

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**DIE MANIFESTATION VON LOKALREZIDIVEN, FERNMETASTASEN UND
ZWEITTUMOREN UND IHR EINFLUSS AUF DAS ÜBERLEBEN
VON 600 PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN
DER KOPF-HALS-REGION
-EINE RETROSPEKTIVE MONOINSTITUTIONALE ANALYSE**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Bernadette Knott**

2009

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR STRAHLENTHERAPIE
PROF. DR. O. KÖLBL
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**DIE MANIFESTATION VON LOKALREZIDIVEN, FERNMETASTASEN UND
ZWEITTUMOREN UND IHR EINFLUSS AUF DAS ÜBERLEBEN
VON 600 PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN
DER KOPF-HALS-REGION
-EINE RETROSPEKTIVE MONOINSTITUTIONALE ANALYSE**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Bernadette Knott**

2009

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Barbara Dietl
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Kühnel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.2010

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	8
1. Historischer Abriss	8
2. Epidemiologie	9
3. Ätiologie	9
3.1 Exogenes Noxenprofil	10
3.2 Virusinfektionen.....	10
3.3 Andere Ursachen.....	10
4. Histopathologie der Kopf-Hals-Tumore	11
5. Tumorklassifikation nach dem TNM-System und Stadieneinteilung.....	11
6. Diagnostik	12
7. Therapiekonzepte.....	13
7.1 Operative Therapie.....	13
7.2 Strahlentherapie.....	15
7.3 Chemotherapie	15
8. Prognostische Einflussfaktoren	16
9. Fragestellung	17
II. PATIENTEN UND METHODEN.....	18
1. Patientenauswahl	18
2. Datenerfassung.....	18
3. Datenauswertung	20
4. Patientencharakteristika	21
4.1 Altersverteilung.....	21
4.2 Geschlechterverteilung.....	22
4.3 Noxenprofil	22
5. Tumorcharakteristika	23
5.1 Lokalisation des Primärtumors.....	23
5.2 Klassifikation nach dem TNM-System	23
5.3 Stadieneinteilung.....	26

5.4 Differenzierung	28
5.5 Lokalrezidive	29
5.6 Zweittumore	29
6. Therapeutisches Vorgehen	30
6.1 Therapiestrategie	30
6.2 Operatives Vorgehen	30
6.3 Strahlentherapie	32
6.4 Radiochemotherapie	34
III. ERGEBNISSE	37
1. Nachbeobachtung	37
2. Lokalrezidive	37
2.1 Zeitlicher Verlauf	37
2.2 Gesamtüberleben mit Lokalrezidiv	38
2.3 Lokalrezidiventstehung	39
2.3.1 Patientenassoziierte Parameter	39
2.3.1.1 Patientenalter	39
2.3.1.2 Geschlecht	39
2.3.1.3 Noxenprofil	39
2.3.2 Therapieassoziierte Faktoren	40
2.3.2.1 Primärtherapie	40
2.3.2.2 Bestrahlungsdosis	40
2.3.3 Tumorcharakteristika	41
2.3.3.1 Tumorlokalisierung	41
2.3.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System	42
2.3.3.3 Tumorstadium	42
2.3.4 Zusammenfassung der Rezidiventstehung	43
2.4 Rezidivfreies Intervall	44
2.4.1 Patientenspezifische Eigenschaften	44
2.4.1.1 Patientenalter	44
2.4.1.2 Geschlecht	44

2.4.1.3 Noxenprofil	44
2.4.2 Therapieassoziierte Faktoren	45
2.4.2.1 Primärtherapie.....	45
2.4.2.2 Bestrahlungsdosis	46
2.4.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	46
2.4.3.1 Tumorlokalisierung.....	46
2.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	47
2.4.3.3 Tumorstadium	48
2.4.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall	49
2.5 Überleben mit Lokalrezidiv	51
2.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften	51
2.5.1.1 Patientenalter	51
2.5.1.2 Geschlecht.....	52
2.5.1.3 Noxenprofil	52
2.5.2 Therapieassoziierte Faktoren	53
2.5.2.1 Primärtherapie.....	53
2.5.2.2 Bestrahlungsdosis	53
2.5.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	54
2.5.3.1 Tumorlokalisierung.....	54
2.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	54
2.5.3.3 Tumorstadium	55
2.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Lokalrezidiv	56
3. Metastasierung	58
3.1 Zeitlicher Verlauf.....	58
3.2 Lokalisation und Verteilungsmuster.....	60
3.3 Gesamtüberleben mit Metastasen	61
3.4 Metastasierungsmuster	61
3.4.1 Patientencharakteristika	61
3.4.1.1 Patientenalter	61

3.4.1.2 Geschlecht.....	62
3.4.1.3 Noxenprofil.....	62
3.4.2 Therapieassoziierte Faktoren	63
3.4.2.1 Primärtherapie.....	63
3.4.2.2 Bestrahlungsdosis	63
3.4.3 Tumorcharakteristika	64
3.4.3.1 Tumorlokalisierung.....	64
3.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	64
3.4.3.3 Tumorstadium	65
3.4.3.4 Lokalrezidiv	65
3.4.3.5 Zweittumor.....	66
3.4.4 Zusammenfassung des Metastasierungsmusters.....	67
3.5 Metastasenfreies Intervall	69
3.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften	69
3.5.1.1 Patientenalter	69
3.5.1.2 Geschlecht.....	69
3.5.1.3 Noxenprofil.....	70
3.5.2 Therapieassoziierte Faktoren	70
3.5.2.1 Primärtherapie.....	70
3.5.2.2 Bestrahlungsdosis	71
3.5.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	72
3.5.3.1 Tumorlokalisierung.....	72
3.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	73
3.5.3.3 Tumorstadium	74
3.5.3.4 Lokalrezidiv	74
3.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Intervall.....	75
3.6 Überleben mit Fernmetastasen.....	77
3.6.1 Patientenspezifische Eigenschaften	77
3.6.1.1 Patientenalter	77
3.6.1.2 Geschlecht.....	77

3.6.1.3 Noxenprofil	77
3.6.2 Therapieassoziierte Faktoren	78
3.6.2.1 Primärtherapie.....	78
3.6.2.2 Bestrahlungsdosis	79
3.6.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	79
3.6.3.1 Tumorlokalisierung.....	79
3.6.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	80
3.6.3.3 Tumorstadium	81
3.6.3.4 Lokalrezidiv	81
3.6.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Fernmetastasen.....	82
4. Zweitkarzinome	84
4.1 Zeitliches Auftreten	84
4.2 Lokalisation	84
4.3 Überleben der Patienten mit Zweitkarzinomen.....	85
4.4 Zweitkarzinomentstehung.....	85
4.4.1 Patientencharakteristika	85
4.4.1.1 Patientenalter	85
4.4.1.2 Geschlecht.....	85
4.4.1.3 Noxenprofil.....	86
4.4.2 Therapieassoziierte Faktoren	86
4.4.2.1 Primärtherapie.....	86
4.4.2.2 Bestrahlungsdosis	87
4.4.3 Tumorcharakteristika	88
4.4.3.1 Tumorlokalisierung.....	88
4.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	89
4.4.3.3 Tumorstadium	90
4.4.4 Zusammenfassung der Zweittumorentstehung	91
4.5 Zweittumorfrees Intervall.....	92
4.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften	92
4.5.1.1 Patientenalter	92

4.5.1.2 Geschlecht.....	92
4.5.1.3 Noxenprofil.....	93
4.5.2 Therapieassoziierte Faktoren	93
4.5.2.1 Primärtherapie.....	93
4.5.2.2 Bestrahlungsdosis	94
4.5.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	94
4.5.3.1 Tumorlokalisierung des Primärtumors.....	94
4.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	95
4.5.3.3 Tumorstadium	96
4.5.3.4 Tumorlokalisierung des Zweittumors	96
4.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das zweittumorfremde Intervall	97
4.6 Überleben mit Zweittumor	99
4.6.1 Patientenspezifische Eigenschaften	99
4.6.1.1 Patientenalter	99
4.6.1.2 Geschlecht.....	99
4.6.1.3 Noxenprofil.....	100
4.6.2 Therapieassoziierte Faktoren	100
4.6.2.1 Primärtherapie.....	100
4.6.2.2 Bestrahlungsdosis	101
4.6.3 Tumorassoziierte Aspekte.....	101
4.6.3.1 Tumorlokalisierung.....	101
4.6.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	101
4.6.3.3 Tumorstadium	103
4.6.3.4 Tumorlokalisierung des Zweittumors	103
4.6.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Zweittumor.....	104
5. Gesamtüberleben aller Patienten	106
5.1 Zeitlicher Verlauf.....	106
5.2 Patientenspezifische Eigenschaften.....	107
5.2.1 Patientenalter	107

5.2.2 Geschlecht.....	107
5.2.3 Noxenprofil.....	108
5.3 Therapieassoziierte Faktoren	108
5.3.1 Primärtherapie.....	108
5.3.2 Bestrahlungsdosis	109
5.4 Tumorassoziierte Faktoren.....	109
5.4.1 Tumorlokalisierung.....	109
5.4.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System.....	110
5.4.3 Tumorstadium.....	111
5.4.4 Fernmetastasen.....	111
5.4.5 Lokalrezidiv	112
5.4.6 Zweittumor.....	112
5.5 Zusammenfassung potentieller Faktoren auf das Gesamtüberleben.....	113
6. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse unter Berücksichtigung der Therapie.....	115
6.1 Primäre Radiochemotherapie versus primäre Radiatio	115
6.2 Adjuvante Radiochemotherapie versus adjuvante Radiatio	116
IV. DISKUSSION	119
V. ZUSAMMENFASSUNG	132
VI. LITERATURVERZEICHNIS	135
VII. ANHANG.....	143
1. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	143
2. Einteilung der Halslymphknoten	146
3. Tabellenverzeichnis	147
4. Abbildungsverzeichnis.....	150
5. Abkürzungsverzeichnis	151
6. Danksagung	152
7. Lebenslauf.....	153

I. Einleitung

1. Historischer Abriss

Erstmals wurden Tumore im Kopf-Hals-Bereich im alten Ägypten und Griechenland erwähnt [33,44]. Neben Darstellungen kutaner Malignome bei Hippokrates (460 v.Chr.-370 v.Chr.) finden sich Berichte über Lippen- und Mundhöhlenkarzinome bei Celsus (25 v.Chr.-50 n.Chr.) bzw. Galen (129 n.Chr.-216 n.Chr.) [33].

Da das Mittelalter (5./6.Jhd.-15./16.Jhd.) aus religiösen Gründen eine Auseinandersetzung mit medizinischen Themen untersagte, erbrachte erst die Renaissance (14.-16.Jhd.) wieder Fortschritte in diesem Gebiet.

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten hatte lange Zeit medizinische und soziale Priorität, so dass die Pathogenese von Tumorerkrankungen erst gegen Ende des 18.Jahrhunderts wissenschaftlich thematisiert wurde [33].

Abgesehen vom zunehmenden histopathologischen Verständnis wurden im 19.Jahrhundert durch Fortschritte in Diagnostik und Anästhesie die Voraussetzungen für große operative Eingriffe gelegt. So führte Philibert Roux 1839 die erste Hemiglossektomie und Theodore Billroth 1873 die erste Laryngektomie durch [44]. Die von George Crile 1906 beschriebenen Ausführungen zur Neck Dissection bilden heute noch die Grundlage für chirurgische Interventionen in dieser Region [33].

Röntgens X-Strahlen sowie die von den Curies entdeckte natürliche Radioaktivität begründeten zu Beginn des 20. Jhd. die Anfänge der Strahlentherapie mit ersten klinischen Anwendungen bei Kopf-Hals-Tumoren [44].

Die in den 50er Jahren des 20.Jahrhunderts aufkommende Chemotherapie maligner Erkrankungen etablierte sich dann rasch zur dritten Säule der onkologischen Therapie.

2. Epidemiologie

Bösartige Neubildungen nehmen nach den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems den zweiten Platz in der Mortalitätsstatistik ein [83].

So verstarben im Jahre 2002 weltweit 6,7 Millionen Menschen an einer Krebserkrankung; nach Schätzungen der American Cancer Society ist bis zum Jahre 2020 mit einem Anstieg auf rund 10,1 Millionen zu rechnen [3].

Derzeit stellen Malignome der Kopf-Hals-Region in internationalen Statistiken die fünfhäufigste Tumorentität mit erheblicher geographischer Variabilität dar [76]: In Europa und den USA machen sie mit rund 5% einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz der Tumorerkrankungen aus, während sie in Südindien die erste Position in der Häufigkeitsverteilung aller Malignome einnehmen [73].

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahre 2002 rund 13650 Menschen an einem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich, entsprechend einer Inzidenz von 3,2%. Dabei sind erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede feststellbar: Während Malignome der Mundhöhle, des Pharynx bzw. des Larynx 4,9% der Krebsneuerkrankungen bei Männern ausmachen, sind es bei Frauen lediglich 1,5% [10].

In der Mortalitätsstatistik dominieren bei beiden Geschlechtern bronchiale-, kolorektale- und geschlechtsspezifische Tumore wie Prostata- bzw. Mammakarzinome, Malignome der Kopf-Hals-Region verursachen nur 3% der 2002 an Tumorerkrankungen Verstorbenen [10].

Gegenwärtig beträgt bei Männern das mittlere Erkrankungsalter für Malignome der Mundhöhle und des Rachens 61 Jahren, bei Frauen 70 Jahre, für Larynxkarzinome geschlechtsunabhängig 64 Jahre.

3. Ätiologie

Die Ätiologie von Kopf-Hals-Tumoren ist multifaktoriell, was sich letztlich auch in der geographischen Variabilität widerspiegelt. Neben den Hauptrisikofaktoren Nikotin- und Alkoholkonsum werden ursächlich Virusinfektionen, das Ernährungsverhalten, berufliche Schadstoffexpositionen, sowie eine genetische Prädisposition diskutiert.

3.1 Exogenes Noxenprofil

Über 95% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches weisen eine positive Nikotin- und Alkoholanamnese auf [79].

Dabei beinhaltet dieses Noxenprofil per se, unabhängig von weiteren potentiellen Einflussfaktoren, ein erhöhtes Krebsrisiko [15], mit einer multiplikativen Risikoerhöhung bei kombiniertem Konsum [92,93]. Weiter wird für einige Personengruppen mit berufsbedingter Schadstoffexposition ein gesteigertes Krebsrisiko diskutiert. Insbesondere Larynxkarzinome werden mit einer erhöhten Asbestbelastung assoziiert [10].

3.2 Virusinfektionen

Ätiologisch konnte bei verschiedenen Tumorerkrankungen ein Zusammenhang mit Infektionen und chronischen Entzündungen nachgewiesen werden. So werden Infektionen mit onkogenen Viren ursächlich in der Pathogenese von Kopf-Hals-Tumoren diskutiert, wie das Epstein-Barr-Virus beim Nasopharynxkarzinom, sowie das Humane Papilloma Virus und Herpes Simplex Virus Typ I beim Oropharynxkarzinom [7,36,69].

3.3 Andere Ursachen

Darüber hinaus beeinflusst die Ernährung möglicherweise die Tumorentstehung. Nahrungsmittel mit hohem Anteil an Carotinoiden, Retinoiden, sowie Vitamin C und E wird eine tumorprotektive Funktion attestiert, während der Konsum gegrillter Nahrungsmittel die Tumorgenese möglicherweise fördert [7]. Eine weitere Rolle spielen mangelnde Mundhygiene [61], sowie UV-Exposition bei Lippenkarzinom [88].

Die geographische Variabilität lässt zudem den Rückschluss auf Umweltfaktoren und eine mögliche genetische Prädisposition zu [73].

Ein hormoneller Einfluss aufgrund der Prädisposition des männlichen Geschlechts wird vermutet, konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden [7].

4. Histopathologie der Kopf-Hals-Tumore

Aufgrund disseminierter Schleimhautschädigungen sind im oberen Aerodigestivtrakt multiple Primärtumore im Sinne einer Feldkanzerisierung möglich mit konsekutiver Manifestation synchroner bzw. metachroner Zweittumore.

Die Mehrheit der Kopf-Hals-Tumore entspricht histologisch einem PEC [73].

Dabei reichen die präkanzerösen Vorstufen von Leukoplakien, Hyperkeratosen, verschiedenen dysplastischen Vorstufen und Carcinomata in situ bis zu den manifesten Karzinomen [73]. Histologisch erfolgt eine weitere Graduierung in gut, mäßig und schlecht differenzierte Tumore (G1=gut differenziertes bösartiges Gewebe, G2=mäßig differenziertes bösartiges Gewebe, G3=schlecht differenziertes bösartiges Gewebe) mit praktischer Relevanz für Therapie und Prognose. Diesbezüglich spielt auch die Resektionskantensituation (R0=Entfernung im Gesunden, R1=mikroskopischer Resttumor, R2=makroskopischer Resttumor) eine wesentliche Rolle.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich können sich primär durch eine zervikale Lymphadenopathie manifestieren. Differentialdiagnostisch kommen neben Tumoren im HNO-Bereich auch Lymphome in Betracht, so dass eine histologische Befundsicherung unerlässlich ist.

Bei unauffälligen klinischen Befunden kann eine positive Histologie Hinweise auf den Primarius geben. Trotzdem misslingt in ca. 2-3% der Kopf-Hals-Tumore die topographische Identifikation des Primärtumors (CUP=Cancer of unknown primary).

Schilddrüsen- bzw. Speicheldrüsenkarzinome unterscheiden sich histopathologisch von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches und müssen daher separat beurteilt werden.

5. Tumorklassifikation nach dem TNM-System und Stadieneinteilung

Von der UICC (Union International Contre le Cancer) wurde zur einheitlichen Klassifikation maligner Neubildungen ein System entwickelt, das neben Tumorgröße (T), Lymphknotenstatus (N) eine mögliche Fernmetastasierung (M) berücksichtigt. Aus der daraus resultierenden Stadieneinteilung lassen sich Therapieoptionen sowie prognostische Parameter ableiten.

Die in vorliegender Arbeit verwendete TNM-Klassifikation (siehe Anhang) basiert auf der 6.Auflage aus dem Jahr 2002 [91].

6. Diagnostik

Klinisch manifestieren sich Kopf-Hals-Tumore mit Globusgefühl, Dysphagie/Odynophagie und Heiserkeit bis zu schwerwiegenden Spätsymptomen, wie starken Schmerzen durch Knochen- und Nerveninfiltration, sowie Tumorkachexie. Die unspezifische Symptomatik, sowie die soziographisch- und lebensstilbedingte Selbstwahrnehmung sind häufig die Ursache für eine späte Erstdiagnose in meist fortgeschrittenem Stadium [12].

Ergeben sich aus der Anamnese sowie der HNO-ärztlichen Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Spiegelung Hinweise auf einen malignen Tumor, ist eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Diese beinhaltet zur Abklärung der lokalen Ausdehnung eine fiberoptisch-endoskopische Untersuchung sowie eine Probeexzision zur Histologiegewinnung [73].

Zum Ausschluss potentieller Zweitumore erfolgt eine Erweiterung der endoskopischen Untersuchung auf den gesamten oberen Aerodigestivtrakt (Panendoskopie).

Eine zervikale Sonographie ermöglicht die Abklärung des N-Status bezüglich Größe, Anzahl und Lokalisation potentiell befallener LK.

Neben der orientierenden Sonographie sind Schnittbildverfahren wie Computer- oder Kernspintomographien als Basisuntersuchung in der lokalen Malignomdiagnostik etabliert, da sie eine Morphometrie der lokalen Tumorausdehnung ermöglichen [73]. Während die Computertomographie eine Abgrenzung zu den ossären Strukturen erzielt, ermöglicht die MRT eine verbesserte Weichteildiagnostik. Die bildgebenden Verfahren spielen zudem in der Tumornachsorge eine große Rolle.

