmetastase(n) zu entwickeln.^{37,38,40}

Das Überleben der HNSCC-Rezidive zu pauschalisieren ist schwer, da viele verschiedene Faktoren das Überleben beeinflussen und signifikant verändern. Je nach Ausgangssituation und nachfolgender Rezidivtherapie sind die kurativen Therapieoptionen auch bei rezidivierter Erkrankung vorhanden. Dabei ist z.B. zu beachten, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen Primärtumoren, die z.B. ein lokoregionäres Rezidiv entwickeln, eine wesentlich geringere Überlebenschance haben als Patienten mit einem noch kurativ therapierbaren Lokalrezidiv. Die Studienlage in der Literatur zeigt aufgrund der diversen Rezidivsituationen mit variablen Verläufen und Therapien sehr unterschiedliche Daten.^{27,41-43} Die nachfolgende Abbildung 1 von Li P et al.⁴³ zeigt den Verlauf der verschiedenen Rezidivlokalisation bei einer 5-Jahres-Überlebenschance von 61,8% (Lokalrezidive), 52,1% (lokoregionäre Rezidive) und 0% (Fernmetastasen). Auf das Überleben bzgl. der verschiedenen Rezidivtherapien wird in den nachfolgenden Abschnitten eingegangen.



Li P et al. Oncol Lett. 2015 Nov;10(5):3145-3152

Abbildung 1: Überleben gegliedert nach Rezidivlokalisation

1.5 Rezidivtherapie

1.5.1 Kurative Therapieansätze

1.5.1.1 Rezidivoperation

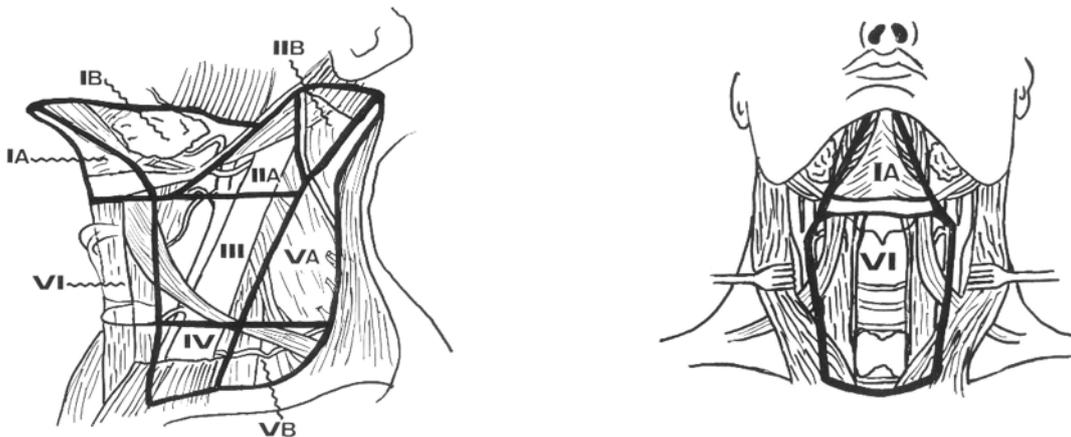
Eine Therapieoption, vor allem kleinerer Lokalrezidive oder lokoregionärer Rezidive, stellt die Operation dar. Die Operation verfolgt dabei einen kurativen Ansatz. Je nach vorangegangener Primärtherapie kann eine Operation die alleinige Möglichkeit nach z.B. vorangegangener Radio-/ Chemotherapie sein. Zudem ist sie die Therapie der Wahl bei Patienten mit einem resektablen Tumorrezidiv. Hier liegt auch das große Problem dieser Therapie, da es in vielen Rezidivfällen nicht möglich ist eine OP durchzuführen, entweder aufgrund der Lokalisation oder Größe des Tumors, aber auch der Verfassung sowie Morbidität des jeweiligen Patienten.⁴⁴ In einer Studie von Mabanta SR et al.⁴⁵ zeigte sich bei 51 rezidierten Patienten, dass lediglich 35% dieser Patienten einer Operation zugeführt werden konnten.

Zwei Metaanalysen, die zusammengefasst mehr als 2700 Patienten inkludieren, die nach Rezidiventwicklung operativ therapiert wurden, erwiesen eine sehr gute durchschnittliche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 39-40% (21-86%).^{46,47} Das mediane Überleben liegt zwischen 29 und 53 Monaten.^{16,33}

Neben der Tumorresektion kann auch ein lokoregionäres Rezidiv vorliegen und unter den o.g. Abwägungen einer operativen Therapie zugeführt werden. Hier gilt es vor allem die Rezidive in den Halslymphknoten möglichst ausgedehnt operativ zu sanieren. Verschiedene Neck-Dissections stehen als operative Möglichkeiten zur Verfügung, um möglichst den kompletten Lymphabfluss im Hals zu resezieren. Die Lymphknotenstationen im Hals werden dabei analog zu den Level I-VI nach Robbins untergliedert. Die nachfolgende Abbildung 2 stammt aus der Arbeit „Neck Dissection Classification“ von Robbins KT et al.⁴⁸

- 1) Radikale Neck-Dissection: Resektion aller Lymphknoten im Level I-V sowie der Lymphgefäße, der umgebenden Muskulatur (M. Sternocleidomastoideus) und der Gefäße/ Nerven (Vena jugularis interna und N. accessorius). Entwickelt von George Crile im Jahr 1906.⁴⁸⁻⁵⁰

- 2) Modifiziert radikale Neck-Dissection: Resektion aller Lymphknoten der Level I-V bei Erhalt mindestens einer nicht lymphatischen Struktur.⁴⁸⁻⁵⁰
- 3) Selektive Neck-Dissection: Mindestens die Resektion der Lymphknoten eines Levels, aber nicht mehr als vier Level (z.B. Level II-IV), sowie der Erhalt mindestens einer nicht lymphatischen Struktur.⁴⁸⁻⁵⁰
- 4) Erweiterte radikale Neck-Dissection: Radikale Neck-Dissection + Resektion weiterer Lymphknoten (z.B. mediastinal oder paraparotideal) oder nicht lymphatischer Strukturen wie der Glandula parotidea.⁴⁸⁻⁵⁰



Robbins KT et al. Arch Otolaryngol Head Neck surg. 2002; 128: 751-758

Abbildung 2: Lymphknoten-Level Klassifikation nach Robbins (Level I – VI)

1.5.1.2 Radiatio/ RCT

Die primäre oder erneute Bestrahlung/ RCT von Rezidiven/ Metastasen im Bereich des Kopf-Hals-Bereiches hat sich in den letzten Jahrzehnten durch eine Vielzahl an Studien als eine interessante Alternativtherapie hervorgehoben. Außerdem stellt sie bei nicht resektablen Rezidiven die einzige kurativ intendierte Therapie dar. Dennoch ist sie noch heute eine vergleichsweise gering genutzte Therapieoption angesichts erhöhter Toxizitäten und einer damit einhergehenden verringerten Bestrahlungstoleranz des gesunden Gewebes sowie einer anzunehmenden Entwicklung radioresistenter Zellen durch vorangegangene Bestrahlungen. Patienten, bei denen keine Möglichkeit einer Operation im Rezidivfall besteht, müssen interdisziplinär diskutiert werden, vor allem in Bezug auf die Größe und

Lokalisation des Tumors, die mit der Therapie einhergehenden Toxizitäten und Einschränkungen der Lebensqualität sowie die Prognose der Therapie. Aber auch andere Faktoren wie Komorbiditäten und vorherige Therapien müssen zwingend einkalkuliert werden.

Als besonderer Prognosefaktor ist hierbei die Primärtherapie hervorzuheben. In einer Studie von Choe KS et al.⁵¹ hat sich aus einem Patientenkollektiv von 166 Patienten ergeben, dass Patienten, die mit einer vorherigen RCT therapiert wurden, ein wesentlich schlechteres medianes Überleben bei Re-Radiatio von 7,3 Monaten sowie eine geringere 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 10,8% besitzen im Vergleich zu Patienten, die vorher keine RCT erhalten haben (Medianes Überleben: 12,2 Monate; 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 28,4%). Außerdem ließ sich in dieser Studie eine hohe Toxizität der Re-Radiatio bei einer therapieassoziierten Sterberate von 19,9% nachweisen.

Des Weiteren belegte eine Studie von Stevens KR et al.⁵², dass die Entstehung eines Rezidivs im Gegensatz zu einem Zweitumor einen signifikanten Einfluss auf das Überleben besitzt und somit einen weiteren Prognosefaktor bildet. Patienten, bei denen sich nach Bestrahlung ein Rezidiv entwickelte, hatten im Gegensatz zu Patienten, die einen Zweitumor bekamen, eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 17% statt 37% und eine lokale Tumorkontrolle von 27% statt 67%.

Der Einfluss vorheriger Therapien auf das Überleben des Patienten bei Re-Radiatio geht zurück auf eine hohe Wahrscheinlichkeit von radioresistenten Zellen, die sich aufgrund einer vorangegangenen Radiatio bilden oder schon in ihrem Ursprung Radioresistenzen aufweisen. In der zusammenfassenden Tabelle 7 (Seiwert TY et al.⁵³) sind vier grundlegenden Ansätze der Entwicklung von radioresistenten Tumoren dargestellt sowie Herangehensweisen zur Umgehung dieser Radioresistenzentwicklung.

Zudem kann eine Re-Radiatio aufgrund der niedrigeren einsetzbaren Dosis grundsätzlich (Schonung des Rückenmarks und der Speicheldrüsen) keine 60-66 Gy (adjuvante Radiatio) oder gar 70-72 Gy analog der Primärtherapie mehr erreichen.

Allerdings finden sich in der Literatur mittlerweile Beispiele, in denen dieses Dogma aus strahlentherapeutischer Sicht widerlegt wird und in Einzelfällen die Re-Radiatio durchaus als gute Alternative eingesetzt werden kann. Hier bleibt die Abwägung der Toxizitäten allerdings wichtig und limitiert eventuell den therapeutischen Nutzen.^{45,52,54-56}

Tabelle 7: Mechanismen der Entwicklung von radioresistenten Tumoren

Process affected	Mechanism	Comments
Large tumor cell burden	Tumor size is inversely correlated with tumor response. Radiation-induced cell kill is a random event—the higher the number of cells, the higher the chance of cells escaping a lethal hit.	Upfront or completion surgery should be considered to reduce tumor bulk or residual disease.
Tumor cell microenvironment/hypoxia	Oxygen is needed to generate ROS and other radicals with radiation. ROS are thought to be essential to the cytotoxic effect from radiation (reviewed in Cook <i>et al.</i>). Hypoxia is present for two reasons: 1. increased interstitial pressure may cause hypoperfusion, hypoxia and acidosis; 2. cancer-related anemia contributes to local hypoxia (HIF1 α is a marker of tumor hypoxia).	Hypoxic cells are 2.5–3.0 times less radiation-sensitive than normoxic cells. Both hypoxia and HIF1 α are adverse prognostic factors. Chemotherapy can increase radiation effect: 1 through reoxygenation second to tumor shrinkage (e.g. with paclitaxel); 2. by killing hypoxic cells selectively (e.g. with tirapazamine or mitomycin C); 3. through resensitization of hypoxic cells to radiation (nitroimidazoles—in development).
Inherent or acquired tumor cell resistance	Multiple mechanisms are thought to contribute, including mutated p53 , DNA repair gene amplification, increased levels of ROS scavengers, activation of prosurvival/poor-prognosis oncogenes (EGFR, c-MET).	Delays or interruptions in radiotherapy are known to lead to the development of radioresistance and allow such resistant cells to repopulate.
Repopulation	Regrowth of tumor cells between doses of radiotherapy or chemotherapy. Accelerated repopulation might lead to treatment failure and emergence of true radioresistance (see row above).	Accelerated radiation schemes are intended to prevent repopulation. Antimetabolites with activity in the S phase of the cell cycle (5-FU, hydroxyurea) also inhibit repopulation. EGFR inhibitors can block cell proliferation between radiotherapy fractions.

Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; HIF1 α , hypoxia-inducible factor 1-alpha; ROS, reactive oxygen species.

Seiwert TY et al. Nat Clin Pract Oncol.2007 Feb;4(2):86-100

In der Arbeit von Seiwert TY et al. zeigte sich, dass eine Re-Radiatio von der Zugabe von Chemotherapeutika stark profitiert, da diese als „Sensitizer“ agieren. Diese erreichten sowohl erhöhte Überlebens- und Kurativraten, als auch eine gesteigerten Kontrolle lokaler Rezidive und Fernmetastasen. Die verbesserten Therapieergebnisse sind auf mehrere verschiedene Mechanismen zurückführbar, die bei der zusätzlichen Einnahme von Chemotherapeutika entstehen. Diese können z.B. die potentiellen DNA-Schäden maximieren sowie Reperaturmechanismen unterbinden. Zudem weiß man, dass in der Primärtherapie die Zugabe des Cisplatin zu einer Radiatio einer Strahlensensibilisierung der Tumore von einer anzunehmenden Strahlendosis von 10 Gy entspricht. Andere, vermutete Mechanismen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Mechanismen der Radiosensitivierung von Tumorzellen

Process affected	Mechanism	Drug examples
Increased radiation damage	Incorporation of chemotherapy drug into DNA/RNA	5-FU: incorporation into DNA, increasing susceptibility to RT damage Cisplatin: cross-links with DNA or RNA (intrastrand and interstrand); works for both hypoxic and oxygenated cells
Inhibition of DNA repair process	Interference with the DNA repair process after radiation	Halogenated pyrimidines (e.g. 5-FU, bromodeoxyuridine, iododeoxyuridine) Nucleoside analogs (e.g. gemcitabine, fludarabine) Cisplatin Methotrexate Camptothecins and doxorubicin Etoposide Hydroxyurea Carmustine, lomustine
Cell-cycle interference (cytokinetic cooperation and synchronization)	Most cytotoxic chemotherapies as well as radiation are cell-cycle-specific, and proliferating cells are most susceptible Accumulation of cells in the G2 and M phases (the most radiosensitive phases) Elimination of radioresistant cells in the S phase	Taxanes lead to cell-cycle arrest via tubulin stabilization Nucleoside analogs (e.g. gemcitabine, fludarabine), etoposide, methotrexate, hydroxyurea
Enhanced activity against hypoxic cells	Reoxygenation second to tumor shrinkage. Hypoxic cells are 2.5–3.0 times less radiation-sensitive than normoxic cells Chemotherapy can help to eliminate hypoxic cells	Most chemotherapeutic agents; described in particular for paclitaxel Tirapazamine, mitomycin (selective killing of hypoxic cells); nitroimidazoles (resensitize hypoxic cells to radiation)
Radiotherapy enhancement by preventing repopulation	Systemic therapy can slow or stop rapid proliferation, which could otherwise be the basis for repopulation phenomenon	Most chemotherapeutic agents, in particular: Antimetabolites with activity in the S phase inhibit repopulation (e.g. 5-FU, hydroxyurea) EGFR inhibitors, which impede cell proliferation between RT fractions
Inhibition of prosurvival and 'poor prognosis' markers	Targeted therapies (best demonstrated for EGFR inhibition) block signaling pathways that might be responsible for radioresistance and poor prognosis	EGFR inhibitors—shown for anti-EGFR antibody, PKI-166 (small-molecule TKI), and EGFR antisense, but on the basis of clinical experience likely to be a class effect
Hyperradiation sensitivity	HNSCC cells resistant to standard-fraction CRT can be resensitized to CRT by using smaller fraction sizes (<1 Gy) more frequently	Effect demonstrated for taxane-based CRT including paclitaxel as well as docetaxel Low-dose fraction radiation

Chemoradiotherapy potentiation through drug addition. Chemoradiotherapy potentiation through alteration in radiation administration. Abbreviations: 5-FU, 5-fluorouracil; CRT, chemoradiotherapy; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Seiwert TY et al. Nat Clin Pract Oncol. 2007 Feb;4(2):86-100

Die Literaturrecherche von Brizel DM⁵⁷ beweist außerdem, dass vor allem die lokale Kontrolle durch die Zugabe von Chemotherapeutika signifikant gesteigert werden kann im Vergleich zu einer isolierten Radiatio.

Die Auswertungen mehrerer Studien ergaben unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeiten einer Radiatio sowie Radiochemotherapie. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass insbesondere eine isolierte RT bei kleineren, kurativ therapierbaren Rezidiven bevorzugt eingesetzt wird im Gegensatz zu einer RCT, die bei höhergradigen Rezidiven genutzt wird. Dabei hat sich ergeben, dass die RCT ein medianes Überleben von 8,2-11 Monaten aufweist, wobei eine alleinige RT ein medianes Überleben von 11,3-12,5 Monaten zeigt. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der RCT liegt bei 22% und bei der RT bei 32,6-36%. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einer RT ergibt Werte zwischen 17-28,4% und 14,6% bei der RCT.^{51,58-64}

1.5.2 Palliative Therapieansätze

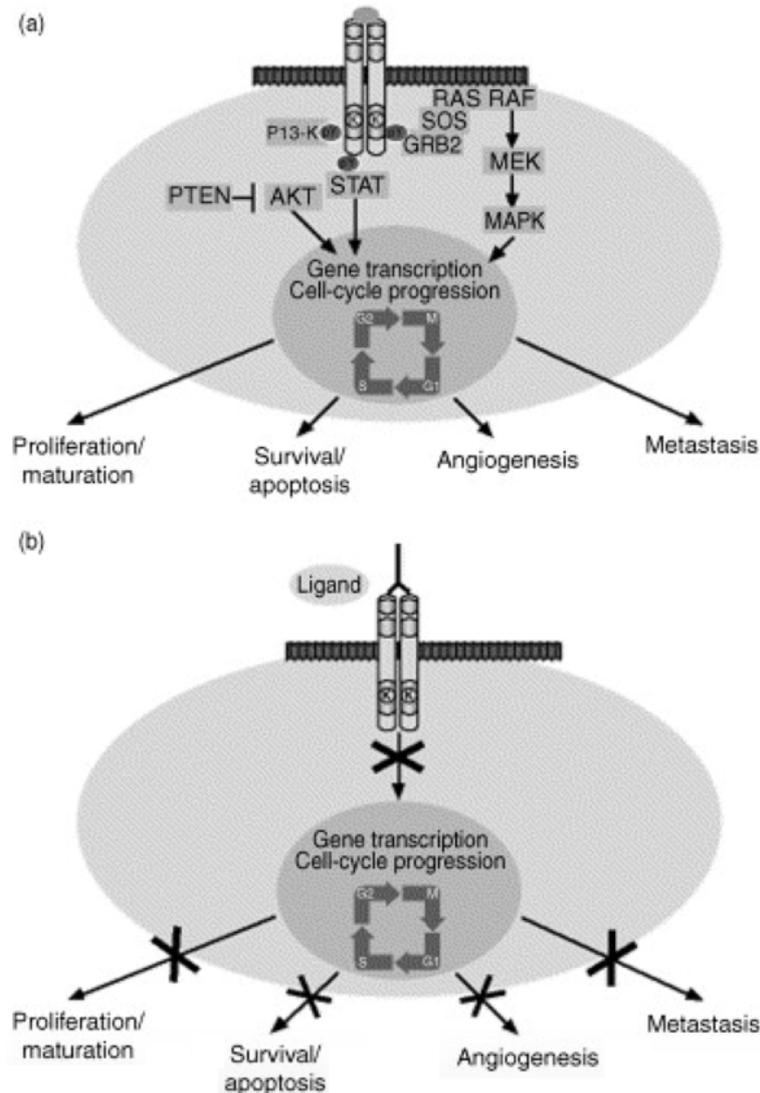
1.5.2.1 EXTREME- und individuelle Chemotherapie

Die Therapie der Rezidive/ Metastasen stellt den Arzt vor ein großes Dilemma, da in vielen Fällen die Rezidive in einem fortgeschrittenen Stadium auftreten und ein aggressiveres Verhalten aufweisen als der Primärtumor. Trotz der verbesserten lokalen Kontrolle durch eine optimierte Primärtherapie beobachtet man ebenfalls im Verlauf der Erkrankung eine systemische Aussaat des Tumors nach Monaten/ Jahren, die den onkologisch tätigen Kopf-Hals-Chirurgen vor eine schwierige Herausforderung stellt. Sollten die Therapieoptionen (Chirurgie/ Radiatio/ RCT) des Rezidivs ausgeschöpft sein oder aber eine Fernmetastasierung vorliegen, gilt aktuell in den Behandlungsrichtlinien der interdisziplinären Kopf-Hals-Tumortherapie eine systemische, palliative Chemotherapie in der first-line Situation als Standardtherapie. Die derzeitige Leitlinientherapie des UKE ist in diesem Fall das EXTREME-Protokoll (UCCH und ESMO Guidelines). Die EXTREME-Therapie besteht aus der Initialgabe von 100 mg/ m² Cisplatin plus 5-Floururacil (1000 mg für 4 Tage), was alle 3 Wochen wiederholt wird, bis maximal 6 Zyklen erreicht werden. Zusätzlich inkludiert das Protokoll die Initialgabe von 400 mg Cetuximab, sowie die weitere Gabe von 250 mg Cetuximab wöchentlich bis maximal 6 Zyklen erreicht werden. Daraufhin wird eine Cetuximab-Erhaltungstherapie durchgeführt bis ein Progress oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

Laut einer Studie von Vermorken JB et al.⁶⁵ erhöht sich das mediane Überleben bei einer palliativen Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Floururacil durch die Zugabe von Cetuximab von 7,8 auf 10,1 Monate. Des Weiteren steigt das mediane progressionsfreie Überleben von 3,3 auf 5,6 Monate und das Ansprechen auf die Therapie verbessert sich von 20% auf 36%. Die 1-Jahres-Überlebenschance der EXTREME-behandelten Patienten liegt bei 38% im Vergleich zu Non-EXTREME-behandelten Patienten mit 30%, jedoch bei einer gleichzeitig erhöhten Toxizität. Schon zuvor entstanden Studien bzgl. der Kombinationsgabe von verschiedenen Chemotherapeutika, unter anderem auch die Zugabe von Cetuximab zu Cisplatin (Burtness B et al.⁶⁶). Dennoch konnte in diesen Studien im Gegensatz zu Vermorken JB et al. nie ein Überlebensvorteil, sondern lediglich ein verbessertes Ansprechen bei signifikant erhöhten Toxizitäten nachgewiesen werden.^{17,65-71}

Das verbesserte mediane Überleben der nach dem EXTREME-Protokoll behandelten Patienten liegt in der Addition von Cetuximab zu bisherigen Chemotherapien, einem

chimären monoklonalen Antikörper, der den epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibiert. Dies macht man sich in der Tumorthherapie zu Nutze, da über 90% der HNSCC eine signifikant erhöhte EGFR-Expression zeigen.^{72,73} Der EGFR ist ein Transmembranrezeptor, der in allen Zellen des Menschen vorkommt, und gehört zur Familie der Tyrosin-Kinasen. Als aktivierende Liganden liegen der epidermal growth factor und der transforming growth factor (TGF- α) vor. Durch eine Aktivierung des EGFR wird die Zelle nicht nur zum Wachstum, zur Angiogenese und Metastasierung angeregt, sondern auch zum Schutz vor Apoptose. Cetuximab verhindert durch Anbindung an den EGFR eine Stimulierung durch EGF oder TGF- α (Abbildung 3). Studien haben gezeigt, dass Cetuximab zu einer Verminderung von Angiogenesefaktoren, Metastasierung und Zellwachstum führt, wodurch sich die erfolgreiche Anwendung von Cetuximab in der palliativen Therapie von HNSCC erklärt. Außerdem hat sich herausgestellt, dass Cetuximab Wirkung auf die quantitative Balance der Proteine BAX (Apoptoseeinleitung) und Bcl-2 (Apoptoseverhinderung) hat. Durch eine vermehrte BAX-Induktion führt es so zum programmierten Zelltod von Tumorzellen.⁷⁴



Baselga J. Eur J Cancer. 2001 Sep;37 Suppl 4:S16-22

Abbildung 3: EGFR-Stimulierung führt über eine intrinsische Tyrosin-Kinase-Aktivierung zur Genexpression und als Folge zu Wachstum, Apoptoseschutz, Angiogenese sowie zur Metastasierung der Zelle (a) Eine Inhibierung des EGFR durch Cetuximab führt zu einem Erliegen des EGFR-Einflusses (b)

Auch wenn momentan das EXTREME-Protokoll als first-line Therapie die Therapie der Wahl in der fernmetastasierten oder rezidierten Situation darstellt, werden die Patienten bei Tumorprogress unter Nichtansprechen des EXTREME-Schemas in der 2nd- und 3rd-line Therapie in Studien weiterbehandelt. Die Studienlage bezüglich neuer Medikamente in der Therapie von HNSCC-Rezidiven hat bislang jedoch noch zu keinem sicheren Überlebensvorteil in der first-/ second-line Therapie geführt.

2015 wurde in einer Studie von Guigay J et al.⁷⁵ das Überleben durch die Zugabe eines weiteren Chemotherapeutikums (sog. TPEx-Protokoll) - bestehend aus Cetuximab, Cisplatin (oder Carboplatin) und Docetaxel - von rezidivierten Patienten analysiert. Bei 54 Patienten wurde dabei ein medianes Überleben von 14 Monaten sowie ein progressionsfreies Überleben von 6,2 Monaten beobachtet und somit ein etwas besseres medianes Überleben im Vergleich zum EXTREME-Protokoll.

Auch Demirci NS et al.⁷⁶ zeigten im Jahr 2016, dass die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin sowie 5-FU ein sowohl besseres medianes progressionsfreies Überleben (7 Monate) als auch medianes Allgemeinüberleben (11,5 Monate) aufwies als das EXTREME-Schema.

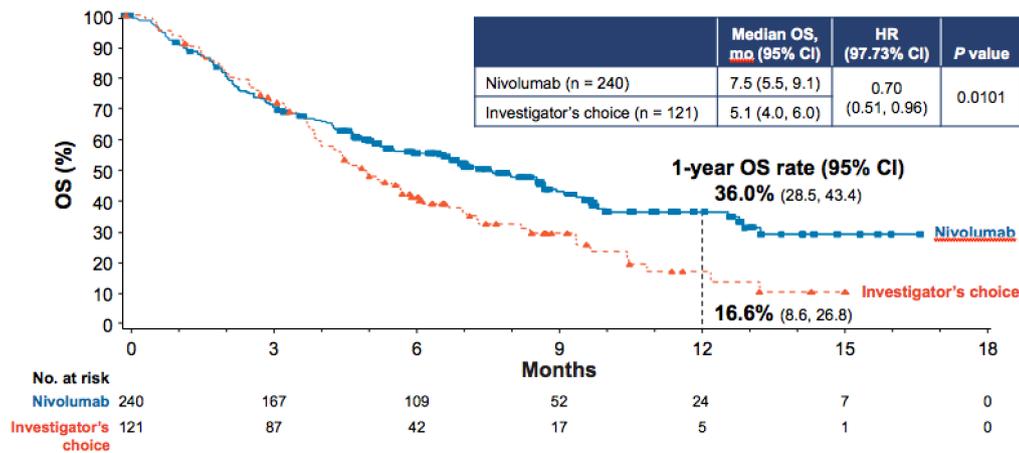
Aufgrund der generellen Überlebensvorteile durch Kombinationstherapien wurde im Jahr 2014 eine 4-fach-Kombination (Cetuximab + Cisplatin + Fluorouracil + Docetaxel) durch Keilholz U et al.⁷⁷ ausprobiert. Diese Studie erwies jedoch lediglich, dass zwar eine geringe Überlebenssteigerung erreicht wird, jedoch die Toxizitäten und die damit einhergehende, therapieassoziierte Sterberate unverhältnismäßig ansteigen.

Die Zugabe weiterer Zytostatika, Antikörper oder small molecules hat noch keinen Durchbruch in der Therapie bringen können, wobei die Toxizitäten bei Polychemotherapien in der Regel mit der Addition neuer Medikamente eher zunimmt und die Einschlusskriterien der Patienten gerade nach langen, vorausgegangenen Therapien oft nicht dem ECOG-Stadium entsprechen, welches diese doch belastenden Therapien meist voraussetzen. Dennoch erweist sich die Immuntherapie immer mehr als ernstzunehmende Alternative und/oder Ergänzung zu bisherigen Chemotherapien.

2016 veröffentlichten Ferris RJ et al.⁷⁸ die sogenannte „Checkmate-141-Studie“, in der sie die Monotherapie mit Nivolumab (3 mg/ kg alle 2 Wochen), einem monoklonalem Anti-*PD-1*-Antikörper, mit den momentan genutzten Monotherapien (Methotrexat (40-60 mg/ m² wöchentlich), Docetaxel (30-40 mg/ m² wöchentlich) und Cetuximab (400 mg/ m² Initialdosis, danach 250 mg/ m² wöchentlich)) verglichen. Durch Nivolumab überlebten Patienten im Median mit 7,5 Monaten signifikant länger als Patienten, die mit Methotrexat (4,6 Monate), Docetaxel (5,8 Monate) oder Cetuximab (4,1 Monate) behandelt wurden (Abbildung 4⁷⁹). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit fiel in der Nivolumab-Gruppe mit 36% zudem mehr als doppelt so hoch aus wie in der Vergleichsgruppe (16,6%). Auch konnte gezeigt werden, dass die Komplikationen der Nivolumab-Therapie signifikant geringfügiger und das Wohlbefinden der Patienten gravierend besser ausfallen im Vergleich zu den Vergleichsgruppen.

CheckMate 141: Overall Survival⁴

CheckMate 141: Nivolumab vs IC in R/M SCCHN After Platinum Therapy



Harrington K et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress

Abbildung 4: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach Therapie (Nivolumabgabe (blau) oder Standardchemotherapie (rot))

Pembrolizumab, ein Anti-PD-1-Antikörper, der schon in der Therapie des Melanoms eingesetzt wird, befindet sich momentan in Phase III (Keynote-048 und -040) der „KEYNOTE-Studie“, in der das progressfreie sowie allgemeine Überleben von Patienten mit einem HNSCC-Rezidiv verglichen wird, die entweder mit Pembrolizumab + Cisplatin (oder Carboplatin) + 5FU oder mit Cetuximab + Cisplatin (oder Carboplatin) + 5FU behandelt werden (NCT02358031, NCT02538031). Bereits Phase I und II (Keynote-012 und -055) sind sehr erfolgversprechend verlaufen. In Phase 1 konnte eine overall response rate auf die Monotherapie mit Pembrolizumab (10 mg/ kg Körpergewicht alle 2 Wochen) von 18% und eine Reduktion der Tumormasse bei über 50% der Patienten nachgewiesen werden bei einer sehr guten Verträglichkeit.⁸⁰ Phase 2 bestand aus der Gabe von 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen nach Versagen einer Platinium+Cetuximab Chemotherapie. Hierbei wurde ein medianes Überleben von 8 Monaten erzielt.⁸¹

Andere Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab und Tremelimumab, beides monoklonale Antikörper gegen CTLA-4, sind im Moment, wie oben genannte Immuntherapeutika, in mehreren Studien untersuchte Therapieansätze (NCT01935921).

Auch wenn die frühen Studien hinsichtlich hoher Überlebenswerte sowie vergleichsweise geringer Toxizität viel Hoffnung in der Rezidivtherapie von HNSCC schaffen, müssen weiterführende Studien abgewartet werden, um die momentan vielversprechenden Ansätze und Therapien als ernstzunehmende Alternativen zu untermauern.

1.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es die verschiedenen Therapien und Behandlungskonzepte der HNSCC-Patienten in der rezidierten/ metastasierten Situation anhand des Patientenkollektivs der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf der Jahre 2008 bis 2014 retrospektiv zu analysieren und das interdisziplinäre Therapiekonzept sowie die Ergebnisse und Verläufe mit denen der Literatur und den Ergebnissen anderer Cancer Center zu vergleichen. Hierbei wird das Gesamtüberleben der Patienten in Bezug auf die jeweils durchgeführte Rezidivtherapie sowie in Abhängigkeit der Art des Primärtumors, des Stadiums und der Primärtherapie untersucht.

Ein besonderes Augenmerk wird zudem auf die palliative Therapie hinsichtlich der EXTREME-Therapie sowie den übrigen im klinischen Alltag letztendlich eingesetzten Poly-/ Monochemotherapien gelegt. Dabei werden ebenfalls das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verglichen. Unsere Ergebnisse werden in den Kontext mit der Literatur/ anderen Cancer Centern gesetzt.

Im täglichen, klinischen Kontext mussten wir in den letzten Jahren zunehmend feststellen, dass palliative Therapiekonzepte meist sehr individuell entschieden werden müssen. Trotz festgelegter Leitlinientherapie innerhalb des UCCH/ ESMO in der first-line Situation schaffen nur einige Patienten eben dieses Protokoll, sodass wir unsere Ergebnisse in dieser Arbeit überprüfen wollen, da letztendlich unter Studienbedingungen bei Patienten mit gutem ECOG-Status bei insgesamt vermehrten Toxizitäten und schlechtem Kostenprofil nur eine geringe Verbesserung des medianen Überlebens nachgewiesen werden konnte.

2 Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der retrospektiven Analyse wurden 133 Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aus dem Zeitraum 2008-2014 untersucht, die nach Therapie eines Plattenepithelkarzinoms im Hals-Nasen-Ohren-Bereich eine rezidierte oder metastasierte Erkrankung entwickelt haben. 27,1% der Patienten waren weiblich und 72,9% männlich (Tabelle 8). Die Altersspanne lag zwischen 20 und 100 Jahren bei einem medianen Alter von 65 Jahren.

Tabelle 9: Häufigkeiten des Geschlechts der Rezidivpatienten

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<i>Weiblich</i>	36	27,1	27,1	27,1
<i>Männlich</i>	97	72,9	72,9	100,0
Gesamt	133	100,0	100,0	

Dabei wurde bei den HNSCC als Lokalisation zwischen Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx sowie Larynx unterschieden. Nasopharynxkarzinome wurden von der Studie ausgeschlossen. 19,5% der untersuchten Patienten erkrankten primär an einem Mundhöhlenkarzinom, 36,1% an einem Oropharynxkarzinom, 12% an einem Hypopharynxkarzinom und 35,3% an einem Larynxkarzinom. Die Rezidive wurden eingeteilt in Lokalrezidive, lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen.

2.2 Analyse

Die rezidierte/ metastasierte Situation wurde als Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder als fernmetastasiert definiert. In Bezug auf den Primärtumor wurden das TNM und resultierende UICC-Stadium sowie die Primärlokalisierung in Hinsicht auf das Überleben und die Rezidivlokalisierung analysiert. Zusätzlich wurde zwischen „early-stage“ sowie „locally-advanced“ differenziert, wobei die early-stage HNSCC die UICC-Stadien I und II beinhalten und die locally-advanced HNSCC die UICC-Stadien III und IV.

Bezüglich der Rezidive/ Metastasen wurde der Einfluss der Lokalisation und Therapie auf das Überleben analysiert. Ferner wurden die palliativ intendierten Therapien genauer untersucht und in Hinsicht auf das progressionsfreie Überleben (Progress oder Tod) und das Gesamtüberleben korreliert. Hierbei wurde besonders Wert gelegt auf den Vergleich zwischen Patienten, die mit einer Chemotherapie nach dem EXTREME-Protokoll therapiert wurden, und Patienten, die eine Non-EXTREME-Chemotherapie oder jegliche andere palliativ intendierte Therapie erhalten haben.

Bei den Therapien wurde unterschieden zwischen Operation, Operation mit Adjuvanz, Radiatio bzw. Radiochemotherapie, EXTREME als eigenständige Chemotherapie mit Cisplatin (oder Carboplatin), 5-FU und Cetuximab, allen anderen individuellen Chemotherapien sowie keiner Therapie (best supportive care (BSC)).

2.3 Statistik

Zur Datenakquise standen aus dem Krebsregister des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf knapp 600 Patienten IDs aus dem Bereich der HNO zur Verfügung, welche im Patientenakten-System (Soarian) des UKEs auf Erfüllung der Analysekriterien geprüft wurden. Zudem bestand eine Liste von ca. 180 Patienten IDs bei denen ein oder mehrere Rezidive im HNO Bereich eingetragen waren. Diese wurden ebenfalls mit dem Patientenakten-System auf Nutzbarkeit überprüft. Besondere Schwerpunkte bei der Rezidivdatenerhebung wurden auf das Rezidivdatum, die Lokalisation, das TNM-Staging und die Therapie gelegt. Bei den Primären waren von höchster Relevanz das Diagnosedatum, die Tumorlokalisation, das UICC-Stadium und die Therapie.

Zur Datenerhebung wurde eine Tabelle mittels „Microsoft Excel“ angelegt. Für die Auswertung der gesammelten Daten wurde die Excel-Datei in das Statistikprogramm „SPSS“ übertragen. Mit SPSS war es dann möglich Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen, Mittelwerte bzw. Mediane, Balkendiagramme sowie Überlebenskurven nach Kaplan-Meier zu erstellen. Als Ausgangspunkt für die Kaplan-Meier-Kurven wurde das Datum der Rezidivdiagnose gewählt. Als Signifikanzgrenze gilt $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Rezidivlokalisierung nach Primärlokalisierung

In Abbildung 5 sowie Tabelle 10 ist zu erkennen, dass bei den rezidierten/ metastasierten Mundhöhlenkarzinomen meistens ein lokoregionäres Rezidiv auftrat (46,2%). Ein Lokalrezidiv entstand in 34,6% der Fälle und 19,2% der Patienten entwickelten eine oder mehrere Fernmetastase(n). Bei den Oropharynx- bzw. Larynxkarzinomen hingegen traten in unserem Kollektiv am häufigsten Lokalrezidive auf (Oropharynx: 39,6%; Larynx: 57,5%). Patienten erkrankten in unserem Patientengut prozentual häufiger an Fernmetastasen (Oropharynx: 31,2%; Larynx: 25,5%) als an lokoregionären Rezidiven (Oropharynx: 29,2%; Larynx: 17%).

Bei den Patienten mit einem initialem Hypopharynxkarzinom zeigten sich Lokalrezidive bei 41,7% der Fälle, bei 33% hat sich eine fernmetastasierte Situation entwickelt und am seltensten erkrankten die Patienten an einem lokoregionären Rezidiv (25%) (Abbildung 5, Tabelle 10).