Neben der lokalen ist auch die Abklärung der systemischen Tumorausdehnung relevant. Derzeit existieren keine einheitlichen Leitlinien bezüglich des Fernmetastasenstagings. Die Abklärung beschränkt sich in den gängigen Empfehlungen auf eine Thoraxübersicht. [14,28,40,71]. Eine Skelettszintigraphie zur Abklärung ossärer Metastasen sowie einer Abdomensonographie zur Sicherung hepatischer Filiae wird lediglich bei richtung-

weisender klinischer Symptomatik empfohlen [57], wobei auch die aktuell laufenden Studien kein intensiviertes Staging fordern.

Wird im Rahmen der Therapieplanung eine Bestrahlung angestrebt, soll vor Behandlungsbeginn eine Zahnsanierung erfolgen.

Abhängig vom Ernährungszustand des Patienten ist die elektive Anlage einer Ernährungssonde durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) sinnvoll.

7. Therapiekonzepte

Bei der Behandlung von Karzinomen im HNO-Bereich kommen alle onkologischen Therapiemodalitäten - Operation, Strahlen- und/oder Chemotherapie - zum Einsatz. Die Wahl bzw. Kombination der Therapiemodalitäten hängt dabei von der Tumorerkrankung selbst, sowie patientenspezifischen Parametern ab.

7.1 Operative Therapie

Prinzipiell stellt die operative Therapie als lokoregionäres Verfahren die effektivste Maßnahme zur Kontrolle des Primärtumors dar. Anzustreben ist dabei eine in-sano-Resektion des Tumors. Gilt ein Tumor aufgrund seiner Lokalisation mit Infiltration der HWS, einer Plexusbeteiligung sowie einer Gefäßinvasion als inoperabel, stellen Strahlen- und/oder Chemotherapie therapeutische Alternativen dar [39].

Kleine Malignome im Kopf-Hals-Bereich (T1-2, N0-1) sind durch eine komplette operative Entfernung sehr gut beherrschbar, wobei die Resultate mit denen nach alleiniger primärer Radio(chemo)therapie vergleichbar sind [16,20,73]. Die Wahl der Therapiemodalität hängt dabei von tumorfunktionellen und kosmetischen Aspekten sowie vom Allgemeinzustand des Patienten und dessen Therapiewunsch ab.

Tumore in fortgeschrittenen Stadien (T3-4, N2-3) werden üblicherweise kombiniert behandelt, wobei der genaue Therapieablauf auf einem individuell interdisziplinären Therapiekonzept basiert [73,76,86].

Neben dem Primärtumor erfolgt zudem eine operative Entfernung potentiell befallener LK im Rahmen einer Neck Dissection entsprechend der von Robbins et al. beschriebenen Levelteilung der Halslymphknoten [72].

Das Ausmaß der Halslymphknotenentfernung hängt dabei von Ausdehnung und Lokalisation des Primärtumors ab [63].

Finden sich bei Erstdiagnose keine auffälligen Lymphknoten (N0-Status), so kann unter Berücksichtigung des Primärtumors und dessen typischem Metastasierungsmusters eine elektive selektive Neck Dissection erwogen werden [58,63]. Dies empfiehlt sich vor allem bei Tumoren mit hohem Lymphknotenmetastasenrisiko, wie Zungen-, Zungengrund-, Mundboden-, Hypopharynxkarzinom und Karzinomen des supraglottischen Larynx mit einer häufigen Konvertierung von cN0 nach pN+ [58].

Bei cN+ sowie Lymphknotenrezidiven ist eine aggressivere Behandlung durch eine radikale oder modifizierter radikale ND anzustreben [63].

Die Entscheidung hinsichtlich einer uni- oder bilateral ND hängt dabei von einer Mittellinienüberschreitung des Tumors sowie dem Risiko einer kontralateralen Metastasierung ab [63].

Tabelle 1: Klassifikation der Neck Dissection (modifiziert nach [58,63])

Bezeichnung der Neck Dissection (ND)	Definition
Radikale Neck Dissection	Entfernung der Lymphknotengruppen Level I-V, Resektion der V.jugularis interna, des M.sternocleidomastoideus und des N.accessorius
Modifizierte radikale Neck Dissection	Entfernung aller Lymphknotengruppen Level I-V unter Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen
Selektive Neck Dissection	Resektion von mindestens zwei aber weniger als fünf Lymphknotengruppen, Erhalt von mindestens einer nicht-lymphatischen Struktur
Erweiterte radikale Neck Dissection	Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z. B. intraparotideale Lymphknoten) oder nicht-lymphatischer Strukturen (z. B. Gl.parotis, Schilddrüse)

7.2 Strahlentherapie

Eine alleinige RT von Kopf-Hals-Tumoren kommt bei kleinen Karzinomen (T1-2, N0-1) in Betracht, eine adjuvante RT nach operativer Entfernung lokal fortgeschrittener Tumore (T3-4, N2-3) [16,20,46,86].

Bei inoperablen Malignomen im Stadium IVB ist eine Intensivierung der Behandlung erforderlich. Dabei hat sich tumorbiologisch eine hyperfraktioniert, akzelerierte RT gegenüber einer konventionellen RT als effektiver erwiesen [20,48]. Die Kombination erlaubt eine höhere GHD bei Reduktion der ED (Hyperfraktionierung) und Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit (Akzelerierung), eine Modifikation stellt das Konzept des integrierten Boosts dar.

Eine weitere Therapieintensivierung ermöglicht die simultane CHT [39,88].

Postoperativ verfolgt die RT die Reduktion der Lokalrezidivrate. Die Indikation besteht bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadium III und IV), ≥ 2 befallenen LK, einer knappen in sano Resektion bzw. bei einer vorliegenden R1-Situation, einem LK-Befall mit Kapseldurchbruch, Weichteilinfiltration, einer subglottischen Tumordinvasion >5 mm sowie einer Nerveninvasion [39]. Das Zielvolumen inkludiert neben der ehemaligen Primärtumorregion auch das Gebiet des Lymphabflusses. Die GHD hängt dabei von tumorassoziierten Parametern sowie dem histologisch gesicherten Resektionsstatus ab. Auch in der adjuvanten Situation kann eine kombinierte RCT bei Vorliegen von Risikofaktoren erfolgen.

Die Behandlung lokoregionärer Rezidive ist primärtherapieabhängig [94]. So besteht für nicht-vorbestrahlte Patienten die Therapieoption der RT, während bei vorbestrahlten Patienten eine Reirradiatio nur bedingt möglich ist.

7.3 Chemotherapie

Grundsätzlich sind Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region chemotherapie-sensibel [39]. Die CHT ist v.a. in der palliativen Situation etabliert und steht bei metastasierten Malignomen sowie bei lokoregionärem Rezidiv nach primär operativen und strahlentherapeutischen Maßnahmen als Therapieoption zur Verfügung [39].

In der Primärtherapie hatte die kombinierte RCT gegenüber der alleinigen RT einen positiven Effekt auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben [39]. Dabei war die simultane der sequentiellen Applikation aufgrund der lokalen Wirkungsintensivierung der Kombinationstherapie überlegen [39,48]. Diese resultiert in einer verbesserten regionalen Tumorkontrolle, einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens und Erhöhung des Gesamtüberlebens um 8% [68]. Als meist verwendete Chemotherapeutika gelten dabei platinhaltige Substanzen wie Cisplatin/Carboplatin, 5-Fluorouracil (5 FU) und Mitomycin C.

Auch in der adjuvanten Situation konnte aufgrund der intensivierten lokalen Wirkung der simultanen RCT das tumorfreie Überleben verbessert werden [39,90].

Da diese Therapie mit einer erhöhten Akuttoxizität einhergeht, ist eine suffiziente Supportivbetreuung erforderlich.

8. Prognostische Einflussfaktoren

Das 5-Jahresüberleben mit einem HNO-Tumor reicht von über 90% bei Lippenkarzinom bis zu 20-30% bei Pharynxkarzinom [10] und hängt neben tumorspezifischen Parametern vom Patienten selbst und seinen Komorbiditäten ab.

Neben der Tumorausdehnung nach der TNM-Klassifikation festgelegten Tumoreigenschaften spielen darüber hinaus auch die Art des Malignoms sowie dessen histologische und molekularbiologische Eigenschaften eine wichtige Rolle.

Zudem beeinflussen das therapeutische Vorgehen und der Behandlungserfolg mit einer angestrebten lokoregionären Tumorkontrolle die Prognose des Patienten. Zusätzlich muss bei Tumorpatienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine hohe Rate synchroner bzw. metachroner Zweittumoren berücksichtigt werden.

Obwohl primär malignomassoziierte Faktoren das Überleben beeinflussen, gehen auch individuelle patientenspezifische Parameter, wie etwa Alter, Geschlecht, persönliches Noxenprofil und eventuell vorhandene Komorbiditäten in die Prognose mit ein.

9. Fragestellung

HNO-Tumore weisen bei Erstdiagnose meist fortgeschrittene Tumorstadien auf, so dass ihre Prognose trotz der Therapieintensivierung der letzten Jahre schlecht ist.

Anhand eines monoinstitutionalen universitären Patientenkollektivs sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen vorwiegend deskriptiv untersucht werden:

Wie war das **Überleben des Gesamtkollektivs**?

Welche tumor- und therapieassoziierten Parameter (Alter, Geschlecht, Noxenprofil, Primärtherapie, Bestrahlungsdosis, Tumorlokalisierung, T- bzw. N-Status und Stadium nach AJCC) beeinflussten das Gesamtüberleben?

Wann und wie häufig traten **Rezidive** auf, welche tumor- und therapieassoziierten Parameter (Alter, Geschlecht, Noxenprofil, Primärtherapie, Bestrahlungsdosis, Tumorlokalisierung, T- bzw. N-Status und Stadium nach AJCC) beeinflussten die Rezidivhäufigkeit, wie war das Überleben mit einem Rezidiv?

Wann und wie häufig traten **Metastasen** auf, welche tumor- und therapieassoziierten Parameter (Alter, Geschlecht, Noxenprofil, Primärtherapie, Bestrahlungsdosis, Tumorlokalisierung, T- bzw. N-Status und Stadium nach AJCC) beeinflussten die Metastaseninzidenz, wie war das Überleben mit Metastasen?

Wann und wie oft traten **Zweittumore** auf, welche tumor- und therapieassoziierten Parameter (Alter, Geschlecht, Noxenprofil, Primärtherapie, Bestrahlungsdosis, Tumorlokalisierung, T- bzw. N-Status und Stadium nach AJCC) beeinflussten die Zweittumorrate und Zweittumorart, wie war das Überleben mit Zweittumoren?

Inwieweit beeinflussten Rezidive, Metastasen und Zweittumore interaktiv das Gesamtüberleben?

II. Patienten und Methoden

1. Patientenauswahl

Das untersuchte Krankenkollektiv bestand aus 600 Patienten mit histologisch gesichertem PEC im Kopf-Hals-Bereich, die nach vorheriger Aufklärung und schriftlicher Einwilligung im Zeitraum zwischen März 1993 und Juli 2005 in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg behandelt wurden.

Informationen zu Diagnose, Therapie und Krankheitsverlauf wurden dabei den Krankenakten der Klinik für Strahlentherapie entnommen.

Mit Hilfe von Informationen aus dem Tumorzentrum Regensburg e.V. wurden die gesammelten Daten bezüglich Fernmetastasierung, Rezidiv- und Zweittumorentstehung sowie Versterben der Patienten ergänzt.

Ende der Datenerfassung war am **1.12.2006**.

2. Datenerfassung

Die Erhebung patientenspezifischer Parameter umfasste Daten zu Alter, Geschlecht sowie einer möglichen Noxenexposition bei Primärtumordiagnose.

Für die weitere statistische Analyse wurden die Patienten zwei Altersgruppen zugeteilt (Gruppe I: Alter ≤ 60 Jahre; Gruppe II: Alter > 60 Jahre).

Die Einteilung hinsichtlich der Noxenexposition gegenüber Nikotin und Alkohol beruht auf anamnestischen Angaben der Patienten. Auf eine weitere Analyse bezüglich des Ausmaßes des Noxenkonsums wurde bei unzureichender Datenverfügbarkeit verzichtet.

Bei der Erfassung therapeutischer Maßnahmen erfolgte eine Unterscheidung zwischen primärer RT bzw. RCT, postoperativer Strahlentherapie bzw. RCT.

Die im Rahmen der Strahlentherapie applizierte Gesamtherddosis wurde bei einem Grenzwert von 65 Gy dichotomiert (Gruppe I: GHD < 65 Gy; Gruppe II: GHD ≥ 65 Gy).

Die Informationen bezüglich tumorspezifischer Charakteristika beruhen auf der 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC aus dem Jahr 2002 sowie der 6. aktualisierten Fassung des AJCC Cancer Staging Manual. Vor dem Jahr 2002 diagnostizierte Karzinome wurden an die jeweiligen derzeit aktuellen Einteilungen an-

gepasst. Die Klassifikation hinsichtlich Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung spiegelt den nach Abschluss der Staginguntersuchungen festgelegten Status wider. Schilddrüsen- und Speicheldrüsenkarzinome wurden nicht in die Betrachtung miteinbezogen.

Als Zeitpunkt der Tumorerstdiagnose wurde das Datum der histologischen Sicherung des Malignoms definiert.

Im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgte routinemäßig eine Panendoskopie mit histologischer Sicherung des Malignoms, eine Ultraschalluntersuchung der Kopf-Hals-Region sowie eine CT bzw. MRT zur Beurteilung des Lymphknotenstatus.

Das systemische Tumorstaging bestand üblicherweise aus einer Thoraxübersicht, bei auffälligem Befund aus einer ergänzenden CT-Thorax sowie bei pathologischen Laborparametern aus einer Sonographie bzw. CT-Abdomen. Eine Knochenszintigraphie wurde symptomadaptiert durchgeführt.

Nach Ausschluss von Fernmetastasen sowie funktionellen Kontraindikationen erfolgte eine lokale Therapie (OP und/oder RCT), um in kurativer Intention eine supraklavikuläre Tumorkontrolle zu erzielen.

Im Stadium I und II wurde üblicherweise ein monomodales Vorgehen (OP oder RT) gewählt, während im Stadium III-IV eine OP + RT bzw. RCT im Rahmen einer multimodalen Therapie zur Anwendung kam.

Die Radiatio wurde perkutan an einem Linearbeschleuniger durchgeführt. Nach Anfertigung einer individuellen Bestrahlungsmaske sowie Durchführung einer Planungs-CT in Maske erfolgte die individuelle Zielvolumendefinition und anschließende physikalische Planung. In das Zielvolumen eingeschlossen war der Primärbefund sowie das lokoregionäre LAG entsprechend den Empfehlungen von C.C.Wang [87].

Die Radiatio erfolgte in Gegenfeldtechnik unter Verwendung von Photonen der Energie 6 MV in ED von 2,0 bzw. 2,5 oder 1,8 Gy 5x wöchentlich, bzw. 4x wöchentlich bei 2,5 Gy ED. Nach Erreichen von 36-39,6 Gy wurden die dorsalen Anteile des regionären LAG zur Schonung des Myelons mit Elektronen aufgesättigt.

In der postoperativ adjuvanten Situation wurde je nach Ausmaß des LK-Befalls und der Resektionskantensituation eine Dosis von 60-66,6 Gy in konventioneller Fraktionierung angestrebt. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wurden ab dem Jahr 2000 Patienten mit Kapseldurchbruch (bei N+), mehr als 3 positiven LKs und G3 zusätzlich mit einer platinhaltigen CHT therapiert.

In der primären Situation erfolgte eine hyperfraktionierte RT mit 2x 1,8 bzw. 2x 1,6 Gy und einer GHD von 69-72 Gy unter simultaner Gabe einer platin-, bzw. 5 FU-haltigen CHT bei funktioneller Chemofähigkeit in Split-Course-Technik.

Für weitere Analysen hinsichtlich des metastasen-, rezidiv- und zweittumorfreen Intervalls wurde jeweils der Zeitpunkt der Erstdiagnose von Fernmetastasen, eines Lokalrezidives sowie des Zweittumors bestimmt.

Als Endpunkt für das Überleben mit Metastasen, Lokalrezidiv bzw. Zweittumor galt das Versterben der Patienten.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde der Zeitraum von Tumorerdtdiagnose bis zum 1.12.2006 betrachtet.

3. Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm MedCalc® Version 9.3.0.0.

Die Verteilungsmuster der verschiedenen Parameter wurden deskriptiv dargestellt. Für eine Assoziationsanalyse zwischen Verteilungshäufigkeit und untersuchtem Merkmal kam der χ^2 -Test zur Anwendung.

Mithilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenszeitwahrscheinlichkeiten bestimmt und mit dem Log-rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0,05$ galten als signifikant.

4. Patientencharakteristika

4.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten lag bei Tumorerstdiagnose bei 56,7 Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, der älteste 89 Jahre.

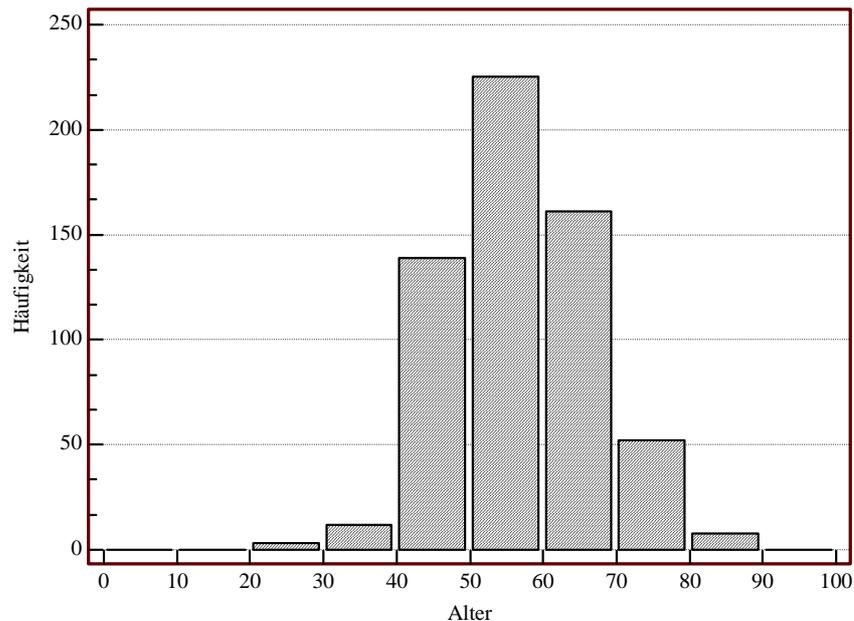


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

Die Altersgruppe der unter 60-Jährigen stellte dabei mit 395 Patienten (65,8%) nahezu zwei Drittel des Patientenkollektivs dar, die über 60-Jährigen mit 205 Patienten 34,2% . Bei den Patientinnen zeigte sich mit jeweils 21/600 Patienten (3,5%) eine gleichmäßige Altersgruppenverteilung, bei den Patienten die Altersgruppe unter 60 Jahren mit 374/600 Patienten (62,3%) dominierte (n=184/600; 30,7%).

Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Patientengruppe

	Alter ≤60		Alter >60		n=600	[%] n=600
	n=395	[%] n=395	n=205	[%] n=205		
Männlich	374	94,7	184	89,8	558	93,0
Weiblich	21	5,3	21	10,2	42	7,0

4.2 Geschlechterverteilung

Die Patientengruppe bestand zu 93,0% (n=558/600) aus Männern und zu 7,0% (n=42/600) aus Frauen.

4.3 Noxenprofil

Eine Anamnese zum Alkoholkonsum war bei 575/600 Patienten (95,8%) eruierbar. Dabei gaben 67,5% (n=405/600) der Patienten einen Alkoholgenuß an, 28,3% (n=170/600) dagegen nicht.

Als weiterer Risikofaktor wurde der Zigarettenkonsum eingeschätzt. Dabei ließ sich bei 571/600 Patienten (95,2%) eine Dokumentation diesbezüglich ermitteln. Insgesamt zeigte sich bei 71,2% (n=427/600) eine positive Nikotinanamnese, während 24,0% (n=144/600) der Patienten einen Tabakgenuss verneinten.

Tabelle 3: Noxenexposition gegenüber Alkohol

	Anzahl n	[%] n=600
Alkoholkonsum positiv	405	67,5
Alkoholkonsum negativ	170	28,3
Alkoholkonsum nicht ermittelbar	25	4,2

Tabelle 4: Noxenexposition gegenüber Nikotin

	Anzahl n	[%] n=600
Nikotinkonsum positiv	427	71,2
Nikotinkonsum negativ	144	24,0
Nikotinkonsum nicht ermittelbar	29	4,8

5. Tumorcharakteristika

5.1 Lokalisation des Primärtumors

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigte sich die in Tabelle 5 dargestellte Häufigkeitsverteilung hinsichtlich der Tumorlokalisation.

Bei den insgesamt 600 Patienten stellte der Hypopharynx mit 30,7% (n=184/600) die bevorzugte Tumorlokalisation dar. Am zweithäufigsten waren Oropharynxkarzinome mit 27,3% (n=164/600) vertreten. Larynxkarzinome bildeten mit 19,8% (n=119/600) die dritthäufigste Tumorentität.

Den kleinsten Anteil machten mit 2,2% (n=13/600) CUP-Syndrome aus.

Tabelle 5: Tumorlokalisation bei Erstdiagnose

Tumorlokalisation	Anzahl n	[%] n=600
Nasopharynx (NP)	17	2,8
Oropharynx (OP)	164	27,3
Hypopharynx (HP)	184	30,7
Mundhöhle (MH)	87	14,5
Larynx (LA)	119	19,8
CUP	13	2,2
NNH	16	2,7

5.2 Klassifikation nach dem TNM-System

Bei Tumorerstdiagnose wiesen 42,5% der Patienten (n=255/600) ein weit fortgeschrittenes T4-Stadium mit Infiltration von Nachbarstrukturen auf. 24,8% der Patienten (n=149/600) hatten ein T3-Stadium. Die Anzahl der T2-Stadien beschränkte sich auf 22,0% (n=132/600); lediglich 8,5% (n=51/600) konnte ein T1-Stadium zugewiesen werden. Bei 2,2% (n=13/600) der Patienten war keine eindeutige Zuordnung zu einem T-Stadium möglich.

30 Patienten der insgesamt 51 Patienten mit einem diagnostizierten T1-Stadium (8,5%) hatten ein Malignom im Bereich des Oropharynx bzw. der Mundhöhle (je 15/600 Patienten; je 2,5%).

Ein T2-Stadium wurde mit 7,7% (n=46/600) am häufigsten bei Tumoren im Oropharynx diagnostiziert.

In den Tumorstadien T3 bzw. T4 stellte der Hypopharynx die bevorzugte Tumorklassifikation dar (45/600 Patienten (7,5%) im T3-Stadium bzw. 101/600 Patienten (16,8%) mit T4-Status).

Tabelle 6: Tumorlokalisation und T-Stadium

	T1		T2		T3		T4		TX	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]
	n=600		n=600		n=600		n=600		n=600	
NP	1	0,2	3	0,5	2	0,3	10	1,7	1	0,2
OP	15	2,5	46	7,7	41	6,8	62	10,3	--	--
HP	10	1,7	27	4,5	45	7,5	101	16,8	1	0,2
MH	15	2,5	27	4,5	18	3,0	27	4,5	--	--
LA	9	1,5	24	4,0	40	6,7	46	7,7	--	--
CUP	1	0,2	--	--	1	0,2	--	--	11	1,8
NNH	--	--	5	0,8	2	0,3	9	1,5	--	--
	51	8,5	132	22,0	149	24,8	255	42,5	13	2,2

Bezüglich des Lymphknotenstatus wiesen 54,3% (n=326/600) der Patienten bei Erst-diagnose ein N2-Stadium auf; bei 26,2% (n=157/600) konnte ein N0-Status festgelegt werden. 12,3% (n=74/600) wurden als N1-Status klassifiziert, wohingegen ein N3-Status bei 6,7% (n=40/600) beschrieben wurde. Bei 0,5% (n=3/600) der Patienten konnte diagnostisch keine eindeutige Aussage hinsichtlich des Lymphknotenstatus getroffen werden.

Ein N0-Status fand sich am häufigsten bei Patienten mit Malignomen im Larynxbereich (n=49/600; 8,2%).

30/600 Patienten (5,0%) mit Oropharynxkarzinom hatten einen N1-Status aufzuweisen, und stellten damit in dieser Kategorie die größte Gruppe dar.

Ein N2- bzw. N3-Status fand sich am häufigsten bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom (117/600 Patienten, 19,5% bzw. 21/600 Patienten, 3,5%).

Tabelle 7: Tumorlokalisation und Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

	N0		N1		N2		N3		NX	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]
	n=600		n=600		n=600		n=600		n=600	
NP	3	0,5	1	0,2	12	2,0	--	--	1	0,2
OP	37	6,2	30	5,0	84	14,0	13	2,2	--	--
HP	32	5,3	13	2,2	117	19,5	21	3,5	1	0,2
MH	29	4,8	17	2,8	38	6,3	3	0,5	--	--
LA	49	8,2	8	1,3	60	10,0	1	0,2	1	0,2
CUP	--	--	2	0,3	9	1,5	2	0,3	--	--
NNH	7	1,2	3	0,5	6	1,0	--	--	--	--
	157	26,2	74	12,3	326	54,3	40	6,7	3	0,5

Bei Tumorerst diagnose waren 571/600 Patienten (95,2%) ohne Filiae; bei 29/600 Patienten (4,8%) wurden symptomatisch Fernmetastasen diagnostiziert. Am häufigsten fanden sich diese mit 2,0% (n=12/600) bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom. Mundhöhlen- bzw. Nasopharynxkarzinome waren zum Zeitpunkt der Erst diagnose am seltensten metastasiert (je 1/600 Patient; 0,2%).

Tabelle 8: Tumorlokalisation und Metastasierungsrate bei Erst diagnose

	M0		M1	
	n=571	[%] n=571	n=29	[%] n=29
NP	16	2,8	1	3,4
OP	161	28,2	3	10,3
HP	172	30,1	12	41,4
MH	82	14,4	5	17,2
LA	117	20,5	2	6,9
CUP	8	1,4	5	17,2
NNH	15	2,6	1	3,4

5.3 Stadieneinteilung

Gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC (6. Fassung aus dem Jahr 2002) befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die meisten Patienten im Stadium IV B (n=209/600; 34,8%). 200/600 Patienten (33,3%) wurden dem Stadium IV A zugewiesen. Ein weit fortgeschrittenes Stadium IV C mit Fernmetastasen zeigte sich bei 29 Patienten (4,8%). Ein Stadium III wurde bei 89/600 Patienten (14,8%) diagnostiziert, während lediglich 49 der 600 Patienten (8,2%) ein Stadium II aufwiesen. Am seltensten wurde mit 4,0% (n=24/600) ein Stadium I festgelegt.

Tabelle 9: Tumorstadien der Patientengruppe bei Erstdiagnose

Tumorstadium	Anzahl n	[%] n=600
Stadium I	24	4,0
Stadium II	49	8,2
Stadium III	89	14,8
Stadium IV A	200	33,3
Stadium IV B	209	34,8
Stadium IV C	29	4,8

Malignome im Bereich der Mundhöhle stellten bei 10/24 Patienten (41,7%) im Stadium I die bevorzugte Tumorlokalisation dar.

Im Stadium II und III fanden sich am häufigsten Oropharynxkarzinome (Stadium II 15/49 Patienten (30,6%) bzw. im Stadium III 30/89 Patienten (33,7%)).

In den weit fortgeschrittenen Tumorstadien IV A, IV B und IV C wurden Hypopharynxkarzinome am häufigsten diagnostiziert (Stadium IV A 69/200 Patienten (34,5%), Stadium IV B 77/209 Patienten (36,8%), Stadium IV C 12/29 Patienten (41,4%)).

Tabelle 10: Tumorstadium und Tumorlokalisation

	Stadium I		Stadium II		Stadium III		Stadium IV A		Stadium IV B		Stadium IV C	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	[%]	n	n=	n	[%]
										600		
												600
NP	1	0,2	1	0,2	--	--	3	0,5	11	1,8	1	0,2
OP	6	1,0	15	2,5	30	5,0	51	8,5	59	9,8	3	0,5
HP	1	0,2	5	0,8	20	3,3	69	11,5	77	12,8	12	2,0
MH	10	1,7	13	2,2	15	2,5	18	3,0	26	4,3	5	0,8
LA	6	1,0	12	2,0	20	3,3	50	8,3	29	4,8	2	0,3
CUP	--	--	--	--	2	0,3	4	0,7	2	0,3	5	0,8
NNH	--	--	3	0,5	2	0,3	5	0,8	5	0,8	1	0,2
	24	4,0	49	8,2	89	14,8	200	33,3	209	34,8	29	4,8

5.4 Differenzierung

15/600 Tumore wiesen (2,5%) eine G1-Differenzierung auf, 420/600 eine G2 (70,0%), 165/600 eine G3 Differenzierung (27,5%).

Tabelle 11: Grading

Grading	Anzahl n	[%] n=600
G1	15	2,5
G2	420	70,0
G3	165	27,5

Topographisch lag ein G1-Status am häufigsten bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen vor (8/15 Patienten; (53,3%)). Sowohl in der Kategorie der G2- als auch der G3-Tumore dominierten Malignome im Bereich des Hypopharynx (124/420 Patienten (29,5%) mit G2, 58/165 Patienten (35,2%) mit G3).

Tabelle 12: Grading und Tumorlokalisation

	G1			G2			G3		
	n=	[%]	[%]	n=	[%]	[%]	n=	[%]	[%]
	15	n=15	n=	420	n=	n=	165	n=	n=
			600		420	600		165	600
NP	--	--	--	11	2,6	1,8	6	3,6	1,0
OP	8	53,3	1,3	101	24,0	16,8	55	33,3	9,2
HP	2	13,3	0,3	124	29,5	20,7	58	35,2	9,7
MH	3	20,0	0,5	74	17,6	12,3	10	6,1	1,7
LA	2	13,3	0,3	88	21,0	14,7	29	17,6	4,8
CUP	--	--	--	9	2,1	1,5	4	2,4	0,7
NNH	--	--	--	13	3,1	2,2	3	1,8	0,5

6/15 Patienten (40,0%) mit einem aus histologischer Sicht gut differenzierten Tumor befanden sich nach AJCC-Kriterien im Stadium IV B; ein G2-Status wurde mit 151/420 Patienten (36,0%) ebenfalls am häufigsten im Stadium IV B diagnostiziert. Bei den schlecht differenzierten Tumoren im G3-Status dominierte das Stadium IV A (59/165 Patienten; 35,8%).

Je nach Tumorstadium dominierte, bezogen auf die jeweilige Häufigkeit der einzelnen Stadien ein histologisch gesicherter G2-Status.

Tabelle 13: Grading und Tumorstadien nach AJCC-Kriterien

	G1			G2			G3		
	n=	[%]	[%]	n=	[%]	[%]	n=	[%]	[%]
	15	n=	n=	420	n=	n=	165	n=	n=
		15	600		420	600		165	600
Stadium I	2	13,3	0,3	21	5,0	3,5	1	0,6	0,2
Stadium II	2	13,3	0,3	35	8,3	6,0	12	7,3	2,0
Stadium III	1	6,7	0,2	58	13,8	9,7	30	18,2	5,0
Stadium IV A	4	26,7	0,7	137	32,6	22,8	59	35,8	9,8
Stadium IV B	6	40,0	1,0	151	36,0	25,2	52	31,5	8,7
Stadium IV C	--	--	--	18	4,3	3,0	11	6,7	1,8

5.5 Lokalrezidive

227/600 Patienten (37,8%) manifestierten innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von 45,9 Monaten ein Lokalrezidiv. 373/600 Patienten (62,2%) waren zum Stichtag (1.12.2006) lokalrezidivfrei.

5.6 Zweittumore

123/600 Patienten (20,5%) entwickelten in der medianen Nachbeobachtungszeit von 45,9 Monaten noxenassozierte Zweitmalignome.

6. Therapeutisches Vorgehen

6.1 Therapiestrategie

Basierend auf der TNM-Klassifikation, 6.Auflage 2002 [91] wurde vor Therapiebeginn die Behandlungsstrategie in ein palliatives oder kuratives Konzept definiert.

Bereits bei Erstdiagnose metastasierte Malignome können nicht mehr kurativ therapiert werden, so dass die Palliation das primäre Therapieziel darstellt. 29/600 Patienten (4,8%) im Tumorstadium IV C wurden daher primär palliativ therapiert, 571/600 Patienten (95,2%) kurativ.

6.2 Operatives Vorgehen

Nach Abschluss der Staginguntersuchungen wurden 330/600 Patienten (55,0%) operiert.

Tabelle 14: Chirurgische Intervention

	Operation	Keine Operation
Anzahl n	330	270
[%] n=600	55,0	45,0

Bei 279/330 Patienten lag ein (84,5%) ein R0-Status vor im Sinne einer in-sano Resektion, bei 31/330 Patienten (9,4%) waren die Resektionskanten mikroskopisch positiv im Sinne einer R1 Situation, bei 10/330 Patienten (3,0%) makroskopisch positiv im Sinne einer R2-Situation. Bei 10/330 Patienten (3,0%) war histologisch keine eindeutige Beurteilung der Resektionsränder möglich.

Tabelle 15: Resektionsstatus

	R0	R1	R2	RX
Anzahl n	279	31	10	10
[%] n=330	84,5	9,4	3,0	3,0

Bei den R0-Resektionen bildeten die Hypopharynxkarzinome mit 78/279 Patienten (28,0%) den größten Anteil. Auch bei den R1-Resektionen waren die Hypopharynxkarzinome mit 35,5% (11/31 Patienten) am häufigsten vertreten. In der R2- sowie der RX-Kategorie stellten die Oropharynxkarzinome den größten Anteil (4/10 (40,0%) mit R2 bzw. 3/10 (30,0%) mit RX).

Tabelle 16: Resektionsstatus und Tumorlokalisation

	R0		R1		R2		RX	
	n= 279	[%] n= 279	n=31	[%] n=31	n=10	[%] n=10	n=10	[%] n=10
NP	2	0,7	--	--	1	10,0	--	--
OP	82	29,4	5	16,1	4	40,0	3	30,0
HP	78	28,0	11	35,5	2	20,0	2	20,0
MH	36	12,9	7	22,6	1	10,0	1	10,0
LA	69	24,7	5	16,1	1	10,0	2	20,0
CUP	5	1,8	3	9,7	1	10,0	1	10,0
NNH	7	2,5	--	--	--	--	1	10,0

In sämtlichen Tumorstadien war nach entsprechendem Staging und Beurteilung der Operabilität meist eine R0-Resektion erreichbar.

Tabelle 17: Resektionsstatus und Tumorstadium

	R0		R1		R2		RX	
	n= 279	[%] n=279	n=31	[%] n=31	n=10	[%] n=10	n=10	[%] n=10
Stadium I	18	6,5	--	--	--	--	--	--
Stadium II	32	11,5	1	3,2	1	10,0	--	--
Stadium III	59	21,1	8	25,8	3	30,0	3	30,0
Stadium IV A	160	57,3	18	58,1	4	40,0	6	60,0
Stadium IV B	7	2,5	1	3,2	1	10,0	--	--
Stadium IV C	3	1,1	3	9,7	1	10,0	1	10,0

6.3 Strahlentherapie

Bei 270/600 Patienten (45,0%) erfolgte die Strahlentherapie als Primärtherapie, bei 330/600 Patienten (55,0%) als adjuvante Therapie.

Tabelle 18: Primäre und adjuvante Radiatio

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	270	330
[%] n=600	45,0	55,0

Am häufigsten wurden im Rahmen der primären Radiatio Hypopharynxkarzinome behandelt (n=91/270; 33,7%). Die Indikation zur primären Radiatio wurde mit 1,1% (3/270 Patienten) am seltensten bei Malignomen mit unbekanntem Primärtumor gestellt.

Anhängig von der Tumortopographie wurden Nasopharynxkarzinome vorzugsweise primär bestrahlt (14/17 Patienten; 82,4%). Während bei Oropharynx- und Larynxkarzinomen sowie Tumoren mit unbekanntem Primarius meist eine adjuvante RT erfolgte, wurden Malignome des Hypopharynx (91 vs. 93 Patienten), der Mundhöhle (42 vs. 45 Patienten) sowie der Nasennebenhöhlen (jeweils acht Patienten) in nahezu ausgewogenem Verhältnis primär bzw. postoperativ bestrahlt.

Tabelle 19: Primäre bzw. adjuvante Radiatio und Tumorlokalisation

	Primäre RT			Adjuvante RT		
	n=270	[%] n=270	[%] n=600	n=330	[%] n=330	[%] n=600
NP	14	5,2	2,3	3	0,9	0,9
OP	70	25,9	11,7	94	28,5	15,7
HP	91	33,7	15,2	93	28,2	15,5
MH	42	15,6	7,0	45	13,6	7,5
LA	42	15,6	7,0	77	23,3	12,8
CUP	3	1,1	0,5	10	3,0	1,7
NNH	8	3,0	1,3	8	2,4	1,3

Tumorerkrankungen in den Stadien I bis IV A wurden bei funktioneller Operabilität primär operiert und ggf. nachbestrahlt. In den Stadien IV B und IV C stand die primäre Strahlentherapie gegenüber der OP im Vordergrund (Stadium IV B 200 vs. 9 Patienten, Stadium IV C 20 vs. 9 Patienten).

Tabelle 20: Primäre bzw. adjuvante Strahlentherapie und Tumorstadium

	Primäre RT			Adjuvante RT		
	n=270	[%]	[%]	n=330	[%]	[%]
	n=270		n=600	n=330		n=600
Stadium I	6	2,2	1,0	18	5,5	3,0
Stadium II	15	5,6	2,5	34	10,3	5,7
Stadium III	16	5,9	2,7	73	22,1	12,2
Stadium IV A	13	4,8	2,2	187	56,7	31,2
Stadium IV B	200	74,1	33,3	9	2,7	1,5
Stadium IV C	20	7,4	3,3	9	2,7	1,5

In der Patientengruppe mit primärer RT wurden 186/270 Patienten (68,9%) mit einer Gesamtherddosis ≥ 65 Gy bestrahlt, 73/270 Patienten (27,0%) mit < 65 Gy.

Insgesamt erhielten 172/330 Patienten (52,1%) im Rahmen einer adjuvanten Strahlentherapie eine Gesamtherddosis von mehr als 65 Gy, 153/330 Patienten (46,4%) < 65 Gy appliziert wurde.

Bei 16/600 Patienten (2,7%) ließ sich die genaue Bestrahlungsdosis nicht ermitteln, da die Therapie in auswärtigen Kliniken fortgeführt wurde.