Tabelle 10: Ort des Rezidivs

Primärtumor	Rezidivlokalisierung			Gesamt
	Lokalrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv	Fernmetastasen	
<i>Mundhöhle</i>	9	12	5	26
<i>Oropharynx</i>	19	14	15	48
<i>Hypopharynx</i>	5	3	4	12
<i>Larynx</i>	27	8	12	47
Gesamt	60	37	36	133

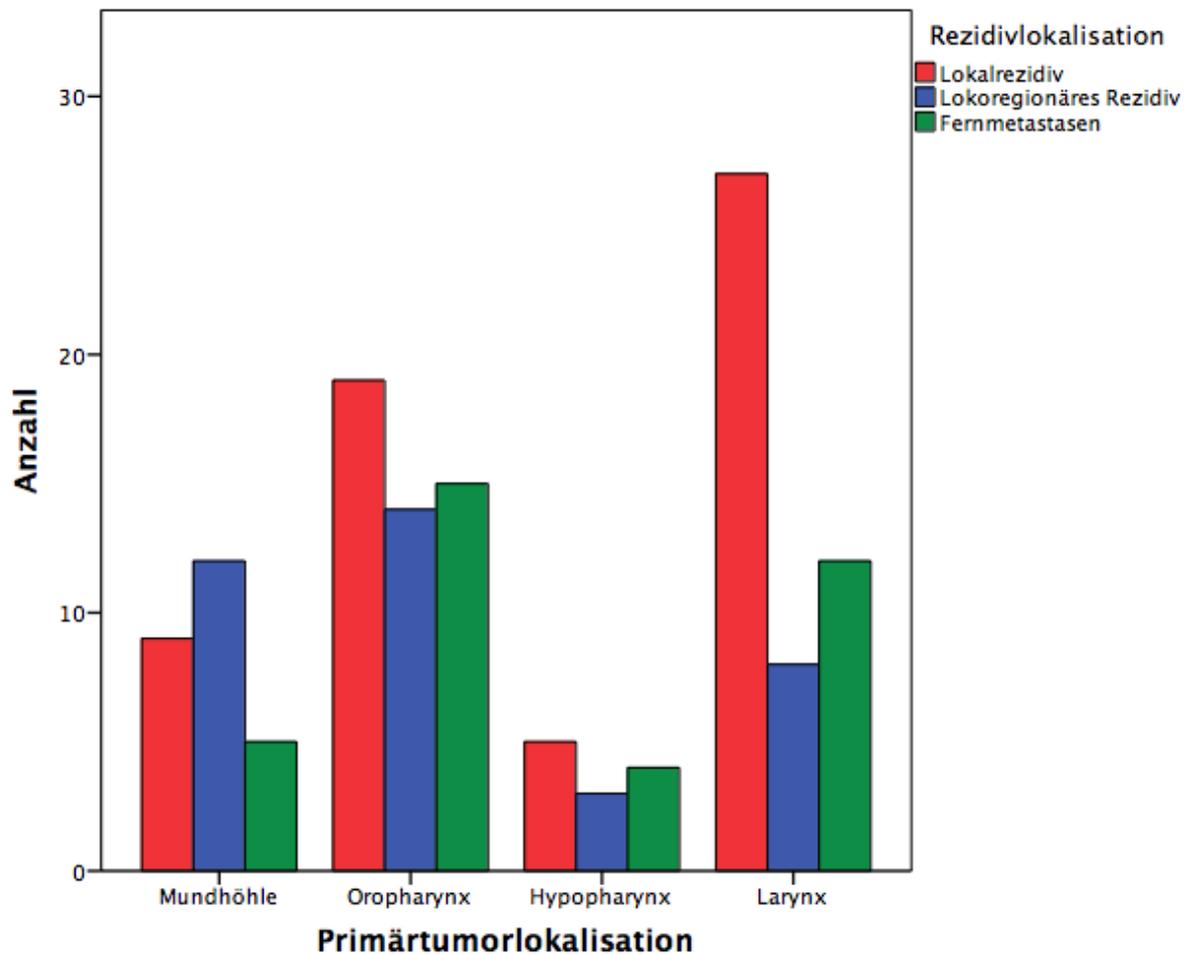


Abbildung 5: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisation gegliedert nach der Primärlokalisation

3.2 Rezidivaufreten nach Primärtherapie

Bei zwei Patienten war die Primärtherapie unbekannt, weshalb diese von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Bei den Patienten in rezidivierter/ metastasierter Situation wurde am häufigsten eine Operation als Primärtherapie durchgeführt (57 Patienten), gefolgt von der Operation mit Adjuvanz in 48 Fällen. Die R(C)T wurde bei 26 Patienten angewendet.

Nach primär operierten Tumoren entstanden mit einer Wahrscheinlichkeit von 56,1% am häufigsten Lokalrezidive. Am seltensten bildeten sich Fernmetastasen (7%) aus, gefolgt von den lokoregionären Rezidiven mit 36,9%.

Bei einer OP mit Adjuvanz sowie einer alleinigen Radiatio bzw. Radiochemotherapie zeigte sich im Gegensatz zu einer OP ohne Adjuvanz ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen (OP: 7%; OP+Adj.: 43,7%; R(C)T: 42,3%). Bei 33,3% der Patienten nach einer OP+Adj.

bzw. 42,3% nach einer R(C)T traten im Falle eines Rezidivs Lokalrezidive auf. Lokoregionäre Rezidive sind hierbei bei beiden am seltensten aufgetreten (OP+Adj.: 22,9%; R(C)T: 15,4%) (Abbildung 6, Tabelle 11).

Tabelle 11: Primärtherapie nach der Rezidivlokalisierung

Primärtherapie	Rezidivlokalisierung			Gesamt
	Lokalrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv	Fernmetastasen	
OP	32	21	4	57
OP+Adj.	16	11	21	48
R(C)T	11	4	11	26
Gesamt	59	36	36	131

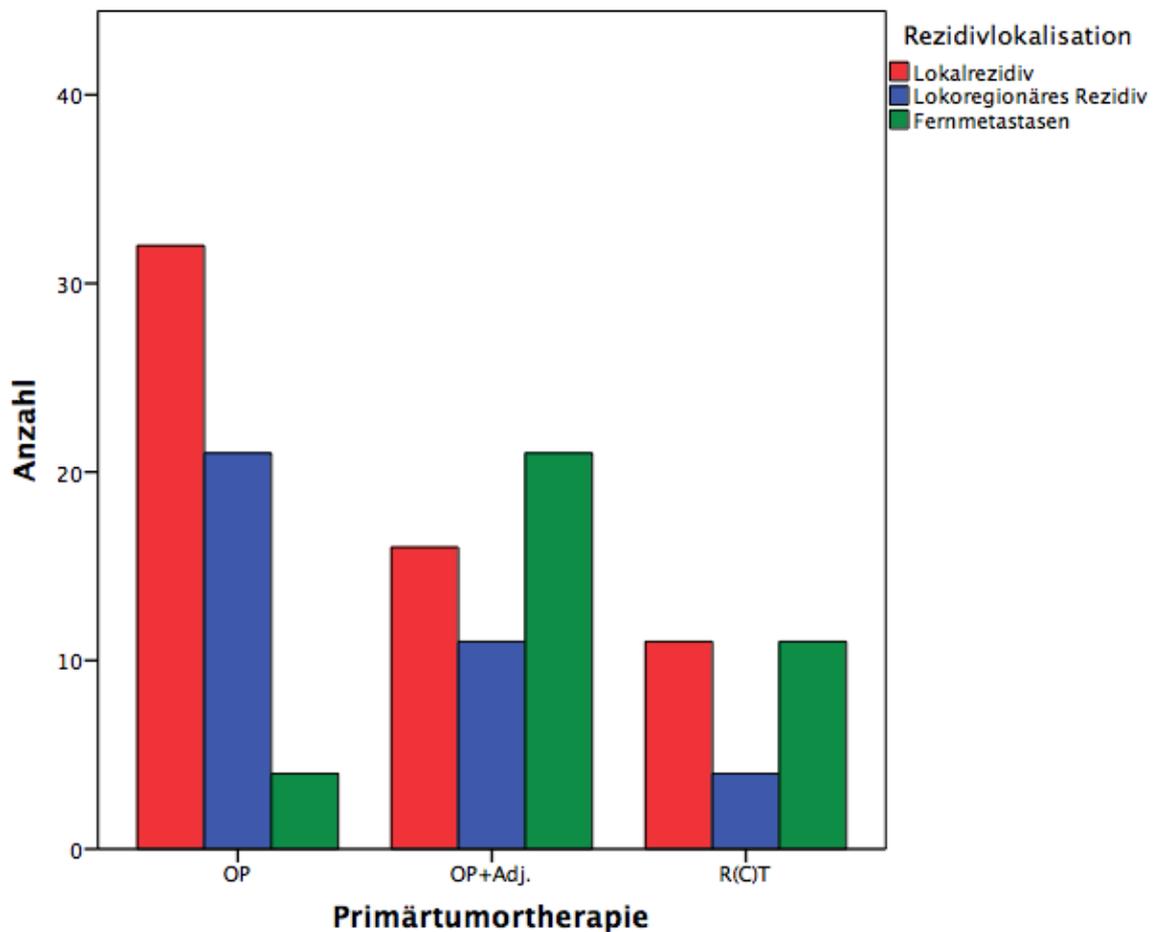


Abbildung 6: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisierung gegliedert nach der Primärtherapie

3.3 Rezidivaufreten nach UICC-Stadium

Drei Patienten sind aus der Auswertung exkludiert wurden, weil ihr primäres UICC-Stadium unbekannt gewesen ist.

Abbildung 7 sowie die Tabellen 12 und 13 zeigen die Zahlen der unterschiedlich lokalisierten Rezidive gegliedert nach dem primären UICC-Stadium.

32 Patienten, die ein Rezidiv entwickelt haben, besaßen zuvor ein UICC-Stadium I, 19 Patienten ein UICC-Stadium II, 22 Patienten ein UICC-Stadium III und 57 Patienten ein UICC-Stadium IV. Insgesamt 52 Patienten besaßen somit ein early-stage und 78 Patienten ein locally-advanced Stadium.

Mit aufsteigendem UICC-Stadium kehrt sich das Verhältnis von Lokalrezidiven und lokoregionären Rezidiven sowie Fernmetastasen um. Die Lokalrezidive nehmen mit den aufsteigenden UICC-Stadien ab, wohingegen die Fernmetastasen immer weiter zunehmen. Wo Rezidivpatienten mit einem Primärtumor im UICC-Stadium I noch in 71,9% der Fälle ein Lokalrezidiv und in 9,4% der Fälle Fernmetastasen entwickelt haben, erkrankten Patienten mit einem vorherigen Stadium IV in 45,6% der Fälle an Fernmetastasen und in 28,1% an einem Lokalrezidiv. Rezidivpatienten mit einem primären UICC-Stadium II bekamen in 52,6% der Fälle ein Lokalrezidiv sowie 36,4% der Patienten mit einem Stadium III. Fernmetastasen bildeten sich bei 10,5% der Rezidivpatienten mit einem Stadium II und bei 22,7% mit einem Stadium III. Auch die lokoregionären Rezidive nahmen im Verlauf der UICC-Stadien zu und erreichten in Stadium III ihr relatives Maximum von 40,9%. Primärtumore mit einem Stadium I bildeten im Falle eines Rezidivs dabei in 18,8%, mit einem Stadium II in 36,8% und mit einem Stadium IV in 26,3% der Fälle ein lokoregionäres Rezidiv aus (Abbildung 7, Tabelle 12, Tabelle 13).

Tabelle 12: UICC nach der Rezidivlokalisierung

UICC-Stadium	Rezidivlokalisierung			Gesamt
	Lokalrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv	Fernmetastasen	
<i>I</i>	23	6	3	32
<i>II</i>	10	7	2	19
<i>III</i>	8	9	5	22
<i>IV</i>	16	15	26	57
Gesamt	57	37	36	130

Tabelle 13: Aufteilung der Rezidivlokalisierung nach early-stage und locally-advanced UICC

UICC-Stadium	Rezidivlokalisierung			Gesamt
	Lokalrezidiv	Lokoregionäres Rezidiv	Fernmetastasen	
<i>early-stage</i>	33	14	5	52
<i>locally-advanced</i>	24	23	31	78
Gesamt	57	37	36	130

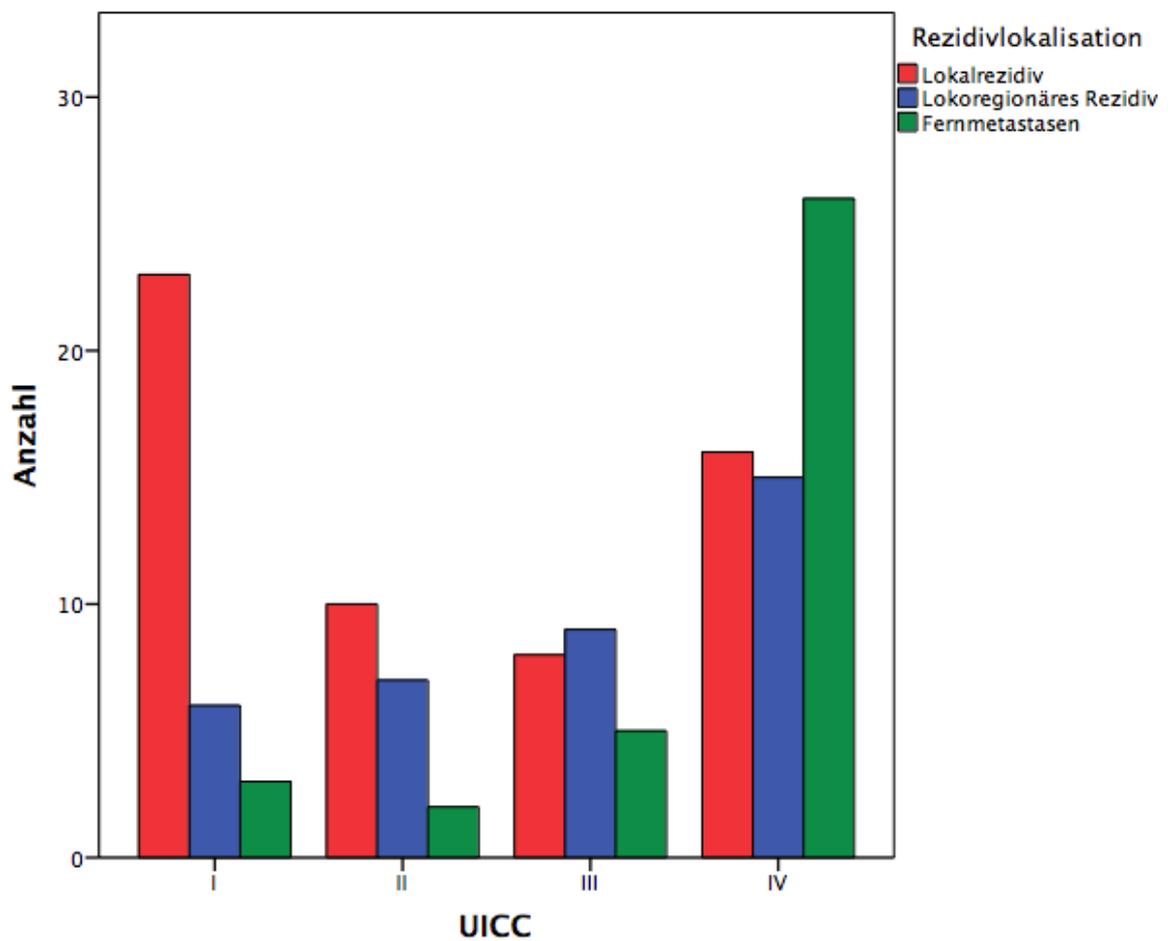


Abbildung 7: Balkendiagramm, quantitative Bestimmung der Rezidivlokalisierung gegliedert nach dem primären UICC-Stadium

3.4 Überleben nach Diagnose des Rezidivs bezogen auf die Primärtumorlokalisation

Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des Rezidivtumors liegt bei den primären Mundhöhlenkarzinomen bei 69,2%, wobei die Rezidive der Oropharynxkarzinome ein deutlich besseres 1-Jahres-Überleben aufzeigen (91,4%).

Auch die Rezidive der Hypopharynxkarzinome sowie Larynxkarzinome weisen eine höhere 1-Jahres-Überlebensrate verglichen mit denen der Mundhöhlenkarzinome auf (Hypopharynxkarzinome: 78,8%; Larynxkarzinome: 82,3%).

Das 2-Jahres-Überleben liegt bei den rezidierten/ metastasierten Mundhöhlenkarzinomen bei 57,7%, wobei die rezidierten Oropharynxkarzinome mit 82,8% am besten abschneiden. Das 2-JÜ der Larynxkarzinome liegt bei 79%. Das mediane Überleben der Oropharynxkarzinome beträgt 68 Monate und das der Larynxkarzinome 60 Monate (95% CI= 28,25 – 91,74). Eine Signifikanz bestand nicht ($p= 0,342$) (Abbildung 8, Anhang 1).

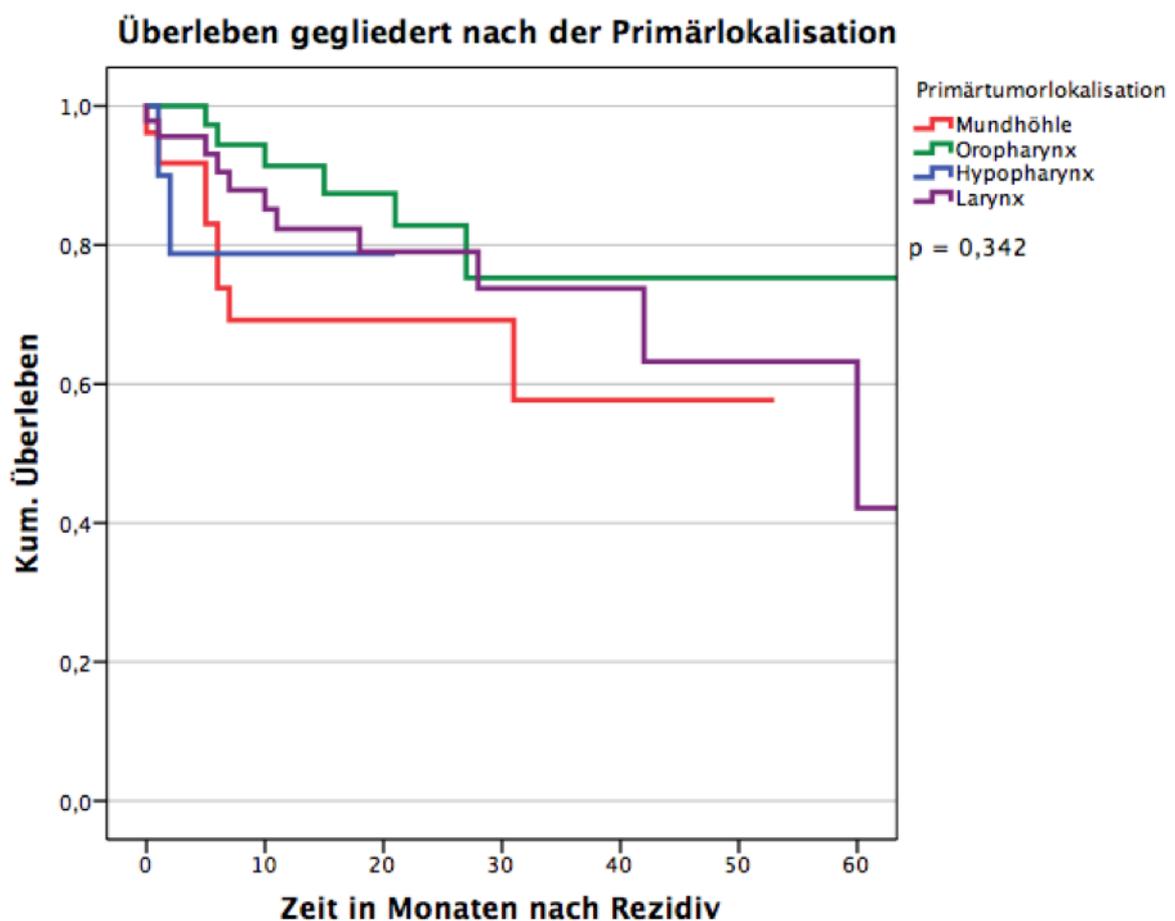


Abbildung 8: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach den HNSCC Lokalisationen

3.5 Überleben nach Rezidivdiagnose bezogen auf das UICC-Stadium des Primärtumors

Die Ergebnisse zeigen, dass mit einem höherem UICC-Stadium des Primärtumors auch das Überleben bei Auftreten des Rezidivs assoziiert ist. Das 1-Jahres-Überleben eines Rezidivs bei einem UICC-Stadium I des Primarius liegt bei 90,3% (UICC-Stadium II: 79,8%; UICC-Stadium III: 86,7%; UICC-Stadium IV: 73,9%).

Beim 2-Jahres-Überleben nach Auftreten des Rezidivs bleibt die Verteilung konstant (primäres UICC-Stadium I: 84,7%; UICC II: 79,8%; UICC III: 78,8%; Stadium IV: 67%). Nach 40 Monaten zeigt sich die stärkste Diskrepanz zwischen early-stage und den locally-advanced Stadien.

Das Mediane Überleben der Rezidivpatienten mit einem primären UICC-Stadium I liegt bei 68 Monaten, mit einem UICC-Stadium II bei 42 Monaten (95% CI= 0 – 85,69). Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht darstellen ($p = 0,110$) (Abbildung 9, Anhang 2).