Tabelle 21: Bestrahlungsdosis und Tumorlokalisation

	Primäre RT				Adjuvante RT			
	< 65 Gy		≥ 65 Gy		< 65 Gy		≥ 65 Gy	
	n=73	[%]	n=186	[%]	n=153	[%]	n=172	[%]
	n=73		n=186		n=153		n=172	
NP	2	2,7	12	6,5	1	0,7	2	1,2
OP	17	23,3	50	26,9	39	25,5	53	30,8
HP	22	30,1	64	34,4	32	20,9	60	34,9
MH	19	26,0	22	11,8	31	20,3	14	8,1
LA	7	9,6	33	17,7	37	24,2	38	22,1
CUP	2	2,7	1	0,5	6	3,9	4	2,3
NNH	4	5,5	4	2,2	7	4,6	1	0,6

6.4 Radiochemotherapie

Bei 258/600 Patienten (43,0%) wurde die RT mit einer CHT kombiniert, bei 342/600 Patienten (57,0%) dagegen nicht.

Tabelle 22: Kombinierte Radiochemotherapie versus alleinige Radiatio

	Kombinierte RCT	Alleinige RT
Anzahl n	258	342
[%] n=600	43,0	57,0

Insgesamt erhielten 218/258 Patienten (84,5%) eine zusätzliche Chemotherapie im Rahmen einer primären Radiatio, 40/258 Patienten (15,5%) im Rahmen einer adjuvanten

Therapie. Mit einer alleinigen Radiatio wurden primär 52/342 Patienten (15,2%) behandelt, während nach einer chirurgischen Tumorresektion 290/342 Patienten (84,8%) eine adjuvante Strahlentherapie erhielten.

Tabelle 23: Kombinierte RCT bzw. alleinige RT im Rahmen einer primären bzw. adjuvanten Therapie

	Kombinierte RCT		Alleinige RT	
	n=258	[%] n=258	n=342	[%] n=342
Primäre Therapie	218	84,5	52	15,2
Adjuvante Therapie	40	15,5	290	84,8

Bei Malignomen mit Lokalisation im Bereich des Oropharynx, der Mundhöhle, des Larynx, der Nasennebenhöhlen sowie bei einem CUP-Syndrom wurde häufiger eine alleinige Radiatio ohne zusätzliche Chemotherapie durchgeführt (Oropharynx 12,0% vs. 15,3%, Mundhöhle 5,8% vs. 8,7%, Larynx 4,8% vs. 15,0%, CUP 0,7% vs. 1,5%, Nasennebenhöhlen 1,0% vs. 1,7%), da bei diesen Tumorlokalisationen die Möglichkeit einer einfacher durchzuführenden operativen lokalen Sanierung gegeben war.

Tabelle 24: Kombinierte Radiochemotherapie und Tumorlokalisation

	Kombinierte RCT			Alleinige RT		
	n=258	[%] n=258	[%] n=600	n=342	[%] n=342	[%] n=600
NP	12	4,5	2,0	5	1,5	0,8
OP	72	28,0	12,0	92	26,9	15,3
HP	100	38,8	16,7	84	24,6	14,0
MH	35	13,6	5,8	52	15,2	8,7
LA	29	11,2	4,8	90	26,3	15,0
CUP	4	1,6	0,7	9	2,6	1,5
NNH	6	2,3	1,0	10	2,9	1,7

In den Tumorstadien I bis IV A wurde häufiger auf eine kombinierte Radiochemotherapie zugunsten einer alleinigen Bestrahlung verzichtet (Stadium I 0,5% vs. 3,5%,

Stadium II 2,3% vs. 5,8%, Stadium III 3,0% vs. 11,8%, Stadium IV A 5,3% vs. 28,0%). In den Stadien IV B sowie IV C kam die Kombination aus Radiatio und Chemotherapie häufiger zum Einsatz als eine alleinige strahlentherapeutische Behandlung (Stadium IV B 28,8% vs. 6,0%, Stadium IV C 3,0% vs. 1,8%).

Tabelle 25: Kombinierte Radiochemotherapie und Tumorstadium

	Kombinierte RCT			Alleinige RT		
	n=258	[%]	[%]	n=342	[%]	[%]
		n=258	n=600		n=342	n=600
Stadium I	3	1,2	0,5	21	6,1	3,5
Stadium II	14	5,4	2,3	35	10,2	5,8
Stadium III	18	7,0	3,0	71	20,8	11,8
Stadium IV A	32	12,4	5,3	168	49,1	28,0
Stadium IV B	173	67,1	28,8	36	10,5	6,0
Stadium IV C	18	7,0	3,0	11	3,2	1,8

III. Ergebnisse

1. Nachbeobachtung

Der Nachbeobachtungszeitraum wurde am 1.12.2006 abgeschlossen und betrug median 45,9 Monate (0-171,2 Monate).

2. Lokalrezidive

227/600 Patienten (**37,8%**) entwickelten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes ein Lokalrezidiv; 373/600 Patienten (62,2%) waren zum Stichtag (1.12.2006) lokalrezidivfrei.

2.1 Zeitlicher Verlauf

Die mediane lokalrezidivfreie Zeit lag bei 12,2 Monaten.

Innerhalb der ersten sechs Monate nach Tumorerstdiagnose entwickelten 38/227 Patienten (16,7%) ein Rezidiv. Nach weiteren sechs Monaten lag bereits bei 106 Patienten (46,7%) ein Rezidiv vor; nach insgesamt 24 Monaten ließ sich bei 169/227 Patienten (74,4%) ein Tumorrezidiv diagnostizieren.

Nach fünf Jahren hatten 210/ 227 (92,5%) Patienten ein Lokalrezidiv; lediglich bei 17 Patienten (7,5%) trat dieses nach 60 Monaten auf.

Tabelle 26: Zeitlicher Verlauf der LR-Entstehung

	Zeitraum <6 Mo		Zeitraum <12 Mo		Zeitraum <24 Mo		Zeitraum <60 Mo	
	n=227	[%]	n=227	[%]	n=227	[%]	n=227	[%]
LR +	38	16,7	106	46,7	169	74,4	210	92,5
LR –	189	83,3	121	53,3	58	25,6	17	7,5

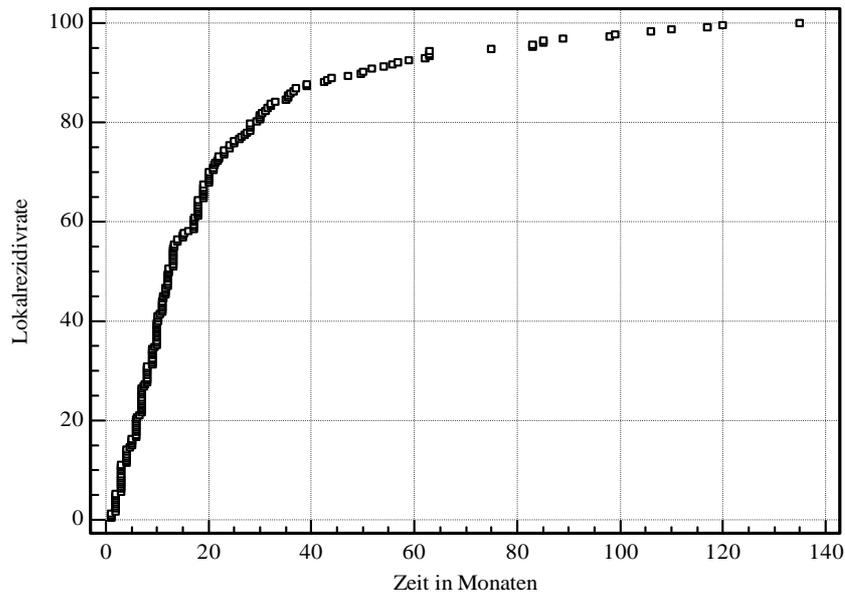


Abbildung 2: Lokalrezidiventstehung

189/227 Patienten (83,3%) mit Lokalrezidiv waren zum Stichtag (1.12.2006) verstorben.

Das mediane Überleben nach Diagnose eines Lokalrezidivs betrug 7,3 Monate.

Innerhalb des ersten Jahres nach Lokalrezidivdiagnose verstarben 81/227 Patienten (35,7%). Das 2-Jahresüberleben mit Lokalrezidiv betrug 30,8% (n=70/227), das 5-JÜR 18,5% (n=42/227).

Tabelle 27: Zeitlicher Verlauf des Überlebens mit LR

	Zeitraum <6 Mo n=227 [%] n=227		Zeitraum <12 Mo n=227 [%] n=227		Zeitraum <24 Mo n=227 [%] n=227		Zeitraum <60 Mo n=227 [%] n=227	
Verstorben	81	35,7	131	57,7	157	69,2	185	81,5
Nicht verstorben	146	64,3	96	42,3	70	30,8	42	18,5

2.2 Gesamtüberleben mit Lokalrezidiv

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit LR betrug 27,2 Monate ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des HNO-Tumors.

2.3 Lokalrezidiventstehung

2.3.1 Patientenassoziierte Parameter

2.3.1.1 Patientenalter

Der Anteil der Patienten mit LR und jünger als 60 Jahre betrug 67,0% (n=152/227), während der Anteil der über 60-Jährigen bei 33,0% (n=75/227) lag.

Tabelle 28: Patientenalter und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Alter ≤60	152	67,0	243	65,1
Alter >60	75	33,0	130	34,9

p=0,7149

2.3.1.2 Geschlecht

Bei den LR-Patienten dominierten Männer mit 96,0% (n=218/227), der Anteil der Frauen betrug 4,0% (9/227).

Tabelle 29: Geschlecht und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Weiblich	9	4,0	33	8,8
Männlich	218	96,0	340	91,2

p=0,0350

2.3.1.3 Noxenprofil

Ein Nikotinabusus war bei 157/227 (69,2%) der LR-Patienten bekannt; der Anteil der Nichtraucher betrug 23,8% (n=54/227). Bei 16/227 der LR-Patienten (7,0%) war keine Information zum Nikotinkonsum verfügbar.

Eine positive Alkoholanamnese fand sich bei 152/227 (67,0%) der LR-Patienten, eine negative bei 62/227 (27,3%); bei 13/227 (5,7%) fehlten Informationen zum Alkoholkonsum.

Tabelle 30: Noxenprofil und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Nikotinabusus	157	69,2	270	72,4
Kein Nikotinabusus	54	23,8	90	24,1
Nicht ermittelbar	16	7,0	13	3,5
Alkoholabusus	152	67,0	253	67,8
Kein Alkoholabusus	62	27,3	108	29,0
Nicht ermittelbar	13	5,7	12	3,2

p=0,8843 (für Alkoholkonsum); p=0,9541 (für Nikotinkonsum)

2.3.2 Therapieassoziierte Faktoren

2.3.2.1 Primärtherapie

121/227 der LR-Patienten (53,3%) hatten eine primäre RCT erhalten, 106/227 (46,7%) entwickelten ein LR nach adjuvanter RT.

Tabelle 31: Primärtherapie und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Primäre RT	121	53,3	149	39,4
Adjuvante RT	106	46,7	224	60,1

p=0,0016

2.3.2.2 Bestrahlungsdosis

34/227 der LR-Patienten (15,0%) hatten im Rahmen der primären RT eine Dosis <65 Gy erhalten; 84/227 Patienten (37,0%) eine Dosis ≥65 Gy.

54/227 LR-Patienten (23,8%) wurden postoperativ mit <65 bestrahlt, 50 LR-Patienten (22,0%) mit ≥65 Gy.

Bei 5/227 Patienten (2,2%) fehlten die Informationen zur GHD.

Tabelle 32: Bestrahlungsdosis und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Primäre RT <65 Gy	34	15,0	39	10,5
Primäre RT ≥65 Gy	84	37,0	102	27,3
Adjuvante RT <65 Gy	54	23,8	99	26,5
Adjuvante RT ≥65 Gy	50	22,0	122	32,7
Nicht verfügbare Dosis	5	2,2	11	2,9

p=0,9466 (primäre RT), p=0,2794 (adjuvante RT)

2.3.3 Tumorcharakteristika

2.3.3.1 Tumorlokalisation

Patienten mit initialem Hypo- und Oropharynxkarzinom stellten mit 31,7% (n=72/227) bzw. 26,9% (n=61/227) den größten Anteil der LR-Patienten dar.

Tabelle 33: Tumorlokalisation und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
NP	6	2,6	11	2,9
OP	61	26,9	103	27,6
HP	72	31,7	112	30,0
MH	33	14,5	54	14,5
LA	43	18,9	76	20,4
CUP	7	3,1	6	1,6
NNH	5	2,2	11	2,9

p=0,9136

2.3.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

Patienten mit initialem T1-Tumor machten 7,0% (n=16/227) des LR-Kollektivs aus, mit initialem T4-Tumor 51,5% (n=117/227).

Patienten mit initialem N2-Status waren mit 61,2% (n=139/227) am häufigsten im LR-Kollektiv vertreten.

Tabelle 34: TNM-System und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
T1	16	7,0	35	9,4
T2	40	17,6	92	24,7
T3	48	21,1	101	27,1
T4	117	51,5	138	37,0
TX	6	2,6	7	1,9
N0	44	19,4	113	30,3
N1	26	11,5	48	12,9
N2	139	61,2	187	50,1
N3	17	7,5	23	6,2
NX	1	0,4	2	0,5

p=0,0091 (T-Status), p=0,0365 (N-Status)

2.3.3.3 Tumorstadium

Initial lag bei 81,5% (n=185/227) der Patienten mit LR ein Stadium IV vor.

Tabelle 35: Tumorstadium und LR-Entstehung

	LR+ n=227	LR+ [%] n=227	LR- n=373	LR- [%] n=373
Stadium I	9	4,0	15	4,0
Stadium II	15	6,6	34	9,1
Stadium III	18	7,9	71	19,0
Stadium IV A	74	32,6	126	33,8
Stadium IV B	98	43,2	111	29,8
Stadium IV C	13	5,7	16	4,3

p=0,0009

2.3.4 Zusammenfassung der Rezidiventstehung

Tabelle 36: Zusammenfassung der LR-Entstehung

	LR+ n	LR+ [%] n=227	LR- n	LR- [%] n=373
Gesamt	227	100	373	100
ALTER				
Alter ≤60	152	67,0	243	65,1
Alter >60	75	33,0	130	34,9
GESCHLECHT				
Weiblich	9	4,0	33	8,8
Männlich	218	96,0	340	91,2
NOXENPROFIL				
Nikotinabusus	157	69,2	270	72,4
Kein Nikotinabusus	54	23,8	90	24,1
Alkoholabusus	152	67,0	253	67,8
Kein Alkoholabusus	62	27,3	108	29,0
PRIMÄRTHERAPIE				
Primäre RT	121	53,3	149	39,4
Adjuvante RT	106	46,7	224	60,1
BESTRAHLUNGSDOSIS				
Primäre RT <65 Gy	34	15,0	39	10,5
Primäre RT ≥65 Gy	84	37,0	102	27,3
Adjuvante RT <65 Gy	54	23,8	99	26,5
Adjuvante RT ≥65 Gy	50	22,0	122	32,7
TUMORLOKALISATION				
Nasopharynx	6	2,6	11	2,9
Oropharynx	61	26,9	103	27,6
Hypopharynx	72	31,7	112	30,0
Mundhöhle	33	14,5	54	14,5
Larynx	43	18,9	76	20,4
CUP	7	3,1	6	1,6
NNH	5	2,2	11	2,9
T-STATUS				
T1	16	7,0	35	9,4
T2	40	17,6	92	24,7
T3	48	21,1	101	27,1
T4	117	51,5	138	37,0
TX	6	2,6	7	1,9
N-STATUS				
N0	44	19,4	113	30,3
N1	26	11,5	48	12,9
N2	139	61,2	187	50,1
N3	17	7,5	23	6,2
NX	1	0,4	2	0,5
TUMORSTADIUM				
Stadium I	9	4,0	15	4,0
Stadium II	15	6,6	34	9,1
Stadium III	18	7,9	71	19,0
Stadium IV A	74	32,6	126	33,8
Stadium IV B	98	43,2	111	29,8
Stadium IV C	13	5,7	16	4,3

2.4 Rezidivfreies Intervall

2.4.1 Patientenspezifische Eigenschaften

2.4.1.1 Patientenalter

152/227 LR-Patienten (67,0%) ≤ 60 Jahre hatten ein medianes lokalrezidivfreies Überleben von 13,1 Monaten. Bei 75/227 Patienten (33,0%) > 60 Jahre wurde ein LR median elf Monate nach Tumorerstdiagnose nachgewiesen.

Tabelle 37: Patientenalter und LR-freies Überleben

	Alter ≤ 60	Alter > 60
Anzahl n	152	75
[%] n=227	67,0	33,0
Medianes LR-freies Intervall in Mo	13,1	11,0

p=0,2829

2.4.1.2 Geschlecht

Frauen manifestierten nach median 14 Monaten ein LR, Männer nach rund einem Jahr. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf das LR-freie Überleben.

Tabelle 38: Geschlecht und LR-freies Überleben

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	9	218
[%] n=227	4,0	96,0
Medianes LR-freies Intervall in Mo	14,0	12,2

p=0,5822

2.4.1.3 Noxenprofil

Bei Tabakgenuss betrug das LR-freie Überleben zwölf Monaten, bei negativer Raucheranamnese 14,1 Monate. Der Unterschied erwies sich als nicht-signifikant.

Patienten mit positiver Alkoholanamnese waren median 11,7 Monate lokalrezidivfrei, Patienten mit negativer Alkoholanamnese 15 Monate. Dieser Unterschied erwies sich als nicht-signifikant.

Tabelle 39: Noxenprofil und LR-freies Überleben

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Anzahl n	157	54	152	62
[%] n=227	69,2	23,8	67,0	27,3
Medianes LR-freies Intervall in Mo	12,0	14,1	11,7	15

p=0,1077 (für Nikotinkonsum), p=0,2676 (für Alkoholkonsum)

2.4.2 Therapieassoziierte Faktoren

2.4.2.1 Primärtherapie

121/227 LR-Patienten (53,3%) erhielten primär eine RT bzw. RCT; das LR-freie Überleben in dieser Subgruppe betrug median elf Monate. LR-Patienten nach initialer OP und RT wiesen ein medianes lokalrezidivfreies Intervall von 18 Monaten auf.

Die Primärtherapie zeigte einen signifikanten Einfluss auf die lokalrezidivfreie Zeit.

Tabelle 40: Primärtherapie und LR-freies Überleben

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	121	106
[%] n=227	53,3	46,7
Medianes LR-freies Intervall in Mo	11,0	18,0

p=0,0001

2.4.2.2 Bestrahlungsdosis

Die RT-Dosis erwies sich weder in der Primär- noch der Sekundärtherapie als signifikante Einflussgröße auf das rezidivfreie Überleben.

Tabelle 41: Bestrahlungsdosis und LR-freies Intervall

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n	34	84	54	50
[%] n=227	15,0	37,0	23,8	22,0
Medianes LR-freies Intervall in Mo	10,2	11,1	20,0	14,0

p=0,2415 (für primäre RT), p=0,4053 (für adjuvante RT)

2.4.3 Tumorassoziierte Aspekte

2.4.3.1 Tumorlokalisierung

Abhängig von der Tumorlokalisierung betrug das LR-freie Überleben neun Monate beim CUP-Syndrom und 23 Monate beim NNH-Karzinom.

Innerhalb von zwölf Monaten nach Erstdiagnose trat bei Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinom sowie CUP-Syndrom ein LR auf.

Die Tumorlokalisierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das LR-freie Intervall.

Tabelle 42: Tumorlokalisierung und LR-freies Intervall

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	6	61	72	33	43	7	5
[%] n=227	2,6	26,9	31,7	14,5	18,9	3,1	2,2
Medianes LR-freies Intervall in Mo	14,0	14,0	11,7	11,0	16,0	9,0	23,0

p=0,4908

2.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

LR-Patienten mit initialem T1-, T3-, T4- und TX-Befund entwickelten innerhalb der ersten zwölf Monate nach Tumorerstdiagnose ein Lokalrezidiv, während bei LR-Patienten mit einem T2-Befund das LR-freie Überleben 18 Monate betrug.

Die T-Kategorie zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das LR-freie Überleben.

Tabelle 43: T-Status und LR-freies Überleben

	T1	T2	T3	T4	TX
Anzahl n	16	40	48	117	6
[%] n=227	7,0	17,6	21,2	51,5	2,6
Medianes LR-freies Intervall in Mo	11,7	18,0	11,4	12,0	10,4

p=0,1947

N-Status

LR-Patienten ohne initialen LK-Befall hatten ein LR-freies Überleben von median 19 Monaten, LR-Patienten mit initialem LK-Befall dagegen von median zwölf Monaten.

Der N-Status erwies sich als nicht-signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich der Dauer des lokalrezidivfreien Intervalls.

Tabelle 44: N-Status und LR-freies Überleben

	N0	N1	N2	N3	NX
Anzahl n	44	26	139	17	1
[%] n=227	19,4	11,5	61,2	7,5	0,4
Medianes LR-freies Intervall in Mo	19,0	12,0	12,0	11,7	10,0

p=0,3987

2.4.3.3 Tumorstadium

LR-Patienten mit initialem Stadium I, III, IV B und IV C entwickelten innerhalb der ersten zwölf Monate nach Tumorerstdiagnose ein Lokalrezidiv, während LR-Patienten mit initialem Stadium II und IV A ein medianes LR-freies Überleben von mehr als einem Jahr aufwiesen.

Das Tumorstadium hatte einen signifikanten Einfluss auf das LR-freie Überleben.

Tabelle 45: Tumorstadium und LR-freies Überleben

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C
Anzahl n	9	15	18	74	98	13
[%] n=227	4,0	6,6	7,9	32,6	43,2	5,7
Medianes LR- freies Intervall in Mo	10,0	20,0	12,0	19,0	10,2	11,0

p=0,0004

2.4.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das lokalrezidivfreie Intervall

Tabelle 46: Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das LR-freie Überleben

LR-freies Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	227	12,2			
ALTER					
Alter ≤60	152	13,1	0,8769-1,5678	0,2829	1,1597
Alter >60	75	11,0			
GESCHLECHT					
Weiblich	9	14,0	0,4416-1,5827	0,5822	0,8354
Männlich	218	12,2			
NOXENPROFIL					
Raucher	157	12,0	0,5777-1,0555	0,1077	0,7819
Nichtraucher	54	14,1			
Alkoholkonsum	152	11,7	0,6315-1,1360	0,2676	0,8499
Kein Alkoholkonsum	62	15,0			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	121	11,0	1,2921-2,2332	0,0001	0,6208
Adjuvante RT	106	18,0			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	34	10,2	0,5001-1,1907	0,2415	0,7943
Primäre RT ≥65 Gy	84	11,1			
Adjuvante RT <65 Gy	54	20,0	0,7956-1,7615	0,4053	1,1722
Adjuvante RT ≥65 Gy	50	14,0			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	6	14,0			
Oropharynx	61	14,0			
Hypopharynx	72	11,7			
Mundhöhle	33	11,0		0,4908	
Larynx	43	16,0			
CUP	7	9,0			
NNH	5	23,0			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	16	11,7			
T2	40	18,0			
T3	48	11,4		0,1947	
T4	117	12,0			
TX	6	10,4			
N0	44	19,0			
N1	26	12,0			
N2	139	12,0		0,3987	
N3	17	11,7			
NX	1	10,0			

LR-freies Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	9	10,0		0,0004	
Stadium II	15	20,0			
Stadium III	18	12,0			
Stadium IV A	74	19,0			
Stadium IV B	98	10,2			
Stadium IV C	13	11,0			

2.5 Überleben mit Lokalrezidiv

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit von median 45,9 Monaten verstarben bis zum Stichtag (1.12.06) 189/227 LR-Patienten (83,3%), während 38/227 (16,7%) zu diesem Zeitpunkt am Leben waren.

Das mediane Überleben nach Diagnose des LR betrug 7,3 Monate.

2.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften

2.5.1.1 Patientenalter

LR-Patienten jünger als 60 Jahre hatten ein medianes Überleben mit Rezidiv von 6,9 Monaten, während Patienten älter als 60 Jahre ein medianes Überleben mit Rezidiv von 7,8 Monaten aufwiesen.

Das Patientenalter zeigte sich als nicht-signifikante Einflussgröße hinsichtlich des Überlebens mit LR.

Tabelle 47: Patientenalter und Überleben mit LR

	Alter ≤60	Alter >60
Anzahl n	125	64
[%] n=189	66,1	33,9
Medianes Überleben mit LR in Mo	6,9	7,8

p=0,1145

2.5.1.2 Geschlecht

Frauen hatten ein medianes Überleben mit LR von 16,1 Monaten, Männer dagegen von 7,3 Monaten.

Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben mit Lokalrezidiv.

Tabelle 48: Geschlecht und Überleben mit LR

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	7	182
[%] n=189	3,7	96,3
Medianes Überleben mit LR in Mo	16,1	7,3

p=0,3627

2.5.1.3 Noxenprofil

Das mediane Überleben mit LR betrug bei Nichtrauchern 7,9 Monate, bei Rauchern median 6,8 Monate. Der Einfluss einer positiven Raucheranamnese auf das Überleben mit LR war nicht signifikant.

Bei bekanntem Alkoholkonsum betrug das mediane Überleben mit LR 6,3 Monate, ohne Alkoholkonsum 8,8 Monate. Der Unterschied erwies sich als nicht-signifikant.

Tabelle 49: Noxenprofil und Überleben mit LR

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Anzahl n	128	48	122	57
[%] n=189	67,8	25,4	64,6	30,2
Medianes Überleben mit LR in Mo	6,8	7,9	6,3	8,8

p=0,2926 (für Nikotinkonsum), p=0,0955 (für Alkoholkonsum)

2.5.2 Therapieassoziierte Faktoren

2.5.2.1 Primärtherapie

LR-Patienten nach adjuvanter RT überlebten mit LR median 8,3 Monate, nach primärer RT bzw. RCT 6,7 Monate.

Die Primärtherapie beeinflusste signifikant das Überleben mit Lokalrezidiv.

Tabelle 50: Primärtherapie und Überleben mit LR

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	102	87
[%] n=189	54,0	46,0
Medianes Überleben mit LR in Mo	6,7	8,3

p=0,0126

2.5.2.2 Bestrahlungsdosis

Weder nach primärer RT bzw. RCT noch adjuvanter RT beeinflusste eine GHD ≥ 65 Gy signifikant das Überleben mit LR.

Tabelle 51: Bestrahlungsdosis und Überleben mit LR

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥ 65 Gy	<65 Gy	≥ 65 Gy
Anzahl n	28	72	45	41
[%] n=189	14,8	38,1	23,8	21,7
Medianes Überleben mit LR in Mo	6,5	6,9	7,1	10,9

p=0,0511 (für primäre RT), p=0,1935 (für adjuvante RT)

2.5.3 Tumorassoziierte Aspekte

2.5.3.1 Tumorlokalisierung

Je nach Tumorlokalisierung betrug das mediane Überleben mit LR 2,7 Monate bei CUP-Syndrom und 12,1 Monate bei Mundhöhlenkarzinom. Die Tumorlokalisierung erwies sich dabei als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben mit LR.

Tabelle 52: Tumorlokalisierung und Überleben mit LR

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	5	53	61	26	32	7	5
[%] n=189	2,6	28,0	32,3	13,8	16,9	3,7	2,6
Medianes Überleben mit LR in Mo	7,3	6,3	5,7	12,1	8,7	2,7	8,5

p=0,0021

2.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

LR-Patienten mit initialem T2-Tumor hatten mit median zwölf Monaten das längste Überleben mit Lokalrezidiv; mit T1-Tumor betrug es 9,9 Monate, mit T3-Tumor 8,2 Monaten, mit initialem T4-Tumor sank es auf 6,3 Monate.

Der bei Erstdiagnose festgelegte T-Status beeinflusste signifikant das Überleben mit lokalem Rezidiv.

Tabelle 53: T-Status und Überleben mit LR

	T1	T2	T3	T4	TX
Anzahl n	11	32	39	101	6
[%] n=189	5,8	16,9	20,6	53,4	3,2
Medianes Überleben mit LR in Mo	9,9	12,0	8,2	6,3	2,2

p<0,0001

N-Status

Bei initialer N0 Situation betrug das Überleben mit LR median 9,4 Monate; mit zunehmendem LK-Befall sank das Überleben mit LR auf bis zu 4,2 Monate bei N3-Status. Der initiale LK-Befall erwies sich als signifikante Einflussgröße auf das Überleben mit LR.

Tabelle 54: N-Status und Überleben mit LR

	N0	N1	N2	N3
Anzahl n	36	21	118	14
[%] n=189	19,4	11,5	61,2	7,5
Medianes Überleben mit LR in Mo	9,4	8,7	6,9	4,2

p=0,0166

2.5.3.3 Tumorstadium

Bei initialem Stadium I betrug das Überleben mit LR median 12,5 Monate, bei initialem Stadium IV C 4,2 Monate.

Das initiale Tumorstadium beeinflusste das Überleben mit LR signifikant.

Tabelle 55: Tumorstadium und Überleben mit LR

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C
Anzahl n	5	11	17	62	81	13
[%] n=189	2,6	5,8	9,0	32,8	42,9	6,9
Medianes Überleben mit LR in Mo	12,5	8,7	12,4	8,2	6,1	4,2

p=0,0025

2.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Lokalrezidiv

Tabelle 56: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das Überleben mit LR

Überleben mit LR	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	189	7,3			
ALTER					
Alter ≤60	125	6,9	0,5847-1,0596	0,1145	0,7885
Alter >60	64	7,8			
GESCHLECHT					
Weiblich	7	16,1	0,3865-1,4157	0,3627	0,7072
Männlich	182	7,3			
NOXENPROFIL					
Raucher	128	6,8	0,6043-1,1639	0,2926	0,8406
Nichtraucher	48	7,9			
Alkoholkonsum	122	6,3	0,5666-1,0470	0,0955	0,7692
Kein Alkoholkonsum	57	8,8			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	102	6,7	1,0834-1,9486	0,0126	1,4241
Adjuvante RT	87	8,3			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	28	6,5	0,3685-1,0023	0,0511	0,6573
Primäre RT ≥65 Gy	72	6,9			
Adjuvante RT <65 Gy	45	7,1	0,4874-1,1565	0,1935	0,7596
Adjuvante RT ≥65 Gy	41	10,9			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	5	7,3			
Oropharynx	53	6,3			
Hypopharynx	61	5,7			
Mundhöhle	26	12,1		0,0021	
Larynx	32	8,7			
CUP	7	2,7			
NNH	5	8,5			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	11	9,9			
T2	32	12,0			
T3	39	8,2		<0,0001	
T4	101	6,3			
TX	6	2,2			
N0	36	9,4			
N1	21	8,7			
N2	118	6,9		0,0166	
N3	14	4,2			

Überleben mit LR	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	5	12,5			
Stadium II	11	8,7			
Stadium III	17	12,4			
Stadium IV A	62	8,2		0,0025	
Stadium IV B	81	6,1			
Stadium IV C	13	4,2			

3. Metastasierung

3.1 Zeitlicher Verlauf

Neben den bereits initial metastasierten 29 Patienten (4,8%) im Stadium IV C entwickelten in der medianen Nachbeobachtungszeit von 45,9 Monaten 164 weitere Patienten (27,3%) Fernmetastasen, so dass letztlich 193/600 Patienten (32,2%) Fernmetastasen hatten.

Das mediane metastasenfremde Intervall betrug 12,8 Monaten.

Dabei waren innerhalb der ersten sechs Monate nach Tumorerstdiagnose 126/164 Patienten (76,8%) metastasenfremde, während bei 38/164 (23,2%) Filiae nachweisbar waren.

Nach weiteren sechs Monaten lagen bereits bei 77 Patienten (47,0%) Fernmetastasen vor; nach insgesamt 24 Monaten bei 113/164 Personen (68,9%).

Bei 150/164 Patienten (91,5%) manifestierten sich Filiae innerhalb der ersten fünf Jahre nach Tumorerstdiagnose; lediglich 14/164 Patienten (8,5%) waren bis dahin metastasenfremde.

Tabelle 57: Zeitlicher Verlauf der Metastasenmanifestation

	Zeitraum <6 Mo		Zeitraum <12 Mo		Zeitraum <24 Mo		Zeitraum <60 Mo	
	n=164	[%]	n=164	[%]	n=164	[%]	n=164	[%]
M +	38	23,2	77	47,0	113	68,9	150	91,5
M -	126	76,8	87	53,0	51	31,1	14	8,5

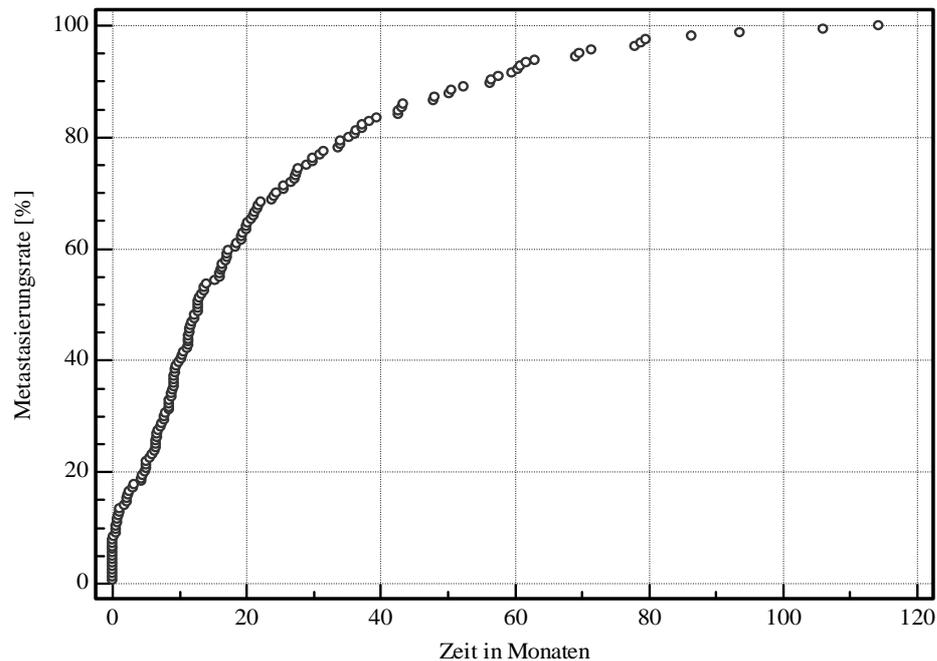


Abbildung 3: Metastasierungsrate

Zum Stichtag (1.12.2006) waren 176/193 Patienten mit diagnostizierten Fernmetastasen (91,2%) verstorben.

Das mediane Überleben mit Filiae betrug sechs Monate.

Innerhalb der ersten sechs Monaten nach Metastasendiagnose waren bereits 44,0% (n=85/193) der Patienten verstorben. Zwei Jahre nach Metastasendiagnose waren nur noch 58 Patienten (30,1%) am Leben. 20 Patienten (10,4%) lebten mehr als fünf Jahre mit einer metastasierten Tumorerkrankung.

Tabelle 58: Zeitlicher Verlauf des Überlebens mit Metastasen

	Zeitraum <6 Mo		Zeitraum <12 Mo		Zeitraum <24 Mo		Zeitraum <60 Mo	
	n=193	[%]	N=193	[%]	n=193	[%]	n=193	[%]
Verstorben	85	44,0	135	69,9	162	83,9	173	89,6
Nicht verstorben	108	56,0	58	30,1	31	16,1	20	10,4

3.2 Lokalisation und Verteilungsmuster

124 /193 (64,2%) Patienten mit Filiae entwickelten ein polytopes Verteilungsmuster, während sich bei 69/193 Patienten (35,8%) eine monotope Manifestation zeigte.

Tabelle 59: Manifestationsmuster der Metastasierung

	Polytop	Monotop
Anzahl n	124	69
[%] n=193	64,2	35,8
[%] n=600	20,7	11,5

p=0,1495

130 Patienten manifestierten Metastasen pleural, pulmonal und mediastinal, 61 Patienten ossär. 38 Patienten hepatisch, 15 Patienten cerebral.

Tabelle 60: Metastasenverteilung

	Gehirn	Leber	Knochen	Pleura/Lunge/ Mediastinum
Anzahl n	15	38	61	130
[%] n=193	7,8	19,7	31,6	67,4
[%] n=600	2,5	6,3	10,2	21,7

3.3 Gesamtüberleben mit Metastasen

Das mediane Gesamtüberleben mit Fernmetastasen betrug 20,7 Monate.

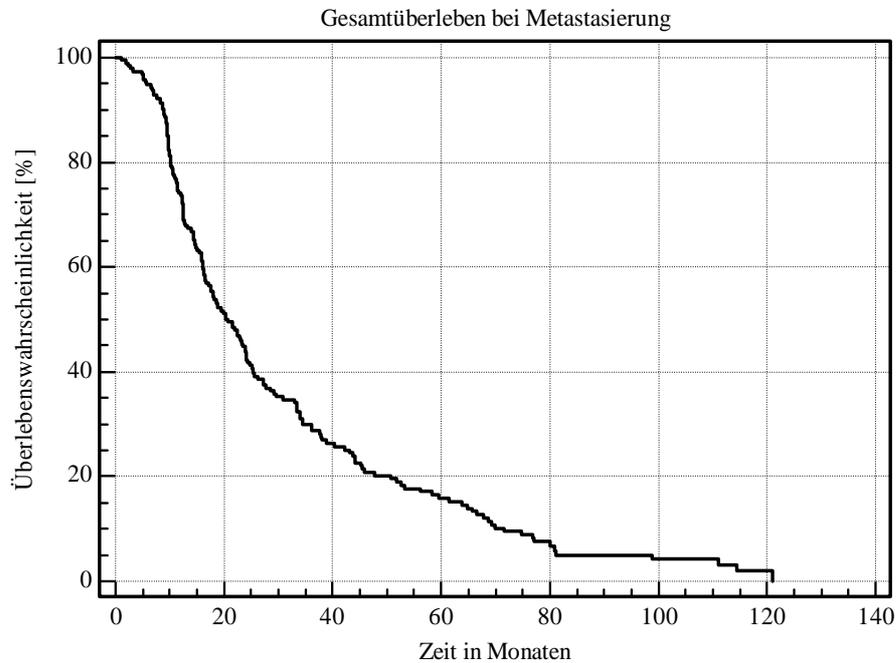


Abbildung 4: Gesamtüberleben mit Metastasen

3.4 Metastasierungsmuster

3.4.1 Patientencharakteristika

3.4.1.1 Patientenalter

120/193 Patienten (62,2%) mit Fernmetastasen waren jünger als 60 Jahre, 37,8% (n=73/193) älter als 60 Jahre.

Tabelle 61: Patientenalter und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Alter ≤60	120	62,2	275	67,6
Alter >60	73	37,8	132	32,4

p=0,2268

3.4.1.2 Geschlecht

182/193 Patienten (94,3%) mit Fernmetastasen waren Männer; (5,7%) Frauen.

Tabelle 62: Geschlecht und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Weiblich	11	5,7	31	7,6
Männlich	182	94,3	376	92,4

p=0,4911

3.4.1.3 Noxenprofil

Der Anteil der Raucher in der Patientengruppe mit Fernmetastasen betrug 71,0%

(n=137/193), der der Nichtraucher 23,8% (46/193) Patienten (23,8%).