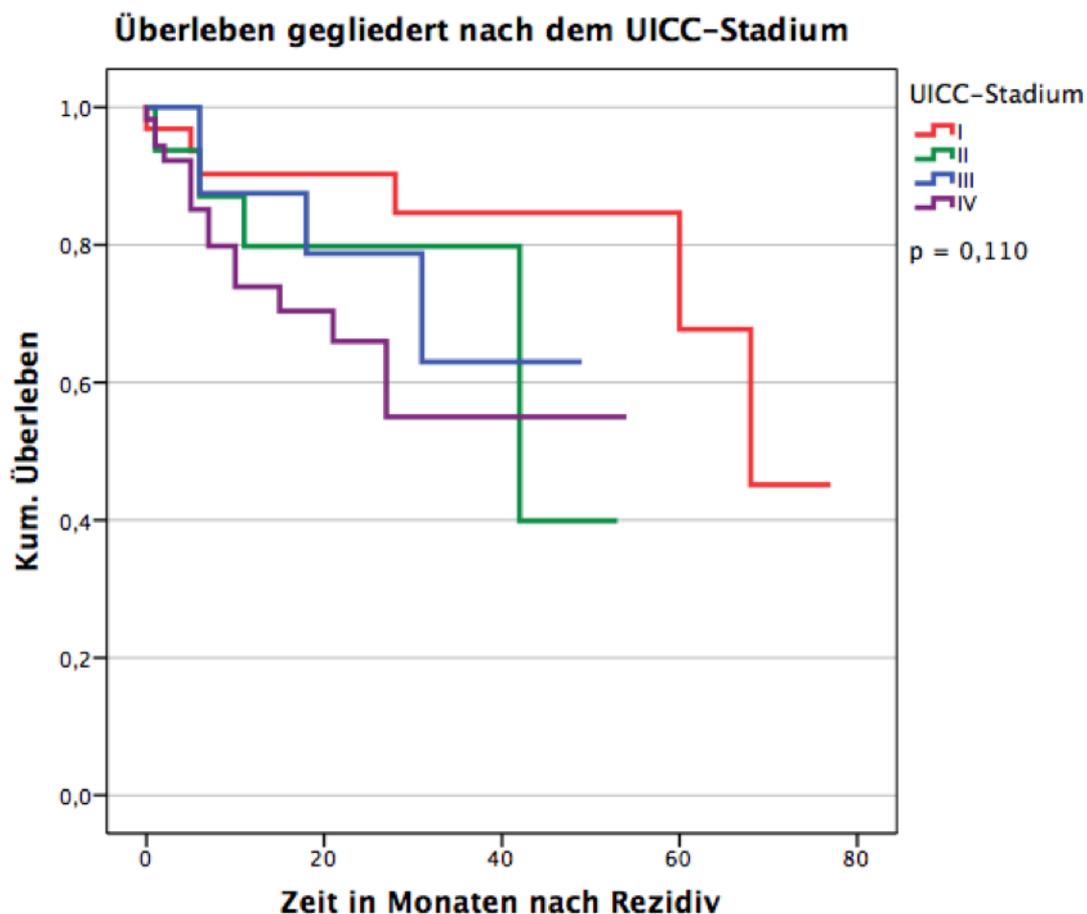


Abbildung 9: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium des Primärtumors

In der detaillierteren Betrachtung der UICC-Stadien der Primärtumoren der rezidierten Patienten zeigt sich bei den Mundhöhlenkarzinomen in unserer Kohorte nach 12 bzw. 24 Monaten das beste Überleben im Stadium III (83,3%). Rezidierte Patienten mit dem Ausgangsstadium I, II und besonders IV schneiden schlechter ab (1- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: I: 75%, II: 66,7%, IV: 58,9%). Eine Signifikanz liegt nicht vor ($p = 0,858$) (Abbildung 10).

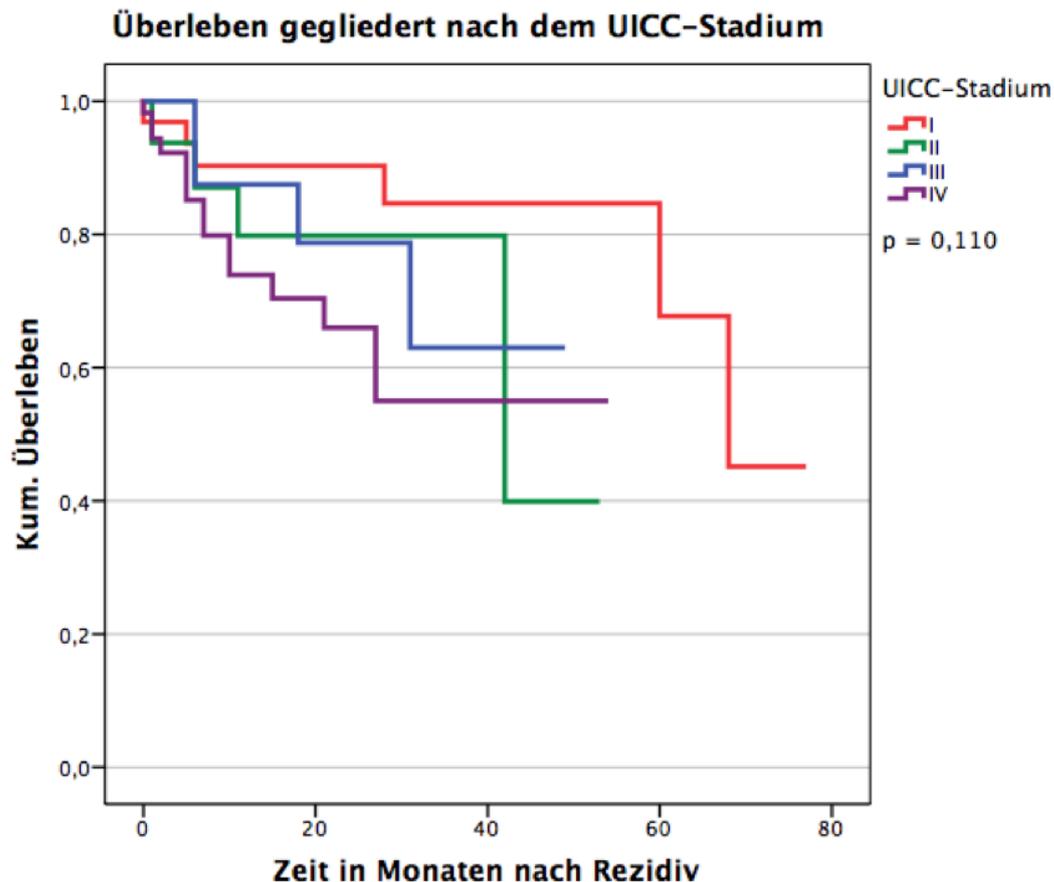


Abbildung 10: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem primären UICC-Stadium der Mundhöhlenkarzinome

Betrachtet man das Überleben nach dem UICC-Stadium bei den Oropharynxkarzinomen in unserem Patientengut, fällt auf, dass im Stadium III das Überleben nach 12 sowie 24 Monaten bei 100% liegt, bei Patienten im UICC-Stadium I jeweils bei 85,7% und im UICC-Stadium II das 1-Jahres-Überleben bei 50%. Bei einem UICC-Stadium IV besteht ein 1-Jahres-Überleben von 94,7% sowie ein 2-JÜ von 80% nach Rezidivdiagnose auf. Es konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,095$) (Abbildung 11).

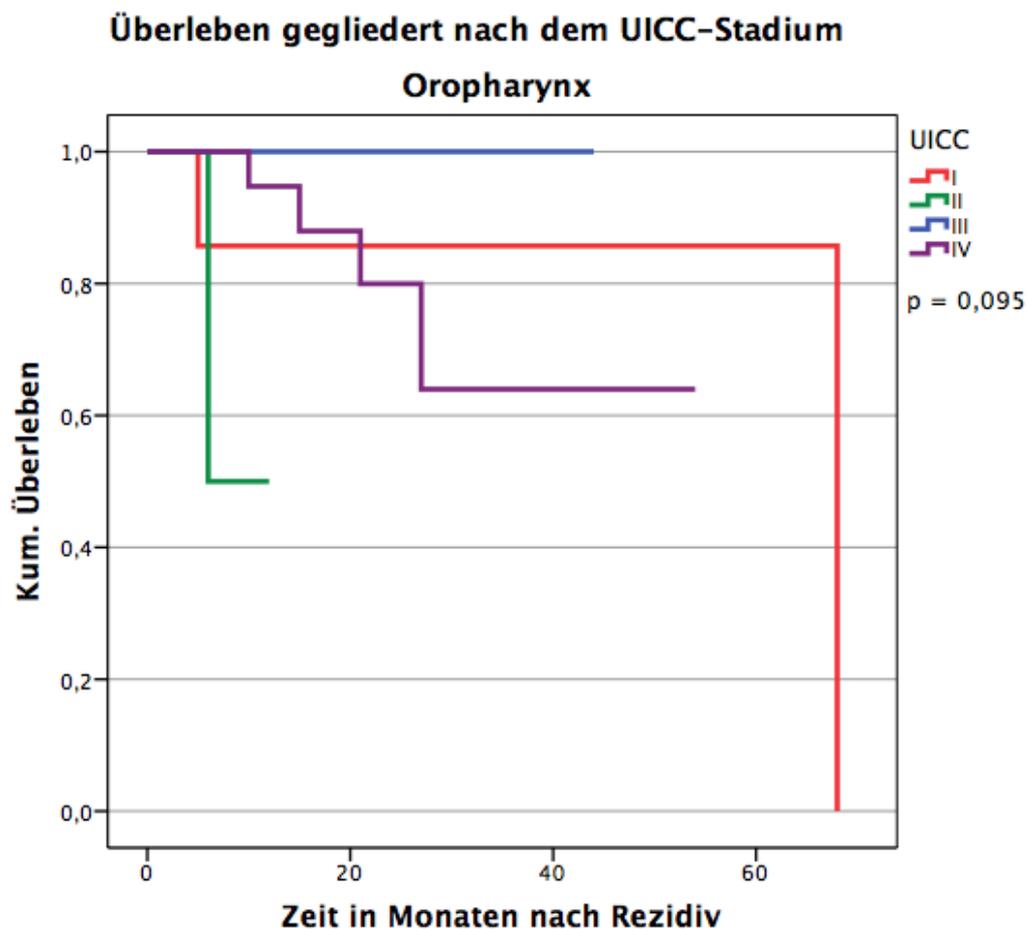


Abbildung 11: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium von Oropharynxkarzinomen nach Rezidivdiagnose

Bei den Larynxkarzinomen zeigt sich im Stadium I ein 1-JÜ nach Rezidivdiagnose von 95,2%, im Stadium II von 87,5%, im Stadium III von 75 % und im Stadium IV von 21,9%. Bei der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit verändern sich die Werte kaum. Stadium I und II liegen bei 87%. Gleichzeitig sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten im Stadium III auf einen Wert von 37,5%. Es besteht eine Signifikanz ($p=0,001$) (Abbildung 12).

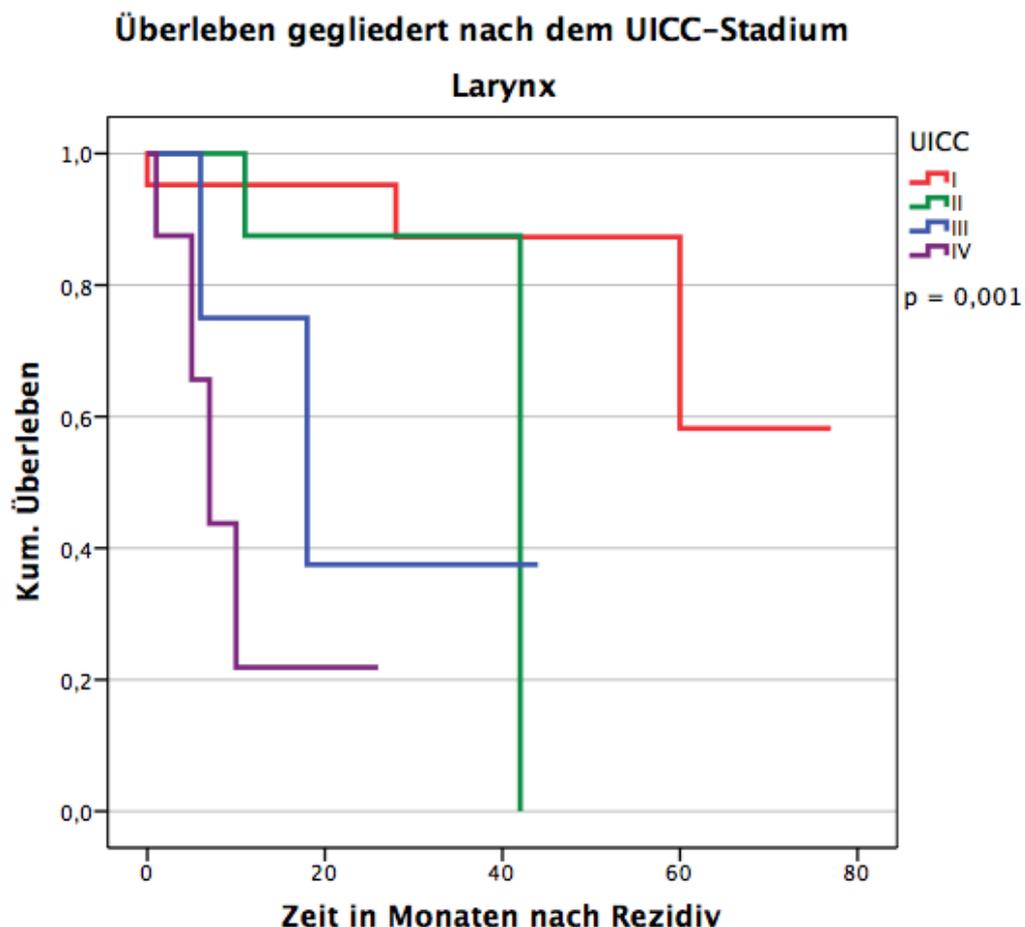


Abbildung 12: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach dem UICC-Stadium von Larynxkarzinomen

3.6 Überleben nach Rezidivdiagnose je nach Lokalisation des Rezidivs

Ein Vergleich zwischen den Rezidivlokalisationen zeigt, dass Patienten mit einem Lokalrezidiv sowohl das beste 1-JÜ (94,4%) als auch 2-JÜ (91,6%) aufweisen im Vergleich zu den anderen Lokalisationen (1-/2-JÜ: Lokoregionäre Rezidive: 78,8%/ 72,2%; Fernmetastasen: 59,2%/ 53,8%).

Nach drei Jahren leben noch 57,8% der Patienten mit einem lokoregionärem Rezidiv und 26,9% der Patienten mit Fernmetastasen, während immer noch 87,6% der Patienten mit einem Lokalrezidiv am Leben sind. Nach 5 Jahren leben immer noch 64,3% der Patienten mit einem Lokalrezidiv.

Lokalrezidive weisen ein medianes Überleben von 68 Monaten (95% CI= 53,01 – 82,98) auf, Fernmetastasen von 10,4 Monaten (95% CI= 6,60 – 47,39). Eine Signifikanz konnte gezeigt werden ($p < 0,0005$) (Abbildung 13, Anhang 3).

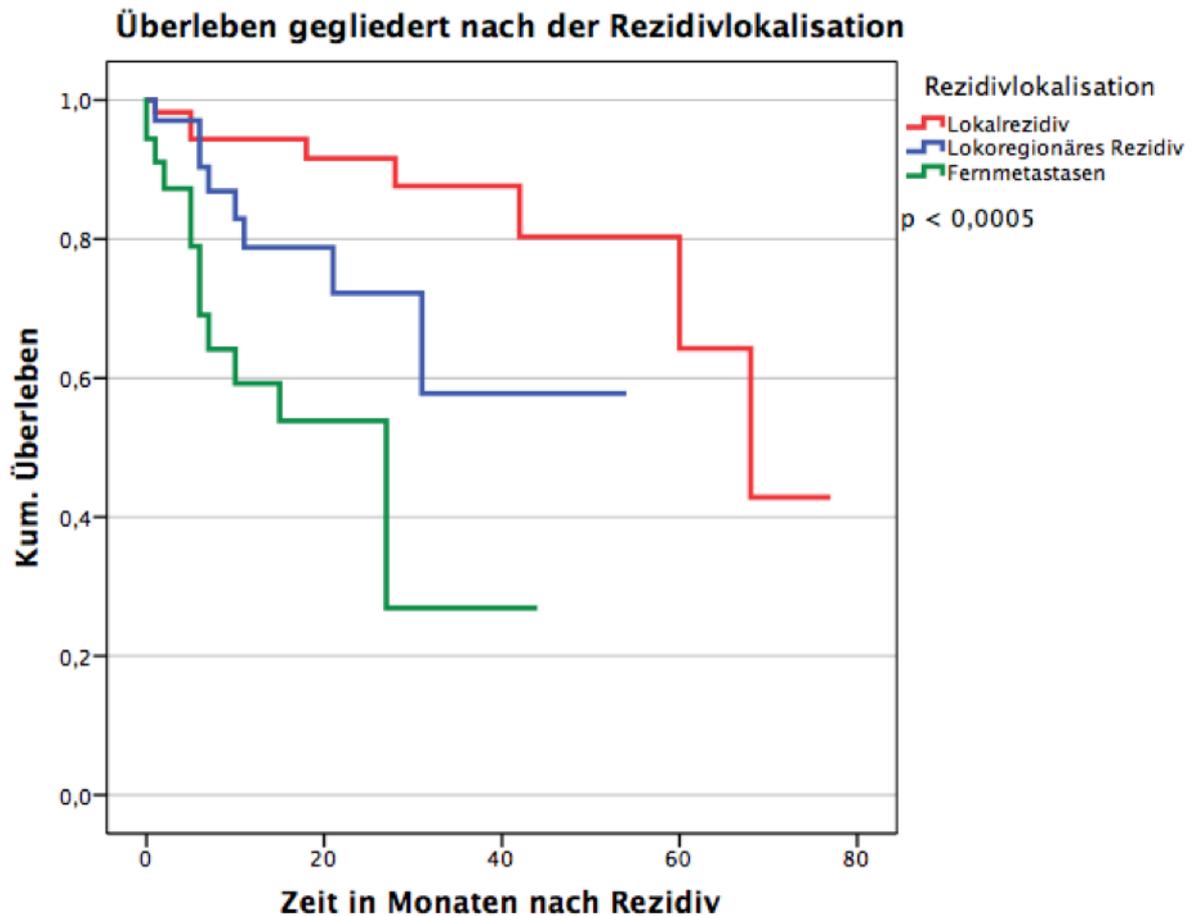


Abbildung 13: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Lokalisation der Rezidive

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der verschiedenen Tumorlokalisationen je nach Ort des Rezidivs sieht man eine ähnliche Verteilung. Besonders Patienten mit lokalen oder lokoregionären Rezidiven mit vorangegangenem Larynxkarzinom profitieren von einer individuellen Rezidivtherapie bei guten 1- und 2 Jahres-Überlebensraten von 100 %/ 86 % (Abbildung 14, 15, 16).

Überleben gegliedert nach der Rezidivlokalisierung

Mundhöhle

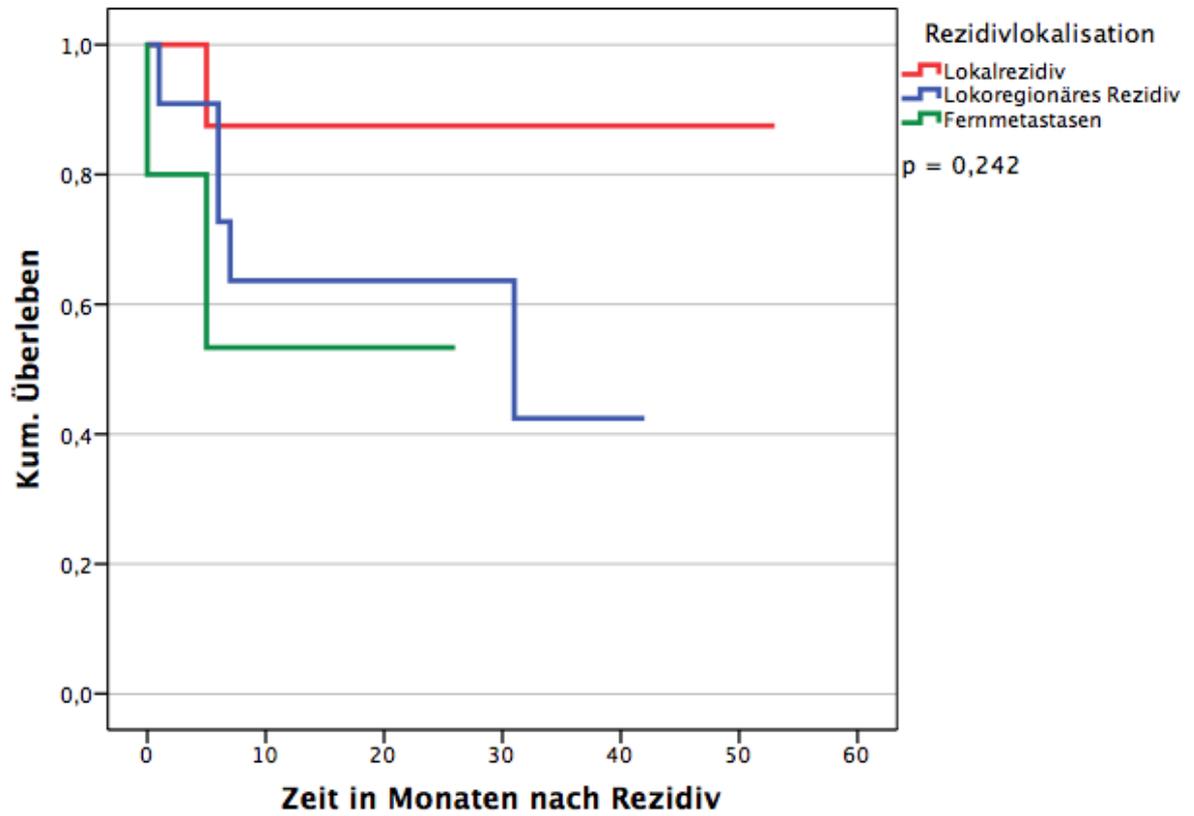


Abbildung 14: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Mundhöhlenkarzinomen

Überleben gegliedert nach der Rezidivlokalisierung

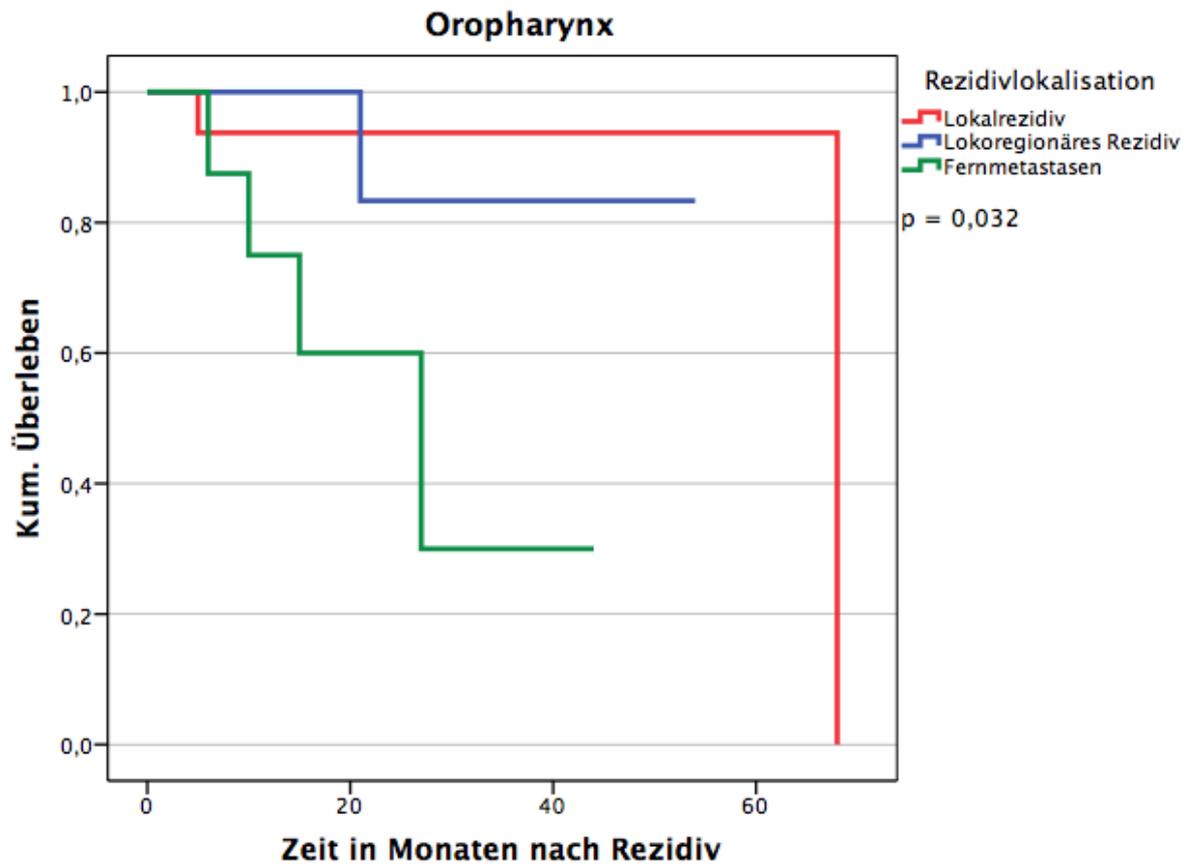


Abbildung 15: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Oropharynxkarzinomen

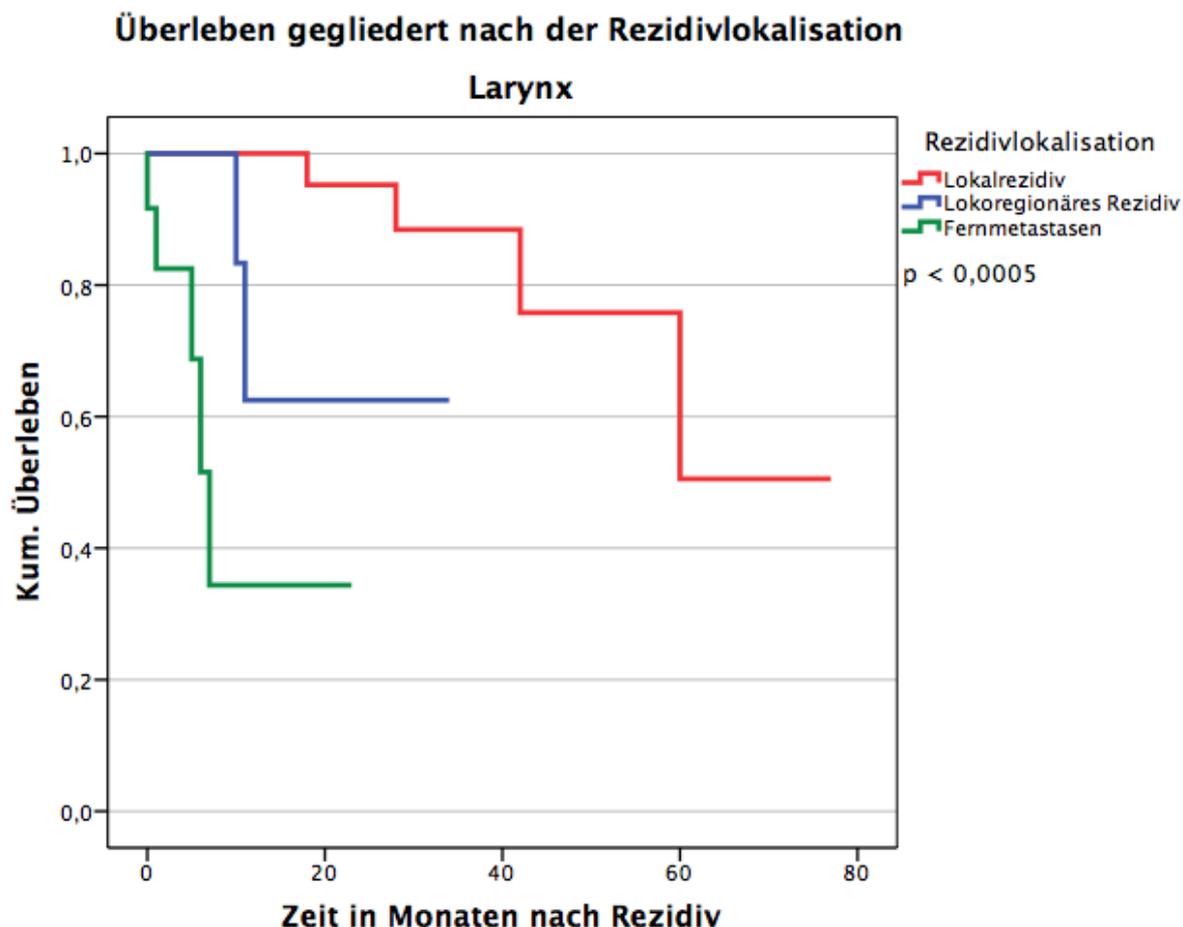


Abbildung 16: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivlokalisierung bei Larynxkarzinomen

3.7 Überleben nach Diagnose des Rezidivs gegliedert nach Rezidivtherapie

Das folgende Diagramm zeigt das Überleben der Patienten gegliedert nach deren Rezidivtherapie. Angesichts fehlender Therapieinformationen mussten zwei Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Es wird deutlich, dass besonders operierte Rezidive ein sehr gutes Überleben aufweisen. Sie zeigen mit einer 1-Jahres-Überlebenschance von 97,3% sowie einer 2-Jahres-Überlebenschance von 89% die mit Abstand besten Verläufe. Die zweitbesten Werte zeigt die Rezidiv-OP mit Adjuvanz (1- bzw. 2-Jahres-Überleben 78,6%). Eine R(C)T des Rezidivs zeigte 1- sowie 2-Jahres-Überlebensraten von 83,3%. Diese Rezidivtherapien zielen natürlich besonders auf die kurativ angehbaren Rezidive in früheren Stadien ab.

In unserem Patientengut erreicht die systemische Therapie bei Patienten von fernmetastasierten/ inoperablen Rezidiven mit dem EXTREME-Protokoll ein 1- sowie 2-

Jahres-Überleben von 74,1%. Andere systemische Therapien (Non-EXTREME) schaffen ein 1-Jahres-Überleben von 64,9% und ein 2-Jahres-Überleben von 48,7%. Demgegenüber bestand eine 1- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36,3% bei der Entscheidung für best supportive care.

Das Mediane Überleben der EXTREME-Therapie liegt bei 27 Monaten, der Non-EXTREME-Patienten bei 15 Monaten, bei einer OP+Adj. bei 68 Monaten und bei BSC-therapierten Patienten bei 10 Monaten (95% CI= 0 – 22,92). Eine Signifikanz konnte gezeigt werden ($p= 0,006$) (Abbildung 17, Anhang 4).

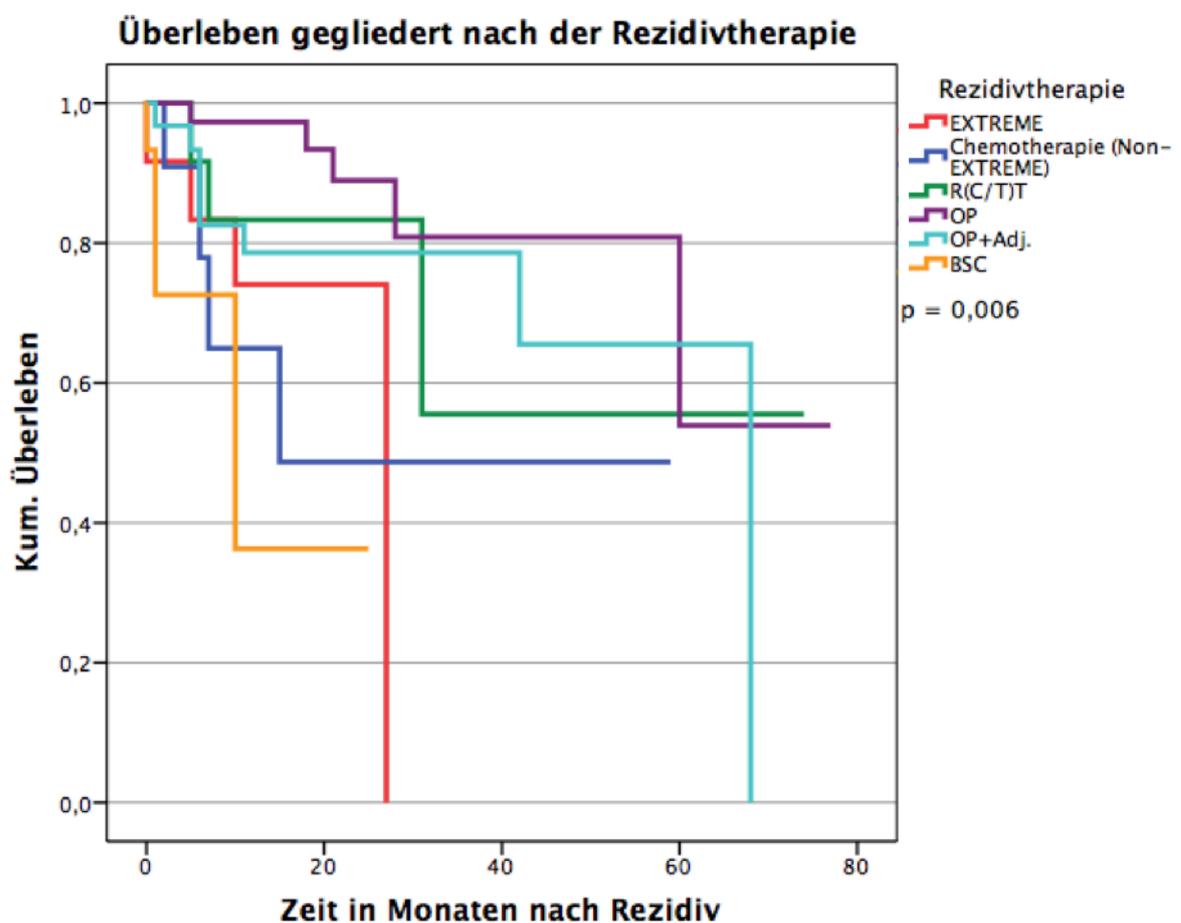


Abbildung 17: Überleben nach Rezidivdiagnose gegliedert nach der Rezidivtherapie

3.8 Überlebensdaten der Palliativtherapien

Die folgende Analyse zeigt das Überleben aller Patienten, welche mit palliativer Intention nach Diagnose einer fernmetastasierten oder inoperablen/ inkurablen Situation therapiert wurden.

Es wird zunächst eine Betrachtung aller palliativen Therapien und der first-line Standardtherapie, dem EXTREME Schema, beschrieben. Hier werden die TTF (time to treatment failure) und das Gesamtüberleben analysiert. Sollte ein Patient erst im späteren Verlauf seiner Therapie eine EXTREME-Chemotherapie erhalten haben, wurden diese Patienten als EXTREME-Patienten dokumentiert und die Zeit ab Beginn der EXTREME-Therapie erfasst.

Des Weiteren verglichen wir die Verläufe aller Patienten, welche, sobald sie in palliativer Intention systemisch therapiert wurden, entweder das EXTREME-Protokoll mit folgenden second-line-Protokollen oder aber eine andere palliative Chemotherapie (Non-EXTREME) erhielten.

3.8.1 Progressionsfreies Überleben palliative Therapien vs. EXTREME

Bezüglich der gemessenen Zeit bis zum nächsten Progress (TTF) zeigen die unterschiedlichen palliativen Therapieansätze keine großen Unterschiede. Zwar sind 66% der Patienten mit einer EXTREME-Therapie nach 6 Monaten progressfrei, jedoch auch 60% der palliativ-individuell therapierten Patienten. Nach 12 Monaten zeigen die anderen palliativen Therapien ein besseres progressfreies Überleben (andere Palliativtherapien: 29%; EXTREME: 20%).

Das mediane progressfreie Überleben der EXTREME-Patienten liegt bei 7,3 Monaten (95% CI= 4,42 – 10,24) und der anderen Palliativtherapien bei 6,96 (95% CI= 2,76 – 11,16). Es besteht keine Signifikanz ($p= 0,890$) (Abbildung 18, Anhang 5).

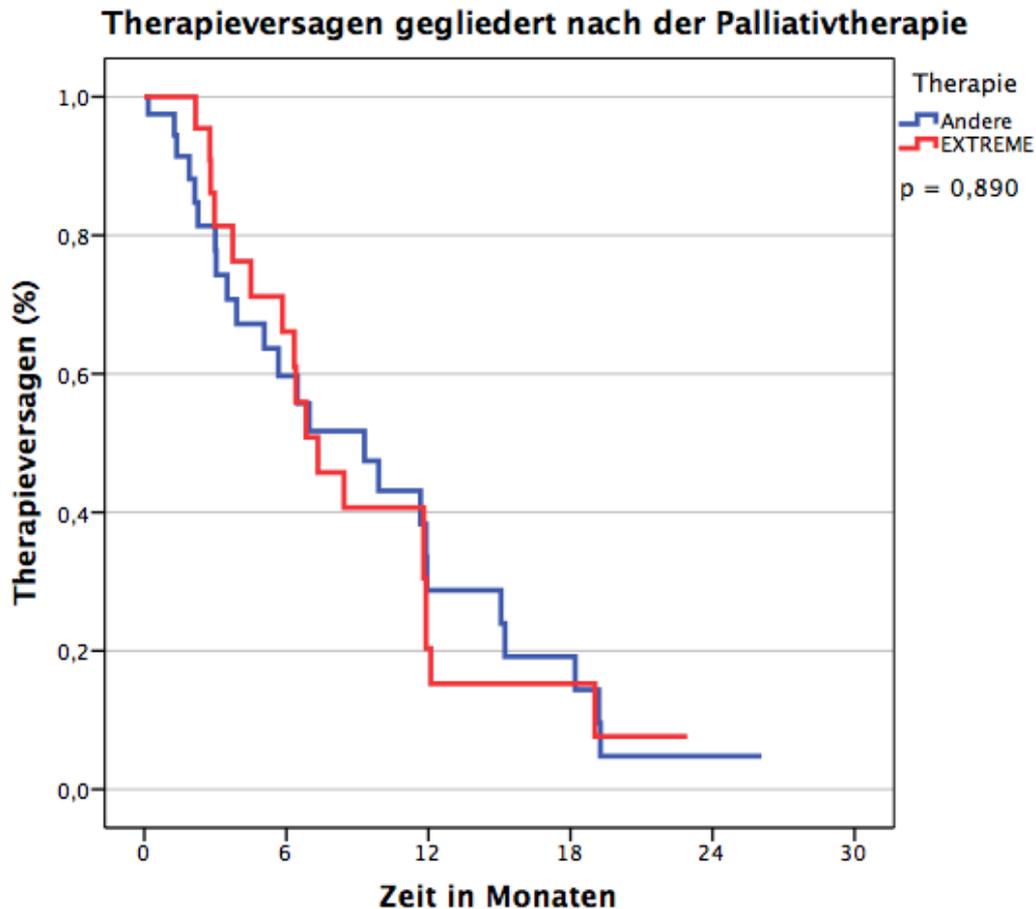


Abbildung 18: Therapieversagen (%) gegliedert nach der Palliativtherapie

3.8.2 Progressionsfreies Überleben palliative Chemotherapie vs. EXTREME

Bei der speziellen Unterscheidung der palliativen Therapien zwischen EXTREME-Chemotherapie sowie Non-EXTREME-Chemotherapie ist ersichtlich, dass bei den EXTREME-Patienten nach 12 Monaten ein Therapieversagen von 79,7% besteht, wobei die Non-EXTREME-Patienten mit 87,3% schlechter verlaufen.

Nach 24 Monaten kann bei dem EXTREME-Protokoll ein Therapieversagen von 92,4% dargestellt werden und bei den Non-EXTREME-Patienten ein 100%iges Therapieversagen. Die mediane TTF bei den EXTREME-Patienten beträgt 7,3 Monaten (95% CI= 4,42 – 10,24). Eine Signifikanz bzgl. der TTF bei EXTREME- und Non-EXTREME-Patienten konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,4$) (Abbildung 19, Anhang 6).