Bei 129/193 Patienten (66,8%) fand sich eine positive Alkoholanamnese, bei 57/193

Patienten (29,5%) eine negative.

Tabelle 63: Noxenprofil und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Nikotinabusus	137	71,0	290	71,3
Kein Nikotinabusus	46	23,8	98	24,1
Nicht ermittelbar	10	5,2	18	4,7
Alkoholabusus	129	66,8	276	67,8
Kein Alkoholabusus	57	29,5	113	27,8
Nicht ermittelbar	7	3,6	18	4,4

p=0,7682 (für Alkoholkonsum), p=0,9425 (für Nikotinkonsum)

3.4.2 Therapieassoziierte Faktoren

3.4.2.1 Primärtherapie

95/193 Patienten (49,2%) mit FM waren nach Erstdiagnose mit einer primären RT bzw. RCT behandelt worden; 98/193 Patienten (50,8%) operiert und adjuvant nachbestrahlt.

Tabelle 64: Primärtherapie und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Primäre RT	95	49,2	175	43,0
Adjuvante RT	98	50,8	232	57,0

p=0,1615

3.4.2.2 Bestrahlungsdosis

23/193 Patienten (11,9%) Patienten mit FM nach primärer RT bzw. RCT hatten initial eine GHD <65 Gy erhalten, 58/193 Patienten (30,1%) eine GHD ≥65 Gy.

49/193 Patienten (25,4%) mit FM nach initialer OP und adjuvanter RT waren mit <65 Gy radiotherapiert, 58/193 Patienten (30,1%) dagegen mit ≥65 Gy.

Bei fünf Patienten (2,6%) konnte die exakte Bestrahlungsdosis nicht ermittelt werden.

Tabelle 65: Bestrahlungsdosis und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Primäre RT <65 Gy	23	11,9	50	12,3
Primäre RT ≥65 Gy	58	30,1	128	31,4
Adjuvante RT <65 Gy	49	25,4	104	25,6
Adjuvante RT ≥65 Gy	58	30,1	114	28,0
Dosis nicht ermittelbar	5	2,6	11	2,7

p=0,9217 (für primäre RT), p=0,8366 (für adjuvante RT)

3.4.3 Tumorcharakteristika

3.4.3.1 Tumorlokalisation

Hypopharynx- und Oropharynxkarzinome waren mit 75/193 (38,9%) bzw. 45/193 (23,3%) am häufigsten mit Fernmetastasen assoziiert, Nasopharynxkarzinome am seltensten (5/193 Patienten (2,6%)).

Tabelle 66: Tumorlokalisation und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
NP	5	2,6	12	2,9
OP	45	23,3	119	29,2
HP	75	38,9	109	26,8
MH	20	10,4	67	16,5
LA	33	17,1	86	21,1
CUP	9	4,7	4	1,0
NNH	6	3,1	10	2,5

p=0,0020

3.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

Ein initialer T4-Tumor lag am häufigsten bei FM (n=96/193; 49,7%) vor, ein T1-Befund dagegen nur bei 8,3% (n=16/193) FM. 66,3% (n=128/193) der Patienten mit FM hatten bei ED einen N2-Befall.

Tabelle 67: TNM-Klassifikation und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
T1	16	8,3	35	8,6
T2	34	17,7	98	24,1
T3	39	20,2	110	27,0
T4	96	49,7	159	39,1
TX	8	4,1	5	1,2

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
N0	31	16,1	126	31,0
N1	17	8,8	57	14,0
N2	128	66,3	198	48,6
N3	17	8,8	23	5,7
NX	--	--	3	0,7

p=0,0087 (für T-Status), p=0,0001 (für N-Status)

3.4.3.3 Tumorstadium

Am häufigsten lag einer Fernmetastasierung ein initiales Tumorstadium IV A (n=74/193; 38,3%) zugrunde.

Tabelle 68: Tumorstadium und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Stadium I	4	2,1	20	4,9
Stadium II	9	4,7	40	9,8
Stadium III	12	6,2	77	18,9
Stadium IV A	74	38,3	126	31,0
Stadium IV B	65	33,7	144	35,4
Stadium IV C	29	15,0	--	--

p<0,0001

3.4.3.4 Lokalrezidiv

104/193 Patienten (53,9%) mit FM hatten zudem ein LR.

Tabelle 69: Lokalrezidive und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Lokalrezidiv	104	53,9	85	20,9
Kein Lokalrezidiv	89	46,1	322	79,1

p=0,0001

3.4.3.5 Zweittumor

Bei 57/193 Patienten (29,5%) mit FM war zudem ein ZT bekannt.

Tabelle 70: Zweittumore und Metastasierungsmuster

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Zweittumor	57	29,5	25	6,1
Kein Zweittumor	136	70,5	382	93,9

p=0,0002

3.4.4 Zusammenfassung des Metastasierungsmusters

Tabelle 71: Zusammenfassung des Metastasierungsmusters

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
Gesamt	193	100	407	100
ALTER				
Alter ≤60	120	62,2	275	67,6
Alter >60	73	37,8	132	32,4
GESCHLECHT				
Weiblich	11	5,7	31	7,6
Männlich	182	94,3	376	92,4
NOXENPROFIL				
Nikotinabusus	137	71,0	290	71,3
Kein Nikotinabusus	46	23,8	98	24,1
Alkoholabusus	129	66,8	276	67,8
Kein Alkoholabusus	57	29,5	113	27,8
PRIMÄRTHERAPIE				
Primäre RT	85	44,0	185	45,5
Adjuvante RT	108	56,0	221	54,3
BESTRAHLUNGSDOSIS				
Primäre RT <65 Gy	23	11,9	50	12,3
Primäre RT ≥65 Gy	58	30,1	128	31,4
Adjuvante RT <65 Gy	49	25,4	104	25,6
Adjuvante RT ≥65 Gy	58	30,1	114	28,0
TUMORLOKALISATION				
Nasopharynx	5	2,6	12	2,9
Oropharynx	45	23,3	119	29,2
Hypopharynx	75	38,9	109	26,8
Mundhöhle	20	10,4	67	16,5
Larynx	33	17,1	86	21,1
CUP	9	4,7	4	1,0
NNH	6	3,1	10	2,5
T-STATUS				
T1	16	8,3	35	8,6
T2	34	17,7	98	24,1
T3	39	20,2	110	27,0
T4	96	49,7	159	39,1
TX	8	4,1	5	1,2
N-STATUS				
N0	31	16,1	126	31,0
N1	17	8,8	57	14,0
N2	128	66,3	198	48,6
N3	17	8,8	23	5,7
NX	--	--	3	0,7

	M+ n=193	M+ [%] n=193	M- n=407	M- [%] n=407
TUMORSTADIUM				
Stadium I	4	2,1	20	4,9
Stadium II	9	4,7	40	9,8
Stadium III	12	6,2	77	18,9
Stadium IV A	74	38,3	126	31,0
Stadium IV B	65	33,7	144	35,4
Stadium IV C	29	15,0	--	--
LOKALREZIDIV				
Lokalrezidiv	104	53,9	85	20,9
Kein Lokalrezidiv	89	46,1	322	79,1
ZWEITTUMOR				
Zweittumor	57	29,5	25	6,1
Kein Zweittumor	136	70,5	382	93,9

3.5 Metastasenfreies Intervall

Im Folgenden werden lediglich die Patienten mit neu diagnostizierten Filiae betrachtet; n=164 Patienten, die bereits bei Tumorerdtdiagnose ein Stadium IV C aufwiesen, gehen nicht in die Untersuchungen des metastasenfreien Intervalls ein.

3.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften

3.5.1.1 Patientenalter

In der FM-Patientengruppe der unter 60-Jährigen betrug das mediane metastasenfreie Intervall 14,1 Monate, in der Gruppe der über 60-Jährigen 12,3 Monate.

Das Patientenalter erwies sich dabei als kein signifikanter Einflussfaktor hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens.

Tabelle 72: Patientenalter und metastasenfreies Intervall

	Alter ≤60 Jahre	Alter >60 Jahre
Anzahl n	107	57
[%] n=164	65,2	34,8
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	14,1	12,3

p=0,7091

3.5.1.2 Geschlecht

Das mediane metastasenfreie Intervall betrug bei Frauen 13,3 Monate, bei Männern 12,8 Monate. Das Geschlecht ergab keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Intervall.

Tabelle 73: Geschlecht und metastasenfreies Intervall

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	8	156
[%] n=164	4,9	95,1
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	13,3	12,8

p=0,9952

3.5.1.3 Noxenprofil

Patienten mit Nikotinkonsum hatten ein medianes metastasenfreies Intervall von 12,3 Monaten, Patienten ohne Nikotinkonsum ein medianes metastasenfreies Intervall von 17,2 Monaten. Eine negative Nikotinanamnese erwies sich dabei als positiver Einflussfaktor auf das metastasenfreie Intervall.

Bei positiver Alkoholanamnese betrug das mediane metastasenfreie Intervall 13,3 Monaten im Vergleich zu 11,5 Monaten bei negativer Alkoholanamnese. Der Alkoholkonsum hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Intervall.

Tabelle 74: Noxenprofil und metastasenfreies Intervall

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	Negativ
Anzahl n	119	36	109	49
[%] n=164	72,6	22,0	66,5	29,9
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	12,3	17,2	13,3	11,5

p=0,0203 (für Nikotinkonsum), p=0,6373 (für Alkoholkonsum)

3.5.2 Therapieassoziierte Faktoren

3.5.2.1 Primärtherapie

Patienten nach primärer RT bzw. RCT waren median 13,7 Monate metastasenfrei, Patienten nach initialer OP und postoperativer RT dagegen 12,8 Monate.

Die Primärtherapie hatte keinen signifikanten Einfluss das metastasenfreie Intervall.

Tabelle 75: Primärtherapie und metastasenfreies Intervall

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	71	93
[%] n=164	43,3	56,7
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	13,7	12,8

p=0,7126

3.5.2.2 Bestrahlungsdosis

Patienten, die im Rahmen einer primären Radiatio eine Bestrahlungsdosis von mehr als 65 Gy erhalten hatten, zeigten kein signifikant längeres metastasenfreies Intervall als Patienten, die mit einer Dosis unter 65 Gy bestrahlt worden waren (15,4 Monate vs. 12,8 Monate).

Im Rahmen der postoperativen Radiatio ließ sich kein signifikanter Einfluss auf das metastasenfreie Intervall in Abhängigkeit von einer Bestrahlungsdosis bei 65 Gy nachweisen.

Tabelle 76: Bestrahlungsdosis und metastasenfreies Intervall

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n	16	52	42	51
[%] n=164	9,8	31,7	25,6	31,1
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	15,4	12,8	13,3	11,9

p=0,4902 (für primäre RT), p=0,6354 (für adjuvante RT)

3.5.3 Tumorassoziierte Aspekte

3.5.3.1 Tumorlokalisation

Je nach Tumorlokalisation lag das mediane metastasenfreie Intervall zwischen 6,8 Monaten bei Nasopharynxkarzinomen und 39,4 Monaten bei CUP-Syndrom. Naso- sowie Hypopharynxkarzinome manifestierten innerhalb des ersten Jahres nach Tumorerstdiagnose nachweisbare Fernmetastasen.

Die Tumorlokalisation erwies sich als kein signifikanter Einflussfaktor bezüglich des metastasenfreien Intervalls.

Tabelle 77: Tumorlokalisation und metastasenfreies Intervall

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	4	44	53	16	41	3	3
[%] n=164	2,4	26,8	32,3	9,8	25,0	1,8	1,8
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	6,8	15,2	11,3	12,8	16,0	39,4	36,2

p=0,7295

3.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

Patienten mit FM und initialem T1-Tumor hatten ein medianes metastasenfreies Intervall von 8,9 Monaten, mit T2-Tumoren von 17,2 Monaten, mit T3-Tumoren von 12,3 Monaten. FM-Patienten mit initialem T4-Befund hatten ein medianes metastasenfreies Intervall von 11,5 Monaten. Im TX-Status betrug das Intervall median 39,4 Monate. Der T-Status beeinflusste dabei nicht signifikant die Dauer des metastasenfreien Intervalls.

Tabelle 78: T-Status und metastasenfreies Intervall

	T1	T2	T3	T4	TX
Anzahl n	11	38	44	68	3
[%] n=164	6,7	23,2	26,8	41,5	1,8
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	8,9	17,2	12,3	11,5	39,4

p=0,6566

N-Status

FM-Patienten mit initialem N0-Status hatten ein medianes metastasenfreies Intervall von 12,8 Monaten; bei initialer N1-Situation betrug das metastasenfreie Intervall median 26,6 Monate, bei N2 median 11,5 und N3 median 16,3 Monate. Der Lymphknotenstatus hatte keinen Einfluss auf das metastasenfreie Intervall.

Tabelle 79: N-Status und metastasenfreies Intervall

	N0	N1	N2	N3	NX
Anzahl n	48	18	88	9	1
[%] n=164	29,3	11,0	53,6	5,5	0,6
Medianes metastasenfreies Intervall in Mo	12,8	26,6	11,5	16,3	8,5

p=0,3662

3.5.3.3 Tumorstadium

Bei FM-Patienten mit initialem Stadium I betrug das mediane metastasenfremes Intervall 4,7 Monaten, bei Stadium II 19,9 Monate, bei initialem Stadium III 12,7 Monate, bei Stadium IV A 18,5 und Stadium IV B 11,3 Monate. Das Tumorstadium hatte keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfremes Intervall.

Tabelle 80: Tumorstadium und metastasenfremes Intervall

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B
Anzahl n	4	9	12	74	65
[%] n=164	2,4	5,5	7,3	45,1	39,6
Medianes metastasenfremes Intervall in Mo	4,7	19,9	12,7	18,5	11,3

p=0,1828

3.5.3.4 Lokalrezidiv

72/164 Patienten (43,9%) mit FM hatten zudem ein LR bei einem medianen metastasenfremes Intervall von 12,8 Monaten. Ein LR hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des medianen metastasenfremes Intervalls.

Tabelle 81: Lokalrezidiv und metastasenfremes Intervall

	Lokalrezidiv	Kein Lokalrezidiv
Anzahl n	72	92
[%] n=164	43,9	56,1
Medianes metastasenfremes Intervall in Mo	12,8	12,8

p=0,9570

3.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das metastasenfremes Intervall

Tabelle 82: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das metastasenfremes Intervall

Metastasenfremes Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	164	12,8			
ALTER					
Alter ≤60	107	14,1	0,7665-1,4783	0,7091	1,5145
Alter >60	57	12,3			
GESCHLECHT					
Weiblich	8	13,3	0,4893-2,0529	0,9952	1,0022
Männlich	156	12,8			
NOXENPROFIL					
Raucher	119	12,3	0,4653-0,9375	0,0203	0,6546
Nichtraucher	36	17,2			
Alkoholkonsum	109	13,3	0,7687-1,5369	0,6373	1,0835
Kein Alkoholkonsum	49	11,5			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	71	13,7	0,7765-1,4477	0,7126	1,0595
Adjuvante RT	93	12,8			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	16	15,4	0,4413-1,4800	0,4902	0,8242
Primäre RT ≥65 Gy	52	12,8			
Adjuvante RT <65 Gy	42	13,3	0,7319-1,6674	0,6354	1,1025
Adjuvante RT ≥65 Gy	51	11,9			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	4	6,8			
Oropharynx	44	15,2			
Hypopharynx	53	11,3			
Mundhöhle	16	12,8		0,7295	
Larynx	41	16,0			
CUP	3	39,4			
NNH	3	36,2			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	11	8,9			
T2	38	17,2			
T3	44	12,3		0,6566	
T4	68	11,5			
TX	3	39,4			
N0	48	12,8			
N1	18	26,6			
N2	88	11,5		0,3662	
N3	9	16,3			
NX	1	8,5			

Metastatenfreies Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	4	4,7			
Stadium II	9	19,9			
Stadium III	12	12,7		0,1828	
Stadium IV A	74	18,5			
Stadium IV B	65	11,3			
LOKALREZIDIV					
Lokalrezidiv	72	12,8	0,7386-1,3774	0,9570	1,0085
Kein Lokalrezidiv	92	12,8			

3.6 Überleben mit Fernmetastasen

3.6.1 Patientenspezifische Eigenschaften

Zum Stichtag 1.12.2006 waren 176 (91,2%) der 193 Patienten mit Fernmetastasen verstorben, 17 Patienten (8,8%) am Leben.

Das mediane Überleben mit Fernmetastasen lag bei sechs Monaten.

3.6.1.1 Patientenalter

Patienten jünger als 60 Jahre hatten ein medianes Überleben mit Metastasen von sechs Monaten, ebenso die über 60-Jährigen.

Tabelle 83: Patientenalter und Überleben mit Metastasen

	Alter ≤60 Jahre	Alter >60 Jahre
Anzahl n	119	57
[%] n=176	67,6	32,4
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	6,0	6,0

p=0,6584

3.6.1.2 Geschlecht

Frauen mit FM überlebten im Median elf Monate, Männer mit FM fünf Monate.

Tabelle 84: Geschlecht und Überleben mit Metastasen

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	8	168
[%] n=176	4,5	95,4
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	11,0	5,0

p=0,1088

3.6.1.3 Noxenprofil

Patienten mit Tabakgenuss wiesen ein medianes Überleben mit Metastasen von sechs Monaten auf, während Patienten mit negativer Nikotinanamnese nach dem Zeitpunkt der

Fernmetastasendiagnose ein medianes Überleben von vier Monaten hatten. Hinsichtlich des Tabakkonsums ließ sich kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit mit Metastasen ermitteln.

Sowohl mit positiver als auch negativer Alkoholanamnese betrug das mediane Überleben mit Metastasen sechs Monate. Bezüglich des Alkoholkonsums ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei negativer Alkoholanamnese.

Tabelle 85: Noxenprofil und Überleben mit Metastasen

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	Negativ
Anzahl n	118	47	111	54
[%] n=176	67,0	26,7	63,1	30,7
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	6,0	4,0	6,0	6,0

p=0,3307 (für Nikotinkonsum), p=0,0433 (für Alkoholkonsum)

3.6.2 Therapieassoziierte Faktoren

3.6.2.1 Primärtherapie

Das mediane Überleben mit Metastasen betrug sowohl bei Patienten, die primär radiotherapiert worden waren, als auch bei Patienten, die eine postoperative Strahlentherapie erhalten hatten, sechs Monaten. Die primäre Behandlungsmodalität zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit Fernmetastasen.

Tabelle 86: Primärtherapie und Überleben mit Metastasen

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	87	89
[%] n=176	49,4	50,6
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	6,0	6,0

p=0,2034

3.6.2.2 Bestrahlungsdosis

Im Rahmen der primären Radiatio ergab sich ein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Überleben mit Fernmetastasen.

Die Bestrahlungsdosis bei einer adjuvanten Strahlentherapie erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße auf das Überleben mit Fernmetastasen.

Tabelle 87: Bestrahlungsdosis und Überleben mit Metastasen

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n=176	25	57	46	41
[%] n=176	14,2	32,4	26,1	23,3
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	5,0	7,0	7,0	6,0

p=0,0464 (für primäre RT), p=0,6354 (für adjuvante RT)

3.6.3 Tumorassoziierte Aspekte

3.6.3.1 Tumorlokalisation

Je nach Tumorlokalisation lag das Gesamtüberleben mit Fernmetastasen zwischen vier Monaten bei Oropharynxkarzinomen und 14 Monaten bei Nasopharynxkarzinomen.

Nach Diagnose der Metastasierung verstarben innerhalb des ersten Jahres alle Patienten mit Ausnahme der Patienten mit diagnostiziertem Malignom im Nasopharynxbereich.