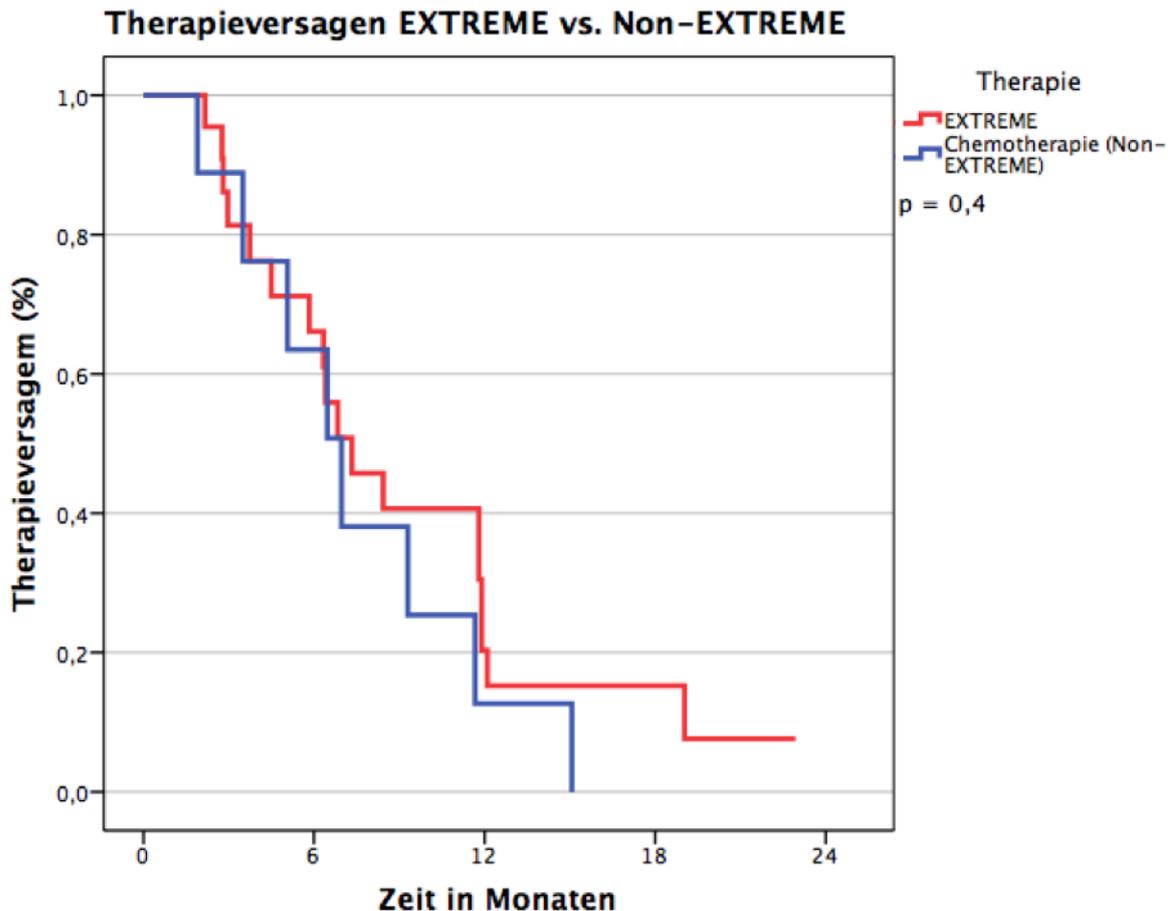


Abbildung 19: Therapieversagen (%) gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME

3.8.3 Gesamtüberleben (OS) palliative Therapien vs. EXTREME

Ergänzend zur vorherigen Analyse wird im folgenden Diagramm das unterschiedliche Gesamtüberleben in Hinsicht auf die palliative Therapie verglichen.

Hierbei erweist sich nach 6 Monaten ein Überlebensvorteil für individuell therapierte Patienten bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 90,4% (EXTREME: 84,9%). Nach 12 Monaten überwiegt das Überleben der EXTREME-Therapie mit 61,3% (andere Palliativtherapien: 58,4%). Im Gegensatz zur EXTREME-Therapie fallen die restlichen Therapieformen bis zum 20. Monat auf 43,8% ab.

Die EXTREME-Patienten zeigen ein medianes Überleben von 28,17 Monaten und die nicht-EXTREME-Patienten von 31,87 Monaten. Eine Signifikanz erwies sich nicht ($p = 0,786$) (Abbildung 20, Anhang 7).

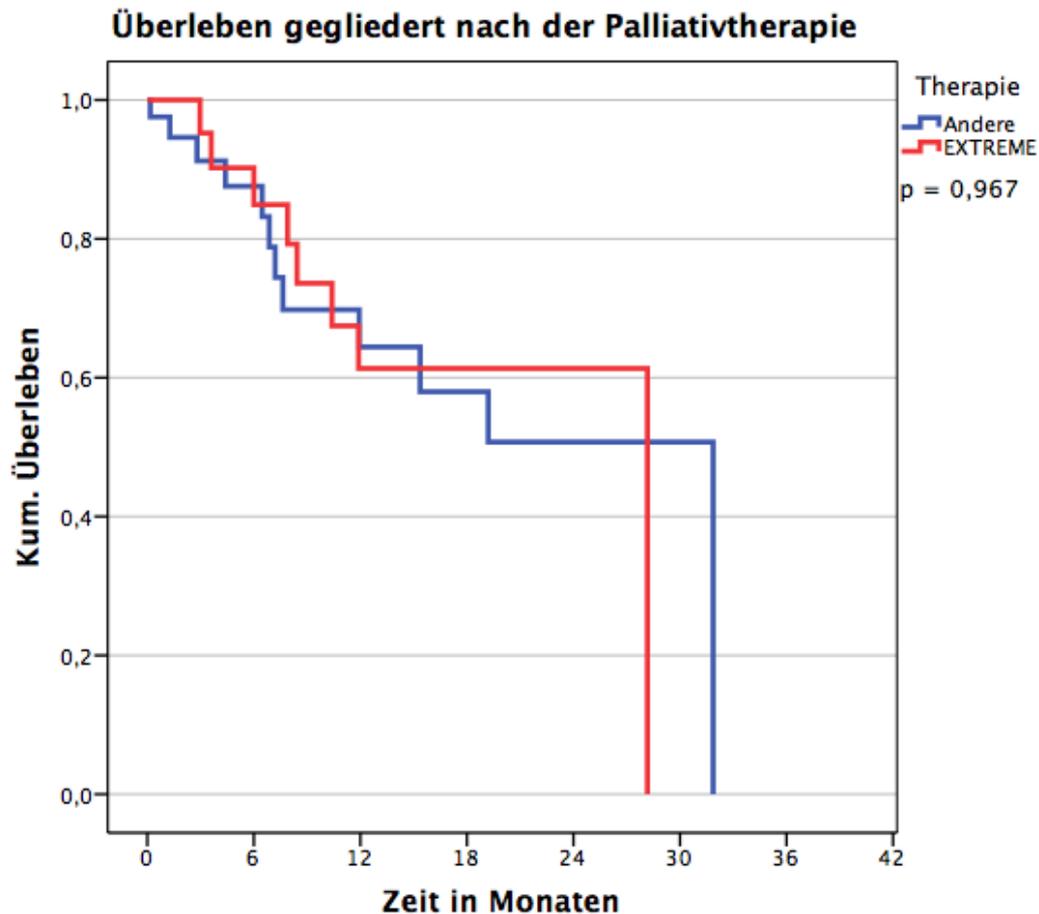


Abbildung 20: Überleben gegliedert nach der Palliativtherapie

3.8.4 Gesamtüberleben (OS) palliative Chemotherapie vs. EXTREME

Bei der Gegenüberstellung von EXTREME- und Non-EXTREME-Therapie zeigt sich ein fast identisches Überleben von ca. 61%, wobei nur die Non-EXTREME-Patienten sich bzgl. ihrer 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit verändern und auf 51,5% fallen. Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der EXTREME-Patienten ändert sich im Vergleich zur 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit nicht. Nach 28 Monaten ist ein Abfall auf 0% bei den EXTREME-Patienten zu beobachten und bei den Non-EXTREME-Patienten nach 32 Monaten. Eine Signifikanz liegt nicht vor ($p=0,777$) (Abbildung 21, Anhang 8).

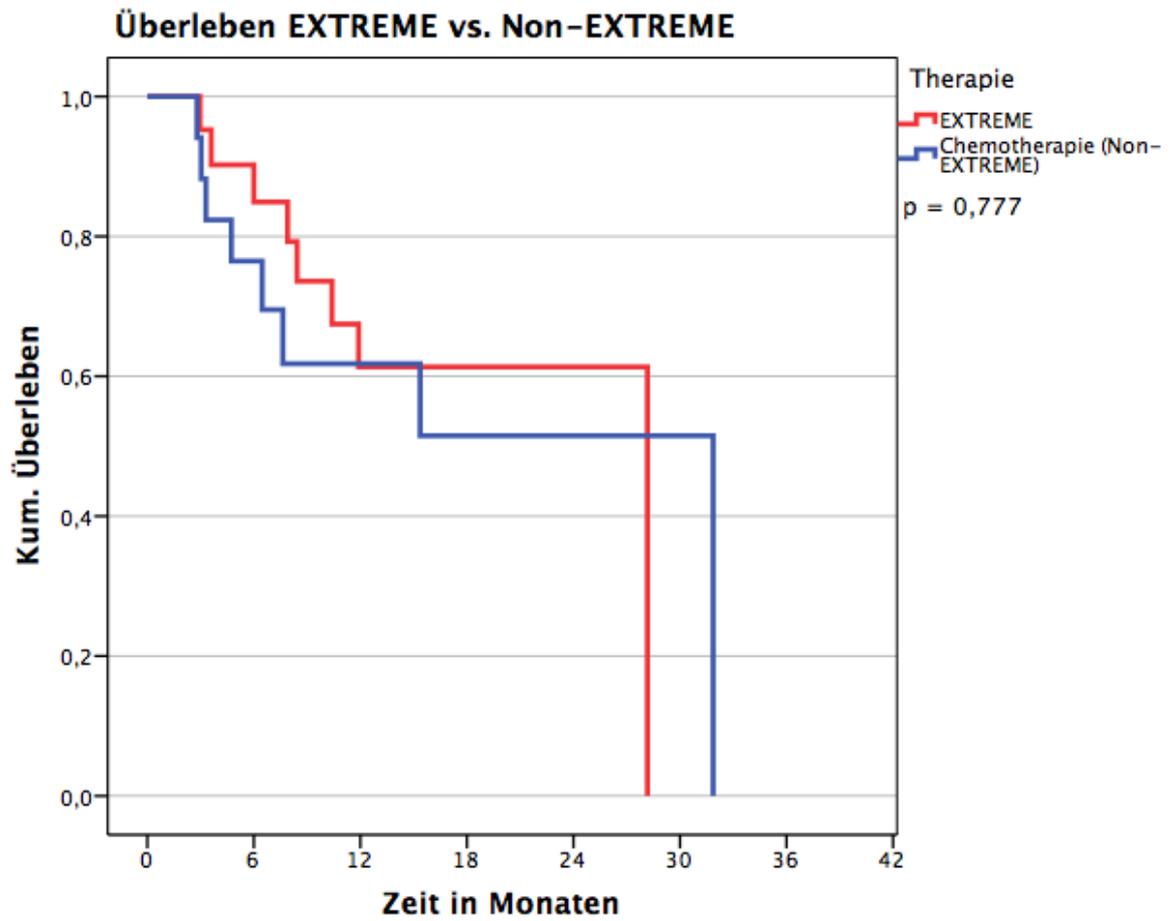


Abbildung 21: Überleben gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME

4 Diskussion

Trotz einer erwarteten Verbesserung der Prognose bzw. Sterbezahlen durch Forschung und neue Therapiemöglichkeiten zeigen die HNSCC eine nur gering bessere bzw. sogar z.T. verschlechterte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx hat sich diese in den Jahren von 1975 bis 2012 lediglich um 14 Prozentpunkte von 53% auf 67% gesteigert, wobei sich die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 5 Jahre zu versterben bei den Larynxkarzinomen sogar um 4 Prozentpunkte von 66% auf 62% (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit) erhöht hat.³

HNSCC-Patienten erliegen meist den direkten oder indirekten Folgen des Rezidivs. Es ist unstrittig, dass verbesserte Operations- und Bestrahlungstechniken die lokale Kontrolle der Tumore in den letzten Jahren verbessert haben. Regionäre Rezidive oder Fernmetastasen jedoch, die oft eher im späten Verlauf der Erkrankung auftreten, stellen den onkologisch tätigen Kopf-Hals-Chirurgen vor eine schwierige interdisziplinäre Herausforderung.

Die Lokalrezidive können oftmals noch mit kurativer Intention einer Chirurgie oder RCT durchgeführt werden und haben insgesamt noch eine adäquate Prognose. In einer Vielzahl der Fälle allerdings zeigt sich das Rezidiv bereits in einem fortgeschrittenen, inkurablen Stadium.

Diese Patientengruppe wird prinzipiell nach Leitlinie der EXTREME-Therapie durchgeführt oder in eine Studie inkludiert. Es liegen nur wenige Daten bezüglich der Rezidivtherapie und der Überlebensdaten dieser Patienten vor.

Bei einer Rezidivrate von 15% bis zu 50% machen diese Patienten einen hohen Anteil der onkologischen Patienten der Kopf-Hals-Onkologen aus.^{19,23-34}

Eine engmaschige Kontrolle gerade in den ersten 12 Monaten, in denen bis zu 50% aller Rezidive entstehen, und eine damit einhergehende Früherkennung des Rezidivgeschehens ist ein wichtiges Element in der Prävention und Therapie.^{31-33,38,43} Eine Studie von Schwartz GJ et al.¹⁹ stützt den Stellenwert dieser Präventivmaßnahme durch den Nachweis einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Rezidiventwicklung innerhalb der ersten 6 Monate im Vergleich zu einer Rezidiventstehung nach 6 Monaten. Korrelierend konnte die Studie von Liu SA et al.³² zeigen, dass ein längeres, tumorfreies Überleben generell mit einem besseren Überleben verknüpft ist. Dadurch erhält die Zeitspanne zwischen Therapie des Primärtumors und Auftreten des Rezidivs auch prognostische Bedeutung.

Die Rezidivverteilung unserer Patientenpopulation entspricht der Verteilung anderer Studien. Den größten Anteil stellen dabei die Lokalrezidive mit 44,5%, gefolgt von den lokoregionären Rezidiven mit 27,7%. Die Fernmetastasen liegen mit 26,3% jedoch nur geringfügig unter der Rate der lokoregionären Rezidive (Tabelle 10). In der Literaturobwertung treten am häufigsten Lokalrezidive auf (bis zu 68%). Die lokoregionären Rezidive werden in der Mehrheit der Studien als zweithäufigstes Ereignis beschrieben.^{19,25,30,43} Die starke Variabilität im Auftreten der Metastasen hat mehrere Gründe wie zum Beispiel das Geschlecht, Alter und Morbidität der Patienten sowie andere Risikofaktoren externer Art wie Strahlung, HPV, Rauchen, Alkohol und andere Substanzen, aber auch genetisch determinierte Faktoren.^{7,10,11,35,36}

Zum anderen ist die Definition eines Rezidivs abhängig von der zeitlichen und örtlichen Beschreibung. Manche Arbeiten bemessen das tumorfreie Intervall zwischen Primärtumorthherapie und Rezidiv mit einem Monat, während andere Arbeiten ein erneutes Auftreten des Tumors erst nach mehrmonatiger Tumorfreiheit nach Beendigung der Primärtherapie als Rezidiv bezeichnen. Somit können unter Umständen je nach Arbeit vermeintliche Rezidive als Zweitkarzinome definiert werden.

Weitere Einflussfaktoren sind die unterschiedlichen Primärlokalisationen und das UICC-Stadium. Eine Studie von Wong LY et al.¹⁶ bestätigt die Korrelation von locally-advanced Tumoren und einer erhöhten Anzahl an lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen. Auch andere Studien unterstreichen die Korrelation zwischen Metastasenbildung und primären Lymphknotenbefall. Ein positiver N-Status korreliert mit einem erhöhten Risiko eine fernmetastasierte Situation zu entwickeln. Hierbei gilt, je höher der N-Status ausfällt, desto höher die Wahrscheinlichkeit eine oder mehrere Fernmetastasen zu entwickeln.^{37,38,40}

Das Überleben der Patienten nach Rezidivdiagnose variiert hinsichtlich multipler Faktoren wie dem primären UICC-Stadium, der Primär- und Rezidivlokalisation sowie der Rezidivtherapie.

Einige Studien wie z.B. von Jin T et al.⁴, Agrawal A et al.⁴² sowie Alvi A et al.⁴⁰ erzielten ähnliche Ergebnisse bezüglich der Zusammenhänge des Primärtumors und dem Rezidivaufreten/ der Rezidivlokalisation.

Agrawal A et al. bewiesen, dass Rezidivpatienten mit einem vorherigen early-stage UICC-Stadium ein wesentlich besseres medianes Überleben mit 66,2 Monaten besitzen als Rezidive mit einem vorherigen locally-advanced UICC-Stadium (14,6 Monate). Die 5-Jahres-Überlebenschwahrscheinlichkeit fällt mit 58% gegenüber 14% eindeutig zu Gunsten der early-stage Stadien aus. Die Studie von Liu SA et al.³², bei der speziell

Mundhöhlenkarzinome untersucht wurden, zeigte, dass die Werte der 5-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit bei Rezidivpatienten mit einem primären UICC- Stadium von I-II mit 39,09% besser ausfallen im Gegensatz zu Patienten mit einem UICC-Stadium von III-IV (23,15%). Bei der Untersuchung der Rezidive/ Metastasen von primären Larynxkarzinomen durch Jin T et al. erwies sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der early-stage Primarien von 61,9% im Vergleich zu den locally-advanced Primarien mit nur 23,8%. Auch in dieser Arbeit hat sich bei den Larynxkarzinomen ein signifikanter Unterschied im Überleben bzgl. des UICC-Stadiums gezeigt. Die Werte untermauern die zuvor beschriebenen Studien. Das Überleben stellte sich hier in den UICC-Stadien I und II wesentlich besser dar als in III und IV.

Die Literatur bestätigt die Beobachtung, dass das Überleben mit der Rezidivlokalisierung korreliert. In der bereits erwähnten Studie von Wong LY et al. hatten lokal-rezidierte Patienten eine 35%ige 5-Jahres-Überlebenwahrscheinlichkeit bei einem medianen Überleben von 33 Monaten. Lokoregionäre Rezidive erreichten eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 0% sowie ein medianes Überleben von 8 Monaten. Die fernmetastasierten Patienten wiesen zwar eine wesentlich schlechtere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 17% auf, zeigten dennoch ein überraschend gutes medianes Überleben von 32 Monaten. Das hohe mediane Überleben der Fernmetastasen sowie die niedrige Überlebenswahrscheinlichkeit der lokoregionären Rezidive in der Studie von Wong LY et al. korreliert dabei nicht mit den Werten dieser Arbeit.

Eine Publikation von Williams RG⁴¹ unterstützt die zuvor erwähnten Ergebnisse. Es konnte ein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Rezidiven im Bereich der Mundhöhle entdeckt werden, bei denen von 10 Lokalrezidiv-Patienten nach 5 Jahren noch 3 Patienten lebten (30%) und von den 5 fernmetastasierten Patienten alle verstarben (0%).

Bei der Untersuchung von Rezidiven in Hinblick auf Larynxkarzinome konnten Li P et al. eine vorteilhaftere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Lokalrezidiven mit 61,8% im Vergleich zu den lokoregionären Rezidiven (52,1%) und den Fernmetastasen (0%) feststellen (Abbildung 1). Die Ergebnisse stimmen mit den Daten dieser Arbeit nahezu überein, in der die Lokalrezidive mit einem medianen Überleben von 68 Monaten weit über dem medianen Überleben der Fernmetastasen liegen (10,4 Monate).

Die hohe Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einem Lokalrezidiv erklärt sich durch deren lokale Begrenzung sowie geringe Tumormasse, die oftmals aufgrund der guten Abgrenzung und Erreichbarkeit komplett reseziert werden kann. Bei lokoregionären Rezidiven ergibt sich ein ähnlicher Ansatz, weil ein Lymphknotenbefall durch eine Neck-

Dissection und einer potentiell möglichen adjuvanten Therapie eventuell noch erfolgreich kurativ behandelt werden kann.

Den größten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat die Rezidivtherapie. Bei jedem Patienten sollte primär die Möglichkeit einer operativen Therapie überprüft werden.

Mehrere Studien ergeben eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 39-40% sowie ein medianes Überleben von 29-53 Monaten.^{16,33,46,47} Ausnahmen bestätigen sogar eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von bis zu 60%. Auch in dieser Arbeit liegen die Überlebenswerte der operativen Therapie (mit oder ohne Adjuvanz) (2-JÜ: 78,6% - 89%; 5-JÜ: 53,9%; Medianes Überleben: 68 Monate) weit über den Werten der anderen Therapieoptionen (Abbildung 17). Im direkten Vergleich der operativen Therapie mit den palliativen Therapien, konnten Rovira A. et al.⁸² einen klaren Überlebensvorteil der operativen Therapie aufweisen (3-JÜ: 54,8% (OP) vs. 11,4% (Palliativ)).

Bei vielen Patienten stellt die operative Therapie aber keine Option dar, was nicht zuletzt neben der Tumorgröße auch an der Morbidität der Patienten liegt.⁴⁵ In einer Metaanalyse von Gañán L et al.⁴⁴ wird dies verdeutlicht, indem von ca. 500 chirurgisch versorgten Patienten über 450 der Patienten einen Karnofsky-Index von >90% besaßen und lediglich knapp 50 Patienten einen Karnofsky-Index von <90%.

Neben der operativen Therapie steht die R(C)T als einzige kurative Alternative zur Verfügung. Die Auswertung vieler Studien unterstützt die guten Überlebenszahlen der R(C)T mit einem medianen Überleben von bis zu 12,5 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 14,6 - 28,4%. Zu beachten ist hierbei eine vorangegangene Radiatio, die eine Re-Radiatio aufgrund der erhöhten Toxizität und Radioresistenz der Zellen erschwert/ unmöglich macht. Stevens KR et al. und Choe KS et al. verglichen das Überleben von Patienten mit einer Re-Radiatio und stellten sowohl einen signifikanten Unterschied in der 2- als auch 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit fest im Vergleich zu nicht zuvor bestrahlten Patienten. Nichtsdestotrotz haben verschiedene Arbeiten herausgefunden, dass Patienten bezüglich des Überlebens neben einer hochdosis-Bestrahlung vor allem auch durch die Hinzugabe von Sensitizern in Form von Chemotherapeutika stark profitieren können.^{52,53,59-64,83-85}

Im Jahr 2016 haben Takiar V et al.⁵⁶ in einer retrospektiven Analyse zeigen können, dass durch eine Re-Radiatio von 70 Gy im Vergleich zu <70 Gy sowohl das progressionsfreie und allgemeine Überleben als auch die Tumorkontrolle signifikant gesteigert werden konnten. Insbesondere die Kombination aus Chirurgie und adjuvanter R(C)T konnte sich in diversen Studien bzgl. des progressionsfreien sowie allgemeinen Überlebens im Vergleich

zur alleinigen R(C)T durchsetzen. Einige Studien zeigen ein bis zu dreifach gesteigertes 5-JÜ im Vergleich zu einer isolierten R(C)T. Demnach sollte eine mögliche OP mit Adjuvanz der alleinigen R(C)T stets vorgezogen und interdisziplinär diskutiert werden.⁸⁶⁻⁸⁸

Auch in dieser Auswertung konnte die R(C)T eine sehr gute 2- sowie 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 83,3% bzw. 55,6% aufweisen (Abbildung 17).

Dennoch ist die Abwägung verschiedener Komorbiditäten in Hinsicht auf die Toxizitäten einer Re-Radiatio zu beachten. Neill et al.⁵⁵ beweisen, dass insbesondere das Alter einen wichtigen Einflussfaktor darstellt. Mit einem höheren Alter steigt die Toxizität. Auch demonstrierten sie in ihrer Studie eine 2-fach so hohe Toxizität einer RCT im Vergleich zu einer RT.

Die fehlende Möglichkeit der Operation (oder kurativen R(C)T) stellt die Indikation einer palliativ intendierten Therapie: Radiatio, Radiochemotherapie oder Chemotherapie (Non-EXTREME und EXTREME), wobei eine isolierte R(C)T selten durchgeführt wird.

Aufgrund der hohen Toxizität jedoch, insbesondere bei einer RCT, sollte immer ein multimodaler Therapieansatz angestrebt werden, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Eine palliative Therapie darf nicht voreilig eingeleitet werden, sondern muss interdisziplinär nach Abwägung aller diagnostischen und therapeutischen Optionen im Team geprüft und indiziert werden.

Ist sowohl eine OP/ RT oder R(C)T in jeglicher Form nicht (mehr) möglich, muss zwischen der EXTREME- sowie Non-EXTREME-Chemotherapie abgewogen werden. Die Studie von Vermorken JB et al. untersuchte den Überlebensvorteil durch die Zugabe von Cetuximab zu Cisplatin und 5-Floururacil und wies einen signifikanten Unterschied im medianen Überleben der Patienten nach. Ohne Cetuximab lag dieses bei 7,4 Monaten, während Vermorken et al. durch das EXTREME-Protokoll eine Steigerung des Überlebens auf 10,1 Monate nachweisen konnten bei einem verlängerten progressionsfreien Überleben um 70% von 3,3 auf 5,6 Monate.

In dieser Arbeit wurden alle palliativen Therapien sowie gesondert die individuellen Chemotherapie-Schemata mit dem EXTREME-Protokoll verglichen. Abbildung 18 lässt erkennen, dass im Vergleich zwischen allen palliativ behandelten Patienten die EXTREME-therapierten Probanden keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten besitzen, die mit einer anderen palliativen Therapie behandelt wurden. Außerdem verdeutlicht Abbildung 20, dass kein Unterschied in der progressfreien Überlebenszeit (Therapieversagen) besteht.

In Abbildung 19 sowie 21 wird zusätzlich das allgemeine und progressionsfreie Überleben zwischen Patienten analysiert, die eine Chemotherapie nach dem EXTREME-Schema oder

einem individuellen Schema erhalten haben, unter Aussparung jeglicher anderen palliativtherapeutischen Ansätze. Auch hier ist weder durch den Graphen, noch laut Signifikanz ein Unterschied zwischen den Therapien feststellbar.

Zwar ist ein direkter Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen und Patientenkollektive schwierig, dennoch konnte sich der Überlebensvorteil des EXTREME-Protokolls gegenüber anderen Chemotherapie-Schemata bzw. anderen palliativen Therapien in dieser Arbeit nicht hervorheben.

Auch wenn das EXTREME-Protokoll heute den Standard der Palliativtherapie der HNSCC-Rezidive in der first-line Therapie darstellt, kann dieses nicht eindeutig als beste Option bestätigt werden. Insbesondere die Patientenwahl der EXTREME-Studie lässt Zweifel aufkommen an einem universellen Einsatz der Triple-Therapie. Es wurden in der Studie von Vermorken Patienten gewählt, die gesundheitlich mindestens einen Karnofsky-Index von 70 besaßen und keine Komorbiditäten aufzeigten. Zudem wurden vermehrt septische Patienten (EXTREME= 9, Vergleichsgruppe= 1) vorgefunden, was für eine erhöhte Toxizität spricht. Péron J et al.⁸⁹ stellen in ihrer Studie die Wirksamkeit des EXTREME-Protokolls hinsichtlich des Überlebens und der Toxizität in Frage und kommen zu dem Ergebnis, dass eine Patientenorientierte und an Komorbiditäten angepasste Therapie im Vergleich zum EXTREME-Schema ein gleiches Überleben bei gleichzeitig geringfügiger Toxizität aufweist.

Auch Lynggard et al.⁹⁰ untersuchten retrospektiv im Universitätskrankenhaus Rigshospitalet, Kopenhagen, Dänemark, 64 Patienten mit einem Rezidiv im Kopf-Hals-Bereich. Die Patienten wurden im Rahmen des EXTREME-Protokolls behandelt. Das progressfreie Überleben mit 5,8 Monaten sowie das mediane Allgemeinüberleben mit 7,3 Monaten erwiesen sich somit im Gegensatz zu Chemotherapien ohne Cetuximab-Gabe als gleichwertig, jedoch bei gleichzeitig erhöhter Toxizität. Gibson MK et al.⁹¹ im Vergleich haben ein medianes Überleben von 8,1 Monaten nachweisen können mit der Kombination aus Cisplatin und 5-FU ohne die Zugabe von Cetuximab.

Aufgrund dieser Arbeit und der vielen verschiedenen und kontroversen Aussagen sowie Studienergebnissen ist es schwer zu sagen, dass ein Standard-Schema die richtige Wahl ist. Eher kristallisiert sich dadurch heraus, dass eine patientenadaptierte Therapie mit multimodalem Ansatz und Abwägung aller Komorbiditäten den erfolgversprechendsten Ansatz darstellt.

Guigay J et al. verfolgt in einer Studie zum sogenannten TPEx-Protokoll aus dem Jahr 2015 einen Alternativansatz zum momentanen EXTREME-Standard. Es besteht aus einer

Kombination von Cetuximab, Cisplatin und Docetaxel. Bei 54 Patienten wurde dabei ein medianes Überleben von 14 Monaten (EXTREME: 10,1 Monate) sowie ein progressionsfreies Überleben von 6,2 Monaten (EXTREME: 5,6 Monate) beobachtet, welche somit höher ausfallen als die Werte des EXTREME-Protokolls. An dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf läuft derzeit ebenfalls eine Studie zum TPEx-Protokoll.

Auch die Zugabe von Docetaxel zu Cisplatin und FU-5 konnte dem EXTREME-Protokoll-überlegende Überlebenswerte erzielen.⁷⁶

Insbesondere neue Ansätze wie die Immuntherapie, die unter anderem momentan in der Checkmate-Studie von Ferris RJ et al. untersucht wird, lassen durch stärkere Überlebensraten die Hoffnung einer baldigen Verbesserung der HNSCC-Rezidiv-Therapie hochleben wie z.B. durch den Antikörper Nivolumab als Monotherapie im Vergleich zu Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab. Andere Immuntherapeutische Studien wie die Keynote-Studie konnten zudem in frühen Phasen zeigen, dass die Kombination aus Immuntherapeutika und Chemotherapeutika Überlebensvorteile bei gleichzeitig weniger Toxizitäten besitzt. Vor allem die wesentlich geringfügigere Toxizität und somit verbesserte Lebensqualität der Patienten spielt bei den immuntherapeutischen Ansätzen neben den verbesserten Überlebensraten eine entscheidende Rolle. Weitere Studien müssen nun abgewartet werden, um die momentan vielversprechenden Therapien und Ansätze als ernstzunehmendes Gegenmodell zu bestätigen.

5 Zusammenfassung

Neben der lokalen Begrenzung eines Rezidivs selbst, geht auch ein niedriges, primäres UICC-Stadium (Stadium 1-2) mit einem besseren Überleben der rezidierten Patienten einher. Höhere UICC-Stadien (Stadium 3-4) sowie das Auftreten von lokoregionären Rezidiven und/ oder Fernmetastasen vermindern wiederum das Überleben der Patienten.

Die ausgewerteten Daten unterstreichen wegen des sehr guten Überlebens den Stellenwert der operativen Therapie, vor allem des Lokalrezidivs. Bedauerlicherweise ist diese jedoch nicht immer möglich aufgrund der Größe und resultierenden operativen Unerreichbarkeit oder Komorbiditäten bzw. des generellen gesundheitlichen Zustandes des Patienten.

Zudem veranschaulicht die Auswertung das nachhaltige Überleben von Patienten nach Rezidivtherapien in Form einer Radiatio oder RCT. Dennoch kommt für einen Großteil der Patienten eine Re-Radiatio infolge der hohen Toxizität sowie einer vermeintlich bestehenden Radioresistenz der Zellen nicht in Frage. Dahingegen beweisen Studien, dass durch die hochdosis-Radiatio und/ oder Sensitizer in Form von Chemotherapeutika die Problematik der Strahlenresistenz umgangen werden kann, wobei bei höheren Strahlendosen wiederum individuell abgewogen werden muss bzgl. der Toxizität.

Im Falle der palliativen Therapien stellt die EXTREME-Therapie zwar bis dato den Goldstandard dar, was allerdings kontrovers diskutiert wird, insbesondere aufgrund der stark erhöhten Toxizität. Es konnte weder im Vergleich zu den restlichen Palliativtherapien, noch zur Non-EXTREME-Chemotherapie ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Auch andere Studien zweifeln an der Überlegenheit des EXTREME-Konzeptes in Hinsicht auf das allgemeine und progressfreie Überleben sowie bestehende Toxizitäten.

Es zeigt sich, dass ein Standardschema nicht die beste Lösung darstellt, sondern, dass eine individuelle, patientenorientierte Therapie unter Hinzunahme aller erforderlichen Fachrichtungen eingeleitet werden sollte, auch um die Toxizitäten zu minimieren und die verbleibende Lebensqualität zu maximieren. Hierbei sollte zudem der gesundheitliche sowie mentale/ psychische Zustand des Patienten und dessen Krankengeschichte und Therapiewunsch beachtet werden. Diese Arbeit zeigt, dass die Rezidivchirurgie eine große Bedeutung am Therapieerfolg hat. Des Weiteren müssen im Falle einer palliativen Situation individuell eine Re-Radiatio, chirurgische Lösung der einzelnen Fernmetastase(n), eine RCT oder sogar BSC diskutiert werden. Die Empfehlung der EXTREME-Therapie als first-line Therapie lässt sich in unserem Patientengut nur bedingt nachvollziehen, da sich der ohnehin geringe Überlebensvorteil im Alltag nicht reproduzieren lässt.

6 Summary

HNSCC-recurrences with a primary high-grade UICC show a significantly reduced survival in comparison with low grade HNSCC. Furthermore, it can be stated, that, regarding the type of recurrence, local recurrences present a better survival than locoregional or metastatic failure.

Trough good survival rates, the evaluated data confirms the great significance of the surgical therapy (in particular) of the local recurrences. However, unfortunately surgery cannot be conducted in any case due to size and resulting unresectability or comorbidities respectively the general health status of the patient.

The analysis illustrates also the lasting survival of patients receiving a radiation therapy or radiochemotherapy. Nevertheless, in a lot of patients a reirradiation is not feasible because of the high toxicity and alleged existing radioresistances. However, several studies prove, that using highdose-reirradiation and/ or sensitizer (chemotherapeutics) bypasses the issue and achieves a good survival, whereby higher toxicities due to a higher dosed radiation must be considered and evaluated prior the therapy.

In the case of a palliative treatment, until today the EXTREME-chemotherapy represents the first choice of treatment, which is debated controversially. In particular, the strong side-effects and toxicities are an important disadvantage. The missing significance and the diagrams show no survival benefit of the EXTREME-therapy neither in comparison to the other palliative therapies nor in the direct comparison to the non-EXTREME-chemotherapy. Other studies arrive at the same conclusion, doubting the advantages regarding the general and progressionfree survival and underlining the increased toxicity.

In summary it can be said, therefore, that one standard therapy does not represent the best solution in terms of general survival, progressionfree survival, toxicities and life quality. Rather an individual, patient orientated therapy should be sought to minimize side-effects and maximize the quality of life. In addition, the physical and psychological condition of the patient as well as his medical history and his therapy wish need to be considered. Furthermore, this research has demonstrated the major roll of the surgical therapy of recurrences. In case of a palliative situation a reirradiation, radiochemotherapy, surgical solution of metastases or even BSC must be discussed with each patient creating an individual concept. The recommendation of the EXTREME-protocol as a first-line therapy cannot be supported by this analysis of the patients of the university hospital of Hamburg-Eppendorf. The benefit in the survival could not be reproduced in the everyday life.

Literaturverzeichnis

1.

Union for International Cancer Control.

Head and Neck Cancer. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines.

http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HeadNeck.pdf
letzter Zugriff am 07.03.2017.

2.

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization.

Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, letzter Zugriff am 07.03.2017.

3.

American Cancer Society.

Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.

<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>, letzter Zugriff am 04.06.2017.

4.

Jin T, Lin H, Lin HX, Cai XY, Wang HZ, Hu WH, Guo LB, Zhao JZ.

Treatment and prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma: a retrospective study. *Head Neck Oncol.* 2013 Feb 06;5(2):10.

5.

Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, Challacombe S, Ficarra G, Flaitz C, Zhou HM, Maeda H, Miller C, Jontell M.

Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72.

6.

Reddout N, Christensen T, Bunnell A, Jensen D, Johnson D, O'Malley S, Kingsley K.

High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infect Agent Cancer.* 2007; 2: 21.

7.

Chor JS, Vlantis AC, Chow TL, Fung SC, Ng FY, Lau CH, Chan AB, Ho LC, Kwong WH, Fung MN, Lam EW, Mak KL, Lam HC, Kok AS, Ho WC, Yeung AC, Chan PK.

The role of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: A case control study on a southern Chinese population. *J Med Virol.* 2016 May;88(5):877-87.

8.

Lajer CB, von Buchwald C.

The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS.* 2010 Jun;118(6-7): 510-

9.

9. Vermorken JB.

Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2005 16 (suppl. 2) ii258–ii264.

10.

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML.

Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217. Epub 2010 Jun 7.

11.

Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ.

Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol.* 2011 May; 22(5): 1071–1077.

12.

Brierley J.

The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal.* 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113.

13.

Wittekind CH und HJ Meyer.

TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Herausgegeben und übersetzt von Ch. Wittekind und H.-J. Meyer WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGA 2010, Weinheim ISBN: 978-3-527-32759-1.

14.

Stevenson MM, Division of Medical Oncology, Duke University Medical Center, Durham, NC.

Head and Neck Cancer Staging. <http://emedicine.medscape.com/article/2007181-overview>, letztes update: 2016 feb., letzter Zugriff am 07.03.2017.

15.

Canadian Cancer Society.

Stages for laryngeal cancer. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/laryngeal/staging/?region=ab>, letzter Zugriff am 14.03.2017.

16.

Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP.

Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck*. 2003 Nov;25(11):953-9.

17.

DeConti RC, Schoenfeld D.

A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. *Cancer*. 1981 Sep 1;48(5):1061-72.

18.

Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB.

Recurrence at the Primary Site in Head and Neck Cancer and the Significance of Neck Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):187-90.

19.

Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG.

Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2000 Jan;22(1):34-41.

20.

Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, Kies MS, Stenson KM, Rosen F, Mittal BB, Pelzer H, Fung BB, Witt ME, Wenig B, Portugal L, Weichselbaum RW, Vokes EE.

Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1179-86.

21.

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931.

Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1945-52.

22.

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R, Ang KK.

Final report of RTOG 9610, a multi institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2008 Mar;30(3):281-8.

23.

Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA.

Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1982 Jun;7(3):185-92.

24.

McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, Million RR.

Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck.* 1996 May-Jun;18(3):229-35.

25.

Kakria A, Rawat S, Bhutani R, Gupta G, Devnani B, Wahi IK, Ahlawat P.

Retrospective analysis of treatment outcomes following reirradiation in locoregionally recurrent head and neck cancer patients: A single institutional study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015 Jun;11(2):129-34.

26.

Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP.

Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2007 May;19(3):188-94.

27.

Viani L, Dammeijer P, Jones AS, Dalby JE, Stell PM.

Recurrence of oropharyngeal carcinoma after radiotherapy. *J Laryngol Otol.* 1991 Jan;105(1):24-8.

28.

Li P, Zhuang H, Mozley PD, Denittis A, Yeh D, Machtay M, Smith R, Alavi A.

Evaluation of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med.* 2001 Feb;26(2):131-5.

29.

Viani L, Stell PM, Dalby JE.

Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer.* 1991 Feb 1;67(3):577-84.

30.

Sharma P, Shah SV, Taneja C, Patel AM, Patel MD.

A Prospective Study of Prognostic Factors for Recurrence in Early Oral Tongue Cancer *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov; 7(11): 2559–2562.

31.

Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F.

The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):426-30.

32.

Liu SA, Wong YK, Lin JC, Poon CK, Tung KC, Tsai WC.

Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jan;136(1):112-8.

33.

Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD.

The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer.* 2013 Nov; 32(11): 614–618.

34.

Yuen AP, Ho CM, Wei WI, Lam LK.