Die Tumorlokalisation erwies sich dabei als nicht-signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben mit Fernmetastasen.

Tabelle 88: Tumorlokalisation und Überleben mit Metastasen

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	5	43	67	18	29	8	6
[%] n=176	2,8	24,4	38,1	10,2	16,5	4,5	3,4
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	14,0	4,0	4,0	6,0	8,0	8,5	10,0

p=0,7421

3.6.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

Patienten mit einem diagnostizierten T1-, sowie einem T4-Status wiesen ein medianes Überleben mit Fernmetastasen von je sechs Monaten auf, während im T2- und T3-Status das Überleben mit Filiae median je fünf Monate betrug. Im TX-Status lag im metastasierten Status ein Überlebenszeitraum von neun Monaten vor.

Der T-Status erwies sich dabei als nicht-signifikant hinsichtlich des Überlebens mit Fernmetastasen.

Tabelle 89: T-Status und Überleben mit Metastasen

	T1	T2	T3	T4	TX
Anzahl n	15	28	36	90	7
[%] n=176	8,5	15,9	20,5	51,1	4,0
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	6,0	5,0	5,0	6,0	9,0

p=0,9946

N-Status

Ausgehend von einem N0-Status ergab sich ein medianes Überleben mit Fernmetastasen von acht Monaten. Patienten mit einem N1-Status lebten median 6,5 Monate mit Metastasen, während sich mit einem N2-Status ein Zeitraum von fünf Monaten ergab. Im N3-Status lag ein medianes Überleben mit Metastasen von 6,5 Monaten vor.

Der Lymphknotenstatus erwies sich als nicht-signifikante Größe im Hinblick auf das Überleben mit Filiae.

Tabelle 90: N-Status und Überleben mit Metastasen

	N0	N1	N2	N3
Anzahl n	30	16	114	16
[%] n=176	17,0	9,1	64,8	9,1
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	8,0	6,5	5,0	6,5

p=0,9550

3.6.3.3 Tumorstadium

Patienten, die sich im Stadium I befanden, zeigten ein medianes Überleben mit FM von neun Monaten; im Stadium II betrug der Zeitraum acht Monate, während Patienten im Stadium III median sieben Monaten nach Diagnose der Fernmetastasierung lebten. Im Stadium IV A zeigte sich ein medianes Überleben von sechs Monaten, im Stadium IV B von vier Monaten. Patienten im Stadium IV C, die bereits im Rahmen des Stagings Filiae aufwiesen, lebten median neun Monate.

Hinsichtlich der Stadieneinteilung ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben mit FM.

Tabelle 91: Tumorstadium und Überleben mit Metastasen

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C
Anzahl n	3	9	12	67	59	26
[%] n=176	1,7	5,1	6,8	38,1	33,5	14,8
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	9,0	8,0	7,0	6,0	4,0	9,0

p=0,4122

3.6.3.4 Lokalrezidiv

Patienten, die neben der Fernmetastasierung auch ein Lokalrezidiv aufwiesen (n=102; 58,0%), zeigten ein medianes Überleben nach Diagnose der Metastasen von fünf Monaten, während das mediane Überleben mit Metastasen bei Patienten ohne Lokalrezidiv sechs Monate betrug.

Ein Lokalrezidiv hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit Metastasen.

Tabelle 92: Lokalrezidiv und Überleben mit Metastasen

	Lokalrezidiv	Kein Lokalrezidiv
Anzahl n	102	74
[%] n=176	58,0	42,0
Medianes Überleben mit Metastasen in Mo	5,0	6,0

p=0,7310

3.6.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Fernmetastasen

Tabelle 93: Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Fernmetastasen

Überleben mit Fernmetastasen	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	176	6,0			
ALTER					
Alter ≤60	119	6,0	0,7683-1,5175	0,6584	1,0692
Alter >60	57	6,0			
GESCHLECHT					
Weiblich	8	11,0	0,3400-1,1139	0,1088	0,5826
Männlich	168	5,0			
NOXENPROFIL					
Raucher	118	6,0	0,5857-1,1974	0,3307	0,8575
Nichtraucher	47	4,0			
Alkoholkonsum	111	6,0	0,4994-0,9895	0,0433	0,7375
Kein Alkoholkonsum	54	6,0			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	87	6,0	0,8946-1,6872	0,2034	1,1964
Adjuvante RT	89	6,0			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	25	5,0	0,3178-0,9907	0,0464	0,6473
Primäre RT ≥65 Gy	57	7,0			
Adjuvante RT <65 Gy	46	7,0	0,7110-1,7486	0,6354	1,1003
Adjuvante RT ≥65 Gy	41	6,0			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	5	14,0			
Oropharynx	43	4,0			
Hypopharynx	67	4,0			
Mundhöhle	18	6,0		0,7421	
Larynx	29	8,0			
CUP	8	8,5			
NNH	6	10,0			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	15	6,0			
T2	28	5,0			
T3	36	5,0		0,9946	
T4	90	6,0			
TX	7	9,0			
N0	30	8,0			
N1	16	6,5		0,9550	
N2	114	5,0			
N3	16	6,5			

Überleben mit Fernmetastasen	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	3	9,0			
Stadium II	9	8,0			
Stadium III	12	7,0		0,4122	
Stadium IV A	67	6,0			
Stadium IV B	59	4,0			
Stadium IV C	26	9,0			
LOKALREZIDIV					
Lokalrezidiv	102	5,0	0,6885-1,2993	0,7310	0,9519
Kein Lokalrezidiv	74	6,0			

4. Zweitkarzinome

Bei 123/600 Patienten (20,5%) wurden Zweitmalignome diagnostiziert.

4.1 Zeitliches Auftreten

Vor Erstdiagnose des HNO-Tumors war bereits bei 36 Patienten (29,3%) ein Malignom bekannt. Bei 30 Patienten (24,4%) wurde synchron mit dem HNO-Tumor ein zusätzliches Zweitmalignom diagnostiziert; bei 57 Patienten (46,3%) metachron.

Tabelle 94: Zeitliches Auftreten der ZT

	ZT vor Erstdiagnose des HNO-Tumors	Synchrones Auftreten	Metachrones Auftreten
Anzahl n	36	30	57
[%] n=123	29,3	24,4	46,3

4.2 Lokalisation

Bei 25/123 Patienten (20,3%) befand sich der Zweittumor ebenfalls im Kopf-Hals-Gebiet. Weitere 25/123 Patienten (20,3%) hatten in ihrer Anamnese ein Ösophaguskarzinom aufzuweisen. Am häufigsten wurde bei insgesamt 42/123 Patienten (34,1%) die Diagnose eines Bronchialkarzinoms gestellt.

Tabelle 95: ZT und deren Lokalisation

	ZT im HNO- Bereich	Ösophagus- karzinom	Bronchial- karzinom	Sonstige Tumore
Anzahl n	25	25	42	31
[%] n=123	20,3	20,3	34,1	25,2

4.3 Überleben der Patienten mit Zweitkarzinomen

Zum Stichtag (1.12.06) waren 92/123 Patienten (74,8%) mit dokumentierten Zweitumoren verstorben. 31/123 Patienten mit Zweittumor waren zu diesem Zeitpunkt am Leben. Das mediane Überleben der Patienten mit Zweittumor betrug 17,3 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit diagnostiziertem Zweitmalignom lag bei 45,3 Monaten.

4.4 Zweitkarzinomentstehung

4.4.1 Patientencharakteristika

4.4.1.1 Patientenalter

81/123 Patienten (65,9%) mit Zweittumor waren jünger als 60 Jahre; 34,1% (n=42/123) wiesen ein Alter von über 60 Jahren auf.

Tabelle 96: Patientenalter und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Alter ≤60	81	65,9	314	65,8
Alter >60	42	34,1	163	34,2

p=0,9193

4.4.1.2 Geschlecht

118/123 Patienten (95,9%) mit Zweitmalignom waren männlichen Geschlechts; der Anteil der Frauen betrug 4,1% (n=5/123).

Tabelle 97: Geschlecht und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Weiblich	5	4,1	37	7,8
Männlich	118	95,9	440	92,2

p=0,2177

4.4.1.3 Noxenprofil

Bei 69,9% (n=86/123) fand sich in der Anamnese ein Tabakgenuss; lediglich 22,0% (n=27/123) der Patienten mit Zweitumor waren Nichtraucher.

81/123 Patienten (65,8%) hatten eine positive Alkoholanamnese aufzuweisen; bei 28,5% (n=35) fand sich anamnestisch kein Alkoholkonsum.

Bei 10/123 Patienten (8,1%) bzw. 7/123 Patienten (5,7%) konnte auf keine Information hinsichtlich des Nikotin- bzw. des Alkoholkonsums zurückgegriffen werden.

Tabelle 98: Noxenprofil und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Nikotinabusus	86	69,9	341	71,5
Kein Nikotinabusus	27	22,0	117	24,5
Nicht ermittelbar	10	8,1	19	4,0
Alkoholabusus	81	65,8	324	67,9
Kein Alkoholabusus	35	28,5	135	28,3
Nicht ermittelbar	7	5,7	18	3,8

p=0,9629 (für Alkoholkonsum), p=0,8094 (für Nikotinkonsum)

4.4.2 Therapieassoziierte Faktoren

4.4.2.1 Primärtherapie

48/123 Patienten (39,0%) hatten im Rahmen der Therapie des HNO-Tumors eine primäre Radiatio erhalten, während sich 75/123 Patienten (61,0%) einer chirurgischen Intervention mit anschließender Strahlentherapie unterzogen hatten.

Tabelle 99: Primärtherapie und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Primäre RT	48	39,0	222	46,5
Adjuvante RT	75	61,0	255	53,5

p=0,1582

4.4.2.2 Bestrahlungsdosis

13/123 Patienten (10,6%) hatten im Rahmen der primären Strahlentherapie eine Dosis von weniger als 65 Gy erhalten; bei 32/123 Patienten (26,0%) lag die Dosis der primären Radiatio über 65 Gy.

37/123 Patienten (30,1%) wurde bei einer adjuvant ausgerichteten Strahlentherapie eine Dosis von weniger als 65 Gy appliziert, während 36/123 Patienten (29,3%) eine Dosis von mehr als 65 Gy erhalten hatten.

Bei 5/123 Patienten (4,1%) konnte auf keine genaue Angabe der GHD zurückgegriffen werden.

Tabelle 100: Bestrahlungsdosis und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Primäre RT <65 Gy	13	10,6	60	12,6
Primäre RT ≥65 Gy	32	26,0	154	32,3
Adjuvante RT <65 Gy	37	30,1	116	24,3
Adjuvante RT ≥65 Gy	36	29,3	136	28,5
Dosis nicht ermittelbar	5	4,1	11	2,3

p=0,9467 (für primäre RT), p=0,5699 (für adjuvante RT)

4.4.3 Tumorcharakteristika

4.4.3.1 Tumorlokalisation

Patienten mit Hypopharynxkarzinomen sowie mit Malignomen im Bereich des Oropharynx wiesen am häufigsten Zweittumore auf (29,3%, n=36/123 bzw. 28,4%, n=35/123). Patienten mit CUP-Syndrom zeigten keinen Sekundärtumor.

Tabelle 101: Tumorlokalisation und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
NP	2	1,6	15	3,1
OP	35	28,4	129	27,0
HP	36	29,3	148	31,0
MH	19	15,4	68	14,3
LA	27	22,0	92	19,3
CUP	--	--	13	2,7
NNH	4	3,3	12	2,5

p=0,5486

Zweitkarzinome im HNO-Bereich fanden sich mit 52,0% (n=13) bei Patienten, deren Primärtumor im Oro- bzw. Hypopharynx lokalisiert war. Weitere 24,0% (n=6) der Patienten wiesen ein Mundhöhlenkarzinom auf.

Malignome im Ösophagus traten bei 60,0% (n=15) der Patienten auf, die einen Ersttumor im Oro- bzw. Hypopharynx hatten.

Bronchialkarzinome fanden sich ebenfalls am häufigsten mit 66,6% (n=28) bei Patienten mit Primärtumor im Bereich des Oro- und Hypopharynx. Larynxkarzinome wiesen 19,0% (n=8) der Patienten als Ersttumor auf.

Tumore, die an anderen Stellen lokalisiert waren, traten am häufigsten mit 29,0% (n=9) bei Patienten mit primärem Larynxkarzinom auf.

Tabelle 102: Tumorklassifikation nach dem TNM-System

	HNO-Bereich		Ösophagus		Lunge		Sonstige Lokalisation	
	n=25	[%] n=25	n=25	[%] n=25	n=42	[%] n=42	n=31	[%] n=31
NP	1	4,0	--	--	--	--	1	3,2
OP	6	24,0	8	32,0	14	33,3	7	22,6
HP	7	28,0	7	28,0	14	33,3	8	25,8
MH	6	24,0	4	16,0	4	9,5	5	16,1
LA	5	20,0	5	20,0	8	19,0	9	29,0
CUP	--	--	--	--	--	--	--	--
NNH	--	--	1	4,0	2	4,8	1	3,2

4.4.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

Am häufigsten fanden sich Zweitumore bei Patienten, deren Primärtumor ein T2- bzw. T4-Stadium hatte (jeweils zu 33,3%, n=41/123).

Der Lymphknotenstatus des Primärtumors war am häufigsten als N2-Status klassifiziert worden (48,8%, n=60).

Tabelle 103: TNM-System und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
T1	13	10,6	38	8,0
T2	41	33,3	91	19,1
T3	28	22,8	121	25,4
T4	41	33,3	214	44,9
TX	--	--	13	2,7
N0	38	30,9	119	24,9
N1	23	18,7	51	10,7
N2	60	48,8	266	55,8
N3	1	0,8	39	8,2
NX	1	0,8	2	0,4

p=0,0024 (für T-Status), p=0,0037 (für N-Status)

4.4.3.3 Tumorstadium

79/123 Patienten (64,2%) der Patienten mit Zweittumor wiesen ein Stadium IV des HNO-Tumors auf, während sich bei lediglich 4/123 Patienten (3,3%) mit Stadium I ein Zweittumor zeigte.

Tabelle 104: Tumorstadium und ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Stadium I	4	3,3	20	4,2
Stadium II	18	14,6	31	6,5
Stadium III	22	17,9	67	14,0
Stadium IV A	39	31,7	161	33,8
Stadium IV B	34	27,6	175	36,7
Stadium IV C	6	4,9	23	4,8

p=0,0418

4.4.4 Zusammenfassung der Zweittumorentstehung

Tabelle 105: Zusammenfassung der ZT-Entstehung

	ZT+ n=123	ZT+ [%] n=123	ZT- n=477	ZT- [%] n=477
Gesamt	123	100	477	100
ALTER				
Alter ≤60	81	65,9	314	65,8
Alter >60	42	34,1	163	34,2
GESCHLECHT				
Weiblich	5	4,1	37	7,8
Männlich	118	95,9	440	92,2
NOXENPROFIL				
Nikotinabusus	86	69,9	341	71,5
Kein Nikotinabusus	27	22,0	117	24,5
Alkoholabusus	81	65,8	324	67,9
Kein Alkoholabusus	35	28,5	135	28,3
PRIMÄRTHERAPIE				
Primäre RT	48	39,0	222	46,5
Adjuvante RT	75	61,0	255	53,5
BESTRAHLUNGSDOSIS				
Primäre RT <65 Gy	13	10,6	60	12,6
Primäre RT ≥65 Gy	32	26,0	154	32,3
Adjuvante RT <65 Gy	37	30,1	116	24,3
Adjuvante RT ≥65 Gy	36	29,3	136	28,5
TUMORLOKALISATION				
Nasopharynx	2	1,6	15	3,1
Oropharynx	35	28,4	129	27,0
Hypopharynx	36	29,3	148	31,0
Mundhöhle	19	15,4	68	14,3
Larynx	27	22,0	92	19,3
CUP	--	--	13	2,7
NNH	4	3,3	12	2,5
T-STATUS				
T1	13	10,6	38	8,0
T2	41	33,3	91	19,1
T3	28	22,8	121	25,4
T4	41	33,3	214	44,9
TX	--	--	13	2,7
N-STATUS				
N0	38	30,9	119	24,9
N1	23	18,7	51	10,7
N2	60	48,8	266	55,8
N3	1	0,8	39	8,2
NX	1	0,8	2	0,4
TUMORSTADIUM				
Stadium I	4	3,3	20	4,2
Stadium II	18	14,6	31	6,5
Stadium III	22	17,9	67	14,0
Stadium IV A	39	31,7	161	33,8
Stadium IV B	34	27,6	175	36,7
Stadium IV C	6	4,9	23	4,8

4.5 Zweittumorfrees Intervall

Im Folgenden werden zur Beurteilung potentieller Einflussfaktoren auf das zweittumorfrie Intervall lediglich die synchron bzw. metachron aufgetretenen Malignome berücksichtigt.

4.5.1 Patientenspezifische Eigenschaften

4.5.1.1 Patientenalter

Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, zeigten ein längeres zweittumorfrees Intervall als Personen, die älter als 60 Jahre waren (25,6 Monate vs. 10,7 Monate). Der Unterschied erwies sich als signifikant.

Tabelle 106: Patientenalter und ZT-freies Intervall

	Alter ≤60	Alter >60
Anzahl n	65	22
[%] n=87	74,7	25,3
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	25,6	10,7

p=0,0434

4.5.1.2 Geschlecht

Die Unterschiede des zweittumorfreen Intervalls (43,3 Monate bei Frauen vs. 21,2 Monate bei Männern) unter Berücksichtigung des Geschlechts erwiesen sich als nicht-signifikant.

Tabelle 107: Geschlecht und ZT-freies Intervall

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	3	84
[%] n=87	3,4	96,6
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	43,3	21,2

p=0,9062

4.5.1.3 Noxenprofil

Weder ein Tabakgenuss noch eine positive Alkoholanamnese beeinflussten signifikant das mediane zweittumorfrem Intervall.

Tabelle 108: Noxenprofil und ZT-freies Intervall

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Anzahl n	63	17	61	22
[%] n=87	72,4	19,5	70,1	25,3
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	23,2	10,4	21,1	25,6

p=0,5487 (für Nikotinkonsum), p=0,6936 (für Alkoholkonsum)

4.5.2 Therapieassoziierte Faktoren

4.5.2.1 Primärtherapie

Die Primärtherapie des HNO-Tumors beeinflusste signifikant die Dauer des zweittumorfrem Intervalls. So betrug das mediane zweittumorfrem Intervall bei primär radiotherapierten Patienten zehn Monate, während es bei Patienten mit adjuvanter Radiatio bei 27,2 Monaten lag.

Tabelle 109: Primärtherapie und ZT-freies Intervall

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	32	55
[%] n=87	36,8	63,2
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	10,0	27,2

p=0,0191

4.5.2.2 Bestrahlungsdosis

Im Rahmen einer primären Radiatio erwies sich die Bestrahlungsdosis mit einer Grenze von 65 Gy als nicht-signifikant.

Bei einer adjuvanten Radiatio zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des zweitumorfreen Intervalls bei einer applizierten Dosis von mehr als 65 Gy verglichen mit einer Dosis unterhalb von 65 Gy.

Tabelle 110: Bestrahlungsdosis und ZT-freies Intervall

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n	8	23	26	28
[%] n=87	9,2	26,4	29,9	32,2
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	8,0	10,4	23,2	38,8

p=0,3829 (für primäre RT), p=0,0200 (für adjuvante RT)

4.5.3 Tumorassoziierte Aspekte

4.5.3.1 Tumorlokalisierung des Primärtumors

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung des HNO-Karzinoms trat bei Tumoren mit Lokalisation im Bereich der Mundhöhle, des Oro- sowie des Hypopharynx innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose des Kopf-Hals-Tumors ein Zweitkarzinom auf.