Prognosis of recurrent laryngeal carcinoma after laryngectomy. *Head Neck.* 1995 Nov-Dec;17(6):526-30.

35.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, Laramore GE, Al-Sarraf M.

Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? *Head Neck*. 1998 Oct;20(7):588-94.

36.

Argiris A, Li Y, Forastiere A.

Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(10):2222-9.

37.

Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP.

Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg*. 1987 Oct;154(4):439-42.

38.

Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M Jr, Woolgar JA, Triantafyllou A, Mondin V, Paccagnella D, de Bree R, Shaha AR, Hartl DM, Ferlito A.

Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol*. 2012 Sep;48(9):775-9.

39.

Sullivan BP, Parks KA, Dean NR, Rosenthal EL, Carroll WR, Magnuson JS.

Utility of CT surveillance for primary site recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1547-50.

40.

Alvi A, Johnson JT.

Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck*. 1997 Sep;19(6):500-5.

41.

Williams RG.

Recurrent head and neck cancer: the results of treatment. *Br. J. Surg*. Vol. 61 (1974) 691-697.

42.

Agrawal A, Hammond TH, Young GS, Avon AL, Ozer E, Schuller DE.

Factors affecting long-term survival in patients with recurrent head and neck cancer may help define the role of post-treatment surveillance. *Laryngoscope*. 2009 Nov;119(11):2135-40.

43.

Li P, Hu W, Zhu Y, Liu J.

Treatment and predictive factors in patients with recurrent laryngeal carcinoma: A retrospective study. *Oncol Lett*. 2015 Nov; 10(5): 3145–3152.

44.

Gañán L, López M, García J, Esteller E, Quer M, León X.

Management of recurrent head and neck cancer: variables related to salvage surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Dec;273(12):4417-4424. Epub 2016 May 17.

45.

Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ.

Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck*. 1999 Oct;21(7):591-4.

46.

González-García R.

The role of salvage surgery in oral squamous cell carcinoma. *Plast Aesthet Res* 2016;3:189-96.

47.

Goodwin WJ Jr.

Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestivetract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.

48.

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Jul;128(7):751-8.

49.

Seethala RR.

Current State of Neck Dissection in the United States. *Head Neck Pathol.* 2009 Sep; 3(3):238-245.

50.

Kaschke O, Zakarneh A.

Neck dissection – ein wichtiges Behandlungskonzept. *HNO-Nachrichten* 2012; 42 (4).

51.

Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, Cohen EE, Seiwert TY, Stenson KM, Blair EA, Portugal L, Villaflor VM, Witt ME, Vokes EE, Salama JK.

Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer.* 2011 Oct 15;117(20):4671-8.

52.

Stevens KR Jr, Britsch A, Moss WT.

High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jul 1;29(4):687-98.

53.

Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE.

The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Feb;4(2):86-100.

54.

Ritter M, Teudt IU, Meyer JE, Schröder U, Kovács G, Wollenberg B.

Second-line treatment of recurrent HNSCC: tumor debulking in combination with high-dose-rate brachytherapy and a simultaneous cetuximab-paclitaxel protocol. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 6. Published online 2016 Jan 20. doi: 10.1186/s13014-016-0583-0.

55.

O'Neill CB, Baxi SS, Atoria CL, O'Neill JP, Henman MC², Sherman EJ, Lee NY, Pfister DG, Elkin EB.

Treatment-related toxicities in older adults with head and neck cancer: A population-based analysis. *Cancer.* 2015 Jun 15;121(12):2083-9. doi: 10.1002/cncr.29262. Epub 2015 Feb 27.

56.

Takiar V, Garden AS, Ma D, Morrison WH, Edson M, Zafereo ME, Gunn GB, Fuller CD, Beadle B, Frank SJ, William WN Jr, Kies M, El-Naggar AK, Weber R, Rosenthal DI, Phan J.

Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy: Outcomes and Analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jul 15;95(4):1117-31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.015. Epub 2016 Mar 19.

57.

David M. Brizel.

Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 8, No 4 (October), 1998;pp 237-246.

58.

Ohnleiter T, Truntzer P, Antoni D, Guihard S, Elgard AM, Noël G.

Prognostic factors for head and neck cancer reirradiation: A systematic review. *Cancer Radiother.* 2017 Jun;21(4):316-338. doi: 10.1016/j.canrad.2017.02.004. Epub 2017 May 27.

59.

Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE.

Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Annals of Oncology* 7: 913-918, 1996.

60.

Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, Terrell JE, Wolf GT, Eisbruch A.

Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun 1;50(2):377-85.

61.

Kao J, Garofalo MC, Milano MT, Chmura SJ, Citron JR, Haraf DJ.

Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2003 Feb;29(1):21-30.

62.

Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, Salter MM.

Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(5):1051-6.

63.

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R.

RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1299-304.

64.

Benchalal M, Bachaud JM, François P, Alzieu C, Giraud P, David JM, Daly-Schweitzer N.

Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. *Radiother Oncol.* 1995 Sep;36(3):203-10.

65.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R.

Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116-27.

66.

Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group.

Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8646-54.

67.

Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, Goodnough LT, Mortimer JE, Einhorn LH, Schacter L, Cherng N, Dalton T, Burroughs J, Rozenzweig Marcel.

A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):257-63.

68.

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, Von Hoff DD.

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 Aug;10(8):1245-51.

69.

Pinto HA, Jacobs C.

Chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991 Aug;5(4):667-86.

70.

Wright JC.

Update in Cancer Chemotherapy: Head and Neck Cancer, Part 2. *J Natl Med Assoc.* 1986 Nov; 78(11): 1041–1052.

71.

Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M.

A randomized trial of the combination of cis-platinum, oncovin and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1983 Aug 1;52(3):399-403.

72.

Siegmund-Schultze N.

Plattenepithelkarzinome in Lunge und Kopf-Hals-Bereich: Afatinib bessert Symptome deutlich. *Dtsch Arztebl* 2015; 112(1-2): A-40.

73.

Brunner K.

Die Bedeutung von Wachstumsfaktor-Rezeptortyrosinkinasen der EGFR-Familie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs. urn:nbn:de:bvb:355-epub-220035
2011.

74.

Baselga J.

The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab. Eur J Cancer. 2001 Sep;37
Suppl 4:S16-22.

75.

Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, Machiels JP, Zanetta S, Pointreau Y, Moal LBL, Henry S, Schilf A, Bourhis J.

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. Annals of Oncology 26: 1941–1947, 2015.

76.

Demirci NS, Aksoy S, Özdemir NY, Erdem GU, Ozelik M, Tanrikulu E, Eren T, Bozkaya Y, Sahin S, Başol F, Aslan SA, Zengin N, Güllü İ.

Modified docetaxel, cisplatin and fluorouracil therapy as the first-line treatment for patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer: a retrospective study. Curr Med Res Opin. 2017 Mar;33(3):401-407. doi: 10.1080/03007995.2016.1257984. Epub 2016 Dec 8.

77.

Keilholz U, Christoph Gauler T, Dietz A, Gruenwald V, Stoehlmacher-Williams J, Knipping S, Schroeder M, Guntinas-Lichius O, Frickhofen N, Lindemann HW, Fietkau R, Haxel B, Junghans C, Maschmeyer G, Zipfel M, Martus P, Knoedler MK.

Cetuximab (C), fluorouracil (F), and cisplatin (P) alone or with docetaxel (D) for recurrent/metastatic (RM) head and neck cancer (HNSCC): first analysis of AIO trial # 1108. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6018 Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 2014) 6018-6018.

78.

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML.

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8.

79.

Harrington K, Ferris RL, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Turner-Bowker DM, Morrissey L, Cocks K, Kiyota N, Gillison M, Guigay J.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress.

80.

Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, Heath K, McClanahan T, Lunceford J, Gause C, Cheng JD, Chow LQ.

Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):956-65. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3. Epub 2016 May 27.

81.

Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, Saba NF, Weiss J, Wirth L, Sukari A, Kang H, Gibson MK, Massarelli E, Powell S, Meister A, Shu X, Cheng JD, Haddad R.

Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2017 May 10;35(14):1542-1549. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1524. Epub 2017 Mar 22.

82.

Gandia D, Wibault P, Guillot T, Bensmaine A, Armand JP, Marandas P, Luboinski B, Cvitkovic E.

Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. *Head Neck.* 1993 Jan-Feb;15(1):8-15.

83.

Rovira A, Tornero J, Oliva M, Taberna M, Montal R, Nogues J, Farre A, Lares H, Navarro V, Mari A, Vinals JM, Lozano A, Mesia R, Manos M.

Salvage surgery after head and neck squamous cell carcinoma treated with bioradiotherapy. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):116-121. doi: 10.1002/hed.24549. Epub 2016 Jul 26.

84.

Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group.

Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21Suppl 5:v184-6.

85.

Wong SJ, Machtay M, Li Y.

Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol*. 2006 Jun 10;24(17):2653-8.

86.

Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Kies M, Glisson B, Weber R, Garden AS.

IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):399-409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.021. Epub 2008 Jun 14.

87.

Biagioli MC, Harvey M, Roman E, Raez LE, Wolfson AH, Mutyala S, Han HS, Markoe A.

Intensity modulates radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrence head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 15;69(4):1067-73.

88.

Lee N, Chan K, Bekelman JE, Zhung J, Mechalakos J, Narayana A, Wolden S, Venkatraman ES, Pfister D, Kraus D, Shah J, Zelefsky MJ.

Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1;68(3):731-40. Epub 2007 Mar 26.

89.

Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupart M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J.

An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. *BMC Cancer*. 2014 Jul 10;14:504. doi: 10.1186/1471-2407-14-504.

90.

Lynggaard CD, Therkildsen MH, Kristensen CA, Specht L.

The EXTREME regimen for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Treatment outcome in a single institution cohort. *Acta Oncol*. 2015 Jul;54(7):1071-5. doi: 10.3109/0284186X.2014.964308. Epub 2014 Oct 24.

91.

Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA.

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. doi: 10.1200/JCO.2500.01.057 *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 15 (May 2005) 3562-3567.

Anhang

Anhang 1: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit gegliedert nach der Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Mundhöhle	35,497	4,950	25,795	45,198
Oropharynx	55,401	5,075	45,454	65,348	68,000	,000	.	.
Hypopharynx	16,863	2,606	11,754	21,971
Larynx	52,665	5,905	41,092	64,239	60,000	16,197	28,254	91,746
Gesamt	52,470	3,879	44,867	60,073	68,000	14,203	40,162	95,838

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 2: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit gegliedert nach dem UICC-Stadium

UICC	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
I	62,219	4,972	52,474	71,963	68,000	.	.	.
II	39,167	5,319	28,743	49,591	42,000	22,295	,000	85,698
III	38,078	4,560	29,141	47,014
IV	35,520	4,237	27,217	43,824
Gesamt	52,253	3,890	44,628	59,877	68,000	14,207	40,155	95,845

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 3: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit gegliedert nach der Rezidivlokalisierung

Rezidivlokalisierung	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Lokalrezidiv	62,088	4,335	53,590	70,585	68,000	7,644	53,018	82,982
Lokoregionäres Rezidiv	38,584	4,641	29,487	47,681
Fernmetastasen	21,877	4,505	13,046	30,708	27,000	10,407	6,601	47,399
Gesamt	52,470	3,879	44,867	60,073	68,000	14,203	40,162	95,838

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 4: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit nach der Rezidivtherapie

Rezidivtherapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
EXTREME Chemotherapie (Non-EXTREME)	21,343	3,308	14,859	27,826	27,000	,000	.	.
R(C)T	33,039	9,409	14,597	51,481	15,000	.	.	.
OP	50,722	11,334	28,507	72,937
OP+Adj.	61,722	5,905	50,147	73,296
BSC	51,338	5,830	39,912	62,764	68,000	,000	.	.
Gesamt	12,911	4,491	4,109	21,714	10,000	6,592	,000	22,921
	52,440	3,880	44,835	60,046	68,000	14,203	40,162	95,838

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 5: Mittelwerte und Mediane für das Therapieversagen gegliedert nach der Palliativtherapie

Therapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Andere	9.192	1.388	6.471	11.913	6.967	2.143	2.767	11.167
EXTREME	9.237	1.345	6.601	11.873	7.333	1.486	4.421	10.246
Gesamt	9.214	1.006	7.242	11.185	6.967	1.272	4.473	9.460

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 6: Mittelwerte und Mediane für das Therapieversagen gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME

Therapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
EXTREME	9,237	1,345	6,601	11,873	7,333	1,486	4,421	10,246
Chemotherapie (Non-EXTREME)	7,580	1,515	4,611	10,550	6,967	1,288	4,441	9,492
Gesamt	8,675	1,035	6,647	10,703	6,967	,608	5,775	8,159

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 7: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit gegliedert nach der Palliativtherapie

Therapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Andere	20,739	2,658	15,530	25,948	31,867	,000	.	.
EXTREME	20,207	2,562	15,185	25,229	28,167	,000	.	.
Gesamt	20,763	1,949	16,943	24,583	28,167	9,498	9,550	46,783

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Anhang 8: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit gegliedert nach EXTREME und Non-EXTREME

Therapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
EXTREME	20,207	2,562	15,185	25,229	28,167	,000	.	.
Chemotherapie (Non-EXTREME)	19,847	3,629	12,735	26,960	31,867	,000	.	.
Gesamt	20,385	2,256	15,962	24,807	28,167	11,291	6,037	50,296

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Christopher Blüggel
Adresse: Erikastraße 136, 20251 Hamburg
Mobiltelefon: 0172 578 3272
E-Mail-Adresse: Christopher-Blueggel@Outlook.de
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Geburtsdaten: 15. Januar 1991 in Hamburg



Schulische Ausbildung/ Studium

15.10.2011 - aktuell: Beginn des Studiums der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
2007 – 2008: Proctor Academy, USA, NH (11. Klasse)
2001 – 2010: Gelehrtenschule des Johanneums in Hamburg, Abitur
1997 – 2001: Katholische Schule St. Antonius, Hamburg

Berufliche Erfahrungen

21.11.2016 – 12.03.2017: 1. PJ-Tertial in der HNO des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
06.07.2015 – 04.09.2015: Chirurgie-Famulatur, Osaka City University Hospital, Japan
01.06.2015 – 01.06.2015: Radiologie-Famulatur, Radiologischen Allianz Hamburg
11.07.2014 – 11.08.2014: Hausarzt-Famulatur, Hamburg
11.04.2011 – 29.07.2011: Vorsemester für Medizin und Naturwissenschaften, RBZ Köln
03.01.2011 – 12.04.2011: Rettungssanitäterausbildung, Hamburg
01.10.2010 – 31.12.2010: Pflegepraktikum in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Sprachkenntnisse

Englisch fließend in Wort und Schrift
(TOEFL 106 von 120 Punkten)
Großes Latein

Danksagung

Zu Beginn möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Adrian Münscher danken, der mir die großartige Möglichkeit eröffnet hat diese Arbeit zu schreiben. Außerdem gilt mein Dank dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKEs, wo ich stets willkommen war mit meinen offenen Fragen zur statistischen Auswertung meiner Arbeit.

Auch meiner Familie möchte ich danken, die mich in jeder Lage meines Lebens bis zu diesem Zeitpunkt unterstützt hat und immer unterstützen wird.

Besonderer Dank gilt meiner Mutter, die immer auf meiner Seite stand und steht und mit ihrer ruhigen Art mir die nötige Kraft und Zeit verschafft hat sowie meinem Vater, der mich mit Entschiedenheit und starker Persönlichkeit immer wieder auf den richtigen Weg gelenkt hat. Auch meinem Bruder möchte ich danken, der stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Eidesstattliche Erklärung

Vor- und Zuname: Christopher Blüggel
Geburtsdatum: 15.01.1991
Geburtsort: Hansestadt Hamburg, Deutschland

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

- dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt und verfasst habe, dass alle Hilfsmittel und sonstigen Hilfen angegeben und dass alle Stellen, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, kenntlich gemacht worden sind.
- dass die Dissertation in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung noch nicht zu einem früheren Zeitpunkt an der Universität Hamburg oder einer anderen in- oder ausländischen Hochschule als Dissertation eingereicht worden ist.
- dass ich mich einverstanden erkläre, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift

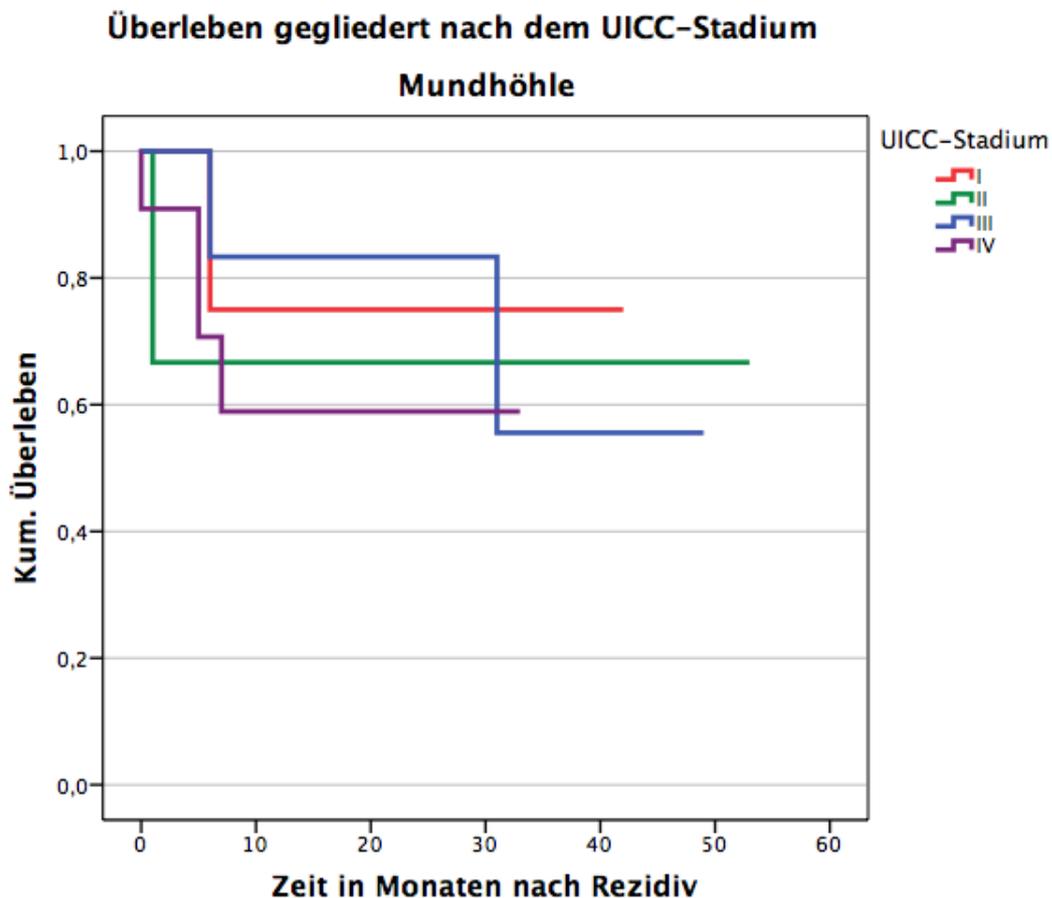
Ort, Datum

Erratum

Auf S. 21 fehlt bei den Dosierungen des EXTREME-Schemas, dass die Angaben pro m^2 Körperoberfläche dosiert werden. Die korrekten Angaben sind: $1000 \text{ mg}/m^2$, $400 \text{ mg}/m^2$ und $250 \text{ mg}/m^2$.

Zusätzlich befindet sich auf S. 21 ein Fehler in der Übertragung des medianen Überlebens bzgl. der Vermorken et al. Studie. Übertragen wurden 7,8 Monate, wobei der korrekte Wert 7,4 Monate beträgt.

Auf Seite 36 wurde irrtümlicherweise die gleiche Abbildung genutzt wie auf Seite 35. Die Zahlen und Analysen sind korrekt. Die nachfolgende Abbildung ersetzt somit Abbildung 10 auf S. 36.



Auf S. 37 sind die Worte „nach Rezidivdiagnose“ am Ende der Abbildungsbeschreibung redundant.

Alle oben genannten Fehler haben keinerlei Auswirkungen auf die Auswertung, Schlussfolgerungen oder Ergebnisse der Dissertation.