Bei Patienten mit Larynxkarzinomen sowie Malignomen im Bereich der Sinus paranasales fand sich ein medianes zweitumorfrees Überleben von mehr als zwei Jahren.

Patienten mit Nasopharynxkarzinom bzw. CUP-Syndrom entwickelten keinen synchronen bzw. metachronen Tumor. Der Einfluss der Tumorlokalisierung des Primärtumors auf die zeitliche Entstehung des Primärtumors war nicht signifikant.

Tabelle 111: Tumorlokalisation und ZT-freies Intervall

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	--	26	26	13	19	--	3
[%] n=87	--	29,9	29,9	14,9	21,8	--	3,4
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	--	23,8	21,9	10,6	25,6	--	43,4

p=0,7431

4.5.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

Das zweittumorfremie Intervall lag zwischen median 5,3 Monaten bei einem T1-Tumor und 26,6 Monaten bei einem T4-Tumor. Der T-Status erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße auf die Dauer des zweittumorfremien Intervalls.

Tabelle 112: T-Status und ZT-freies Intervall

	T1	T2	T3	T4
Anzahl n	11	29	18	29
[%] n=87	12,6	33,3	20,7	33,3
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	5,3	29,4	16,1	26,6

p=0,1355

N-Status

Der lokale Lymphknotenstatus beeinflusste signifikant das mediane zweittumorfremie Überleben, so dass sich eine deutliche Differenz zwischen Patienten mit N0/N1-Status und Patienten mit N2-Status fand (25,8 Monate bei N0/26,6 Monate bei N1 vs. 10,5 Monate bei N2-Status).

Tabelle 113: N-Status und ZT-freies Intervall

	N0	N1	N2	N3	NX
Anzahl n	25	17	44	--	1
[%] n=87	28,7	19,5	50,6	--	1,1
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	25,8	26,6	10,5	--	0

p=0,0036

4.5.3.3 Tumorstadium

Der mediane zweittumorfremie Zeitraum lag zwischen 2,1 Monaten bei Patienten mit Stadium I und 50,3 Monaten bei Personen mit Stadium II. Das Tumorstadium erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße hinsichtlich des medianen zweittumorfremien Intervalls.

Tabelle 114: Tumorstadium und ZT-freies Intervall

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C
Anzahl n	3	11	15	31	24	3
[%] n=87	3,4	12,6	17,2	35,6	27,6	3,4
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	2,1	50,3	17,4	27,4	10,4	1,6

p=0,0635

4.5.3.4 Tumorlokalisierung des Zweitumors

Das mediane zweittumorfremie Intervall lag zwischen 3,9 Monaten bei Patienten, die als Zweitmalignom ein Ösophaguskarzinom entwickelten und 27,4 Monaten, bei Patienten, deren Sekundärtumor ein Bronchialkarzinom war. Der Unterschied in der zeitlichen Entwicklung je nach Lokalisation des Sekundärtumors war nicht signifikant.

Tabelle 115: Lokalisation des Zweitumors

	HNO-Bereich	Ösophagus	Lunge	Sonstige Lokalisation
Anzahl n	17	23	33	14
[%] n=87	19,5	26,4	37,9	16,1
Medianes ZT-freies Intervall in Mo	23,4	3,9	27,4	23,2

p=0,6790

4.5.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das zweittumorfreie Intervall

Tabelle 116: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das ZT-freies Intervall

ZT-freies Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	87	21,2			
ALTER					
Alter ≤60	65	25,6	1,0176-3,1876	0,0434	1,6160
Alter >60	22	10,7			
GESCHLECHT					
Weiblich	3	43,4	0,3009-2,9002	0,9062	0,9341
Männlich	84	21,2			
NOXENPROFIL					
Raucher	63	23,2	0,6723-2,1109	0,5487	1,1746
Nichtraucher	17	10,4			
Alkoholkonsum	61	21,1	0,6652-1,8454	0,6936	1,1005
Kein Alkoholkonsum	22	25,6			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	32	10,0	0,3414-0,9087	0,0191	0,6037
Adjuvante RT	55	27,2			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	8	8,0	0,6424-3,1673	0,3829	1,3984
Primäre RT ≥65 Gy	23	10,4			
Adjuvante RT <65 Gy	26	23,2	0,2758-0,8959	0,0200	0,5503
Adjuvante RT ≥65 Gy	28	38,8			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	--	--			
Oropharynx	26	23,8			
Hypopharynx	26	21,9			
Mundhöhle	13	10,6		0,7431	
Larynx	19	25,6			
CUP	--	--			
NNH	3	43,4			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	11	5,3			
T2	29	29,4			
T3	18	16,1		0,1355	
T4	29	26,6			
N0	25	25,8			
N1	17	26,6			
N2	44	10,5		0,0036	
N3	--	--			
NX	1	0			

ZT-freies Intervall	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	3	2,1			
Stadium II	11	50,3			
Stadium III	15	17,4		0,0635	
Stadium IV A	31	27,4			
Stadium IV B	24	10,4			
Stadium IV C	3	1,6			
TUMORLOKALISATION DES ZWEITTUMORS					
HNO-Bereich	17	23,4		0,6790	
Ösophagus	23	3,9			
Lunge	33	27,4			
Sonstige Lokalisation	14	23,2			

4.6 Überleben mit Zweittumor

4.6.1 Patientenspezifische Eigenschaften

4.6.1.1 Patientenalter

Patienten mit Zweittumor, die älter als 60 Jahre waren, zeigten ein längeres medianes Überleben mit Zweittumor als Patienten, die jünger als 60 Jahre waren (32,7 Monate vs. 13,0 Monate). Der Unterschied erwies sich als signifikant.

Tabelle 117: Patientenalter und Überleben mit ZT

	Alter ≤60	Alter >60
Anzahl n	60	32
[%] n=92	65,2	34,8
Medianes Überleben mit ZT in Mo	13,0	32,7

p=0,0136

4.6.1.2 Geschlecht

Der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern hinsichtlich des medianen Überlebens mit Zweitmalignom (23,1 Monate bei Frauen vs. 17,4 Monate bei Männern) erwies sich als nicht-signifikant.

Tabelle 118: Geschlecht und Überleben mit ZT

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	4	88
[%] n=92	4,3	95,7
Medianes Überleben mit ZT in Mo	23,1	17,4

p=0,9376

4.6.1.3 Noxenprofil

Bei Rauchern fand sich ein medianes Überleben mit Zweittumor von 23,2 Monaten; bei Nichtrauchern betrug der Zeitraum 10,4 Monate. Der Tabakgenuss hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit einem Zweitkarzinom.

Bei positiver Alkoholanamnese betrug das mediane Überleben mit Zweitkarzinom 21,1 Monate, während bei Patienten ohne Alkoholkonsum der vergleichbare Zeitraum bei 25,6 Monaten lag. Der Alkoholgenuss hatte keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Überleben mit Zweitmalignom.

Tabelle 119: Noxenprofil und Überleben mit ZT

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Anzahl n	63	17	61	22
[%] n=92	68,5	18,5	66,3	23,9
Medianes Überleben mit ZT in Mo	23,2	10,4	21,1	25,6

p=0,5487 (für Nikotinkonsum), p=0,6936 (für Alkoholkonsum)

4.6.2 Therapieassoziierte Faktoren

4.6.2.1 Primärtherapie

Patienten, die adjuvant radiotherapiert worden waren, zeigten ein längeres medianes Überleben bei diagnostiziertem Zweittumor als Patienten nach primärer RT oder RCT (20,9 Monate vs. 14,4 Monate). Die Primärtherapie erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße hinsichtlich des medianen Überlebens bei bestehendem Zweitmalignom.

Tabelle 120: Primärtherapie und Überleben mit ZT

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	39	53
[%] n=92	42,4	57,6
Medianes Überleben mit ZT in Mo	14,4	20,9

p=0,3433

4.6.2.2 Bestrahlungsdosis

Eine GHD <65 Gy beeinflusste weder bei der primären noch der adjuvanten Radiatio signifikant das Überleben mit Zweittumor.

Tabelle 121: Bestrahlungsdosis und Überleben mit ZT

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n	11	25	25	27
[%] n=92	12,0	27,2	27,2	29,3
Medianes Überleben mit ZT in Mo	10,1	14,5	23,7	20,2

p=0,7279 (für primäre Radiatio), p=0,5074 (für adjuvante Radiatio)

4.6.3 Tumorassoziierte Aspekte

4.6.3.1 Tumorlokalisierung

Die Tumorlokalisierung des HNO-Tumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit Zweittumor.

Tabelle 122: Tumorlokalisierung und Überleben mit ZT

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	1	23	30	12	22	--	4
[%] n=92	1,1	25,0	32,6	13,0	23,9	--	4,3
Medianes Überleben mit ZT in Mo	660,3	17,8	17,3	10,8	35,4	--	9,9

p=0,3720

4.6.3.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

Patienten mit einem T2- bzw. T3-Status des Primärtumors zeigten ein längeres medianes Überleben bei Zweitkarzinom als Personen, bei denen im Rahmen der präoperativen Staginguntersuchungen ein T1- bzw. T4-Status diagnostiziert worden war (20,8 Monaten

bei T2/20,2 Monate bei T3 vs. 16,3 Monate bei T1/17,3 Monate bei T4). Die Tumorgröße des HNO-Tumors erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße auf das mediane Überleben mit Zweittumor.

Tabelle 123: T-Status und Überleben mit ZT

	T1	T2	T3	T4
Anzahl n	10	25	23	34
[%] n=92	10,9	27,2	25,0	37,0
Medianes Überleben mit ZT in Mo	16,3	20,8	20,2	17,3

p=0,7302

N-Status

Unter Berücksichtigung des Lymphknotenstatus ergab sich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des medianen Überlebens mit Zweittumor. Der N-Status des Primärtumors zeigte sich somit als nicht-signifikante Einflussgröße auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei diagnostiziertem Zweitmalignom.

Tabelle 124: N-Status und Überleben mit ZT

	N0	N1	N2	N3	NX
Anzahl n	29	14	47	1	1
[%] n=92	31,5	15,2	51,1	1,1	1,1
Medianes Überleben mit ZT in Mo	17,3	17,2	18,5	130,6	13,9

p=0,8323

4.6.3.3 Tumorstadium

Die Unterschiede hinsichtlich des Überlebenszeitraumes mit diagnostiziertem Zweitumor in Anhängigkeit von dem Tumorstadium des HNO-Malignoms erwiesen sich als nicht-signifikant.

Tabelle 125: Tumorstadium und Überleben mit ZT

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B	Stadium IV C
Anzahl n	3	12	14	31	26	6
[%] n=92	3,3	13,0	15,2	33,7	28,3	6,5
Medianes Überleben mit ZT in Mo	35,9	17,8	23,7	16,4	16,4	12,9

p=0,7297

4.6.3.4 Tumorlokalisierung des Zweittumors

Patienten mit Ösophaguskarzinom zeigten ein medianes Überleben mit Zweittumor von 11,3 Monaten. Bei Patienten mit Bronchialkarzinomen lag das Überleben mit Sekundärtumor bei 14,5 Monaten. War der Zweittumor im HNO-Bereich lokalisiert, fand sich ein medianes Überleben von 20,2 Monaten. Sonstige noxenassoziierte Malignome zeigten ein medianes Überleben von 43,3 Monaten. Die Lokalisation des Zweittumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben mit Zweittumor.

Tabelle 126: Lokalisation des ZT und Überleben mit ZT

	HNO- Bereich	Ösophagus	Lunge	Sonstige Lokalisation
Anzahl n	18	17	37	20
[%] n=92	19,6	18,5	40,2	21,7
Medianes Überleben mit ZT in Mo	20,2	11,3	14,5	43,3

p=0,0912

4.6.4 Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Zweit-tumor

Tabelle 127: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das Überleben mit ZT

Überleben mit ZT	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	92	17,3			
ALTER					
Alter ≤60	60	13,0	0,3875-0,8972	0,0136	0,5942
Alter >60	32	32,7			
GESCHLECHT					
Weiblich	4	23,1	0,3579-2,5821	0,9376	0,9609
Männlich	88	17,4			
NOXENPROFIL					
Raucher	63	23,2	0,6723-2,1109	0,5487	1,1746
Nichtraucher	17	10,4			
Alkoholkonsum	61	21,1	0,6652-1,8454	0,6936	1,0005
Kein Alkoholkonsum	22	25,6			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	39	14,4	0,5304-1,2471	0,3433	0,8213
Adjuvante RT	53	20,9			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	11	10,1	0,5372-2,4344	0,7279	1,1226
Primäre RT ≥65 Gy	25	14,5			
Adjuvante RT <65 Gy	25	23,7	0,4683-1,4552	0,5074	0,8372
Adjuvante RT ≥65 Gy	27	20,2			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	1	660,3			
Oropharynx	23	17,8			
Hypopharynx	30	17,3			
Mundhöhle	12	10,8		0,3720	
Larynx	22	35,4			
CUP	--	--			
NNH	4	9,9			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	10	16,3			
T2	25	20,8		0,7302	
T3	23	20,2			
T4	34	17,3			
N0	29	17,3			
N1	14	17,2			
N2	47	18,5		0,8323	
N3	1	130,6			
NX	1	13,9			

Überleben mit ZT	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	3	35,9			
Stadium II	12	17,8			
Stadium III	14	23,7			
Stadium IV A	31	16,4		0,7297	
Stadium IV B	26	16,4			
Stadium IV C	6	12,9			
TUMORLOKALISATION DES ZWEITTUMORS					
HNO-Bereich	18	20,2			
Ösophagus	17	11,3			
Lunge	37	14,4		0,0921	
Sonstige Lokalisation	20	43,3			

5. Gesamtüberleben aller Patienten

5.1 Zeitlicher Verlauf

Zum Stichtag (1.12.06) waren 405/600 Patienten (67,5%) verstorben, 195/600 Patienten (32,5%) waren am Leben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 37,9 Monate.

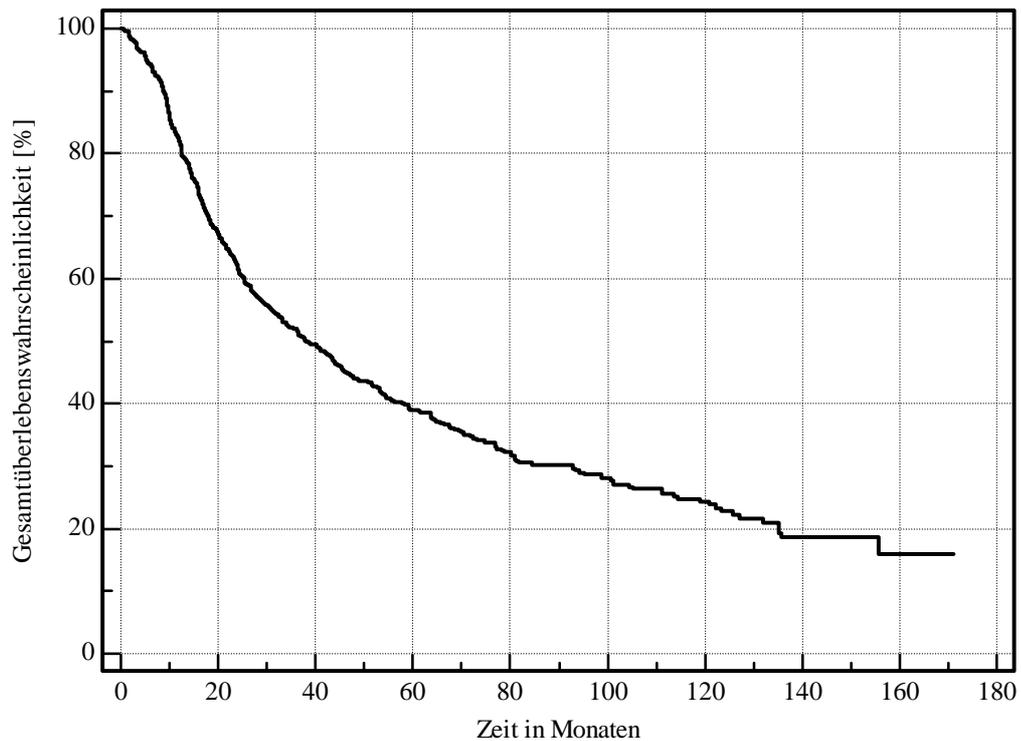


Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten

Die 2-Jahresüberlebensrate aller Patienten betrug 59,8% (359/600 Patienten), die 5-Jahresüberlebensrate 27,7% (166/600 Patienten).

Die mediane Gesamtüberlebenschance der 571 Patienten, die einer kurativen Therapie zugeführt wurden, lag bei 40,2 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug in dieser Patientengruppe 28,2 % (161/571 Patienten).

5.2 Patientenspezifische Eigenschaften

5.2.1 Patientenalter

Patienten, die jünger als 60 Jahre waren, zeigten ein um 3,7 Monate längeres medianes Gesamtüberleben als Patienten, die älter als 60 Jahre waren. Der Altersunterschied erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

Tabelle 128: Patientenalter und Gesamtüberleben

	Alter ≤60 Jahre	Alter >60 Jahre
Anzahl n	382	189
[%] n=571	66,9	33,1
Medianes Gesamtüberleben in Mo	41,6	37,9

p=0,0829

5.2.2 Geschlecht

Frauen hatten eine mediane Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 80,1 Monaten, während sich beim männlichen Geschlecht eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 36,4 Monaten fand. Der Unterschied erwies sich als signifikant.

Tabelle 129: Geschlecht und Gesamtüberleben

	Weiblich	Männlich
Anzahl n	39	532
[%] n=571	6,8	93,2
Medianes Gesamtüberleben in Mo	80,1	36,4

p=0,0006

5.2.3 Noxenprofil

Nichtraucher hatten ein um 7,4 Monate längeres medianes Gesamtüberleben aufzuweisen als Patienten mit Nikotingenuss (45,3 Monate bei Nichtrauchern vs. 37,9 Monate bei Rauchern). Der Unterschied zeigte sich als nicht-signifikant.

Bei negativer Alkoholanamnese fand sich ein medianes Gesamtüberleben von 46,8 Monaten, während Patienten bei anamnestisch positivem Alkoholgenuss ein medianes Überleben von 37,9 Monaten aufwiesen. Die unterschiedliche Anamnese bezüglich des Alkoholkonsums erwies sich als nicht-signifikante Einflussgröße hinsichtlich der Gesamtüberlebenschancen.

Tabelle 130: Noxenprofil und Gesamtüberleben

	Nikotinabusus		Alkoholabusus	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Anzahl n	409	135	386	162
[%] n=571	71,6	23,4	67,6	28,4
Medianes Gesamtüberleben in Mo	37,9	45,3	37,9	46,8

p=0,8475 (für Nikotinkonsum), p=0,1885 (für Alkoholkonsum)

5.3 Therapieassoziierte Faktoren

5.3.1 Primärtherapie

Patienten, die im Rahmen einer adjuvanten Radiatio bestrahlt worden waren, zeigten eine signifikant höhere Gesamtüberlebenschancen als Patienten, die primär eine Radiatio erhalten hatten (57,9 Monate vs. 23,9 Monate).

Tabelle 131: Primärtherapie und Gesamtüberleben

	Primäre RT	Adjuvante RT
Anzahl n	256	315
[%] n=571	44,8	55,2
Medianes Gesamtüberleben in Mo	23,9	57,9

p<0,0001

5.3.2 Bestrahlungsdosis

In Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis zeigten sich bei Patienten, die eine primäre Radiatio erhalten hatten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der medianen Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit: so betrug das mediane Überleben bei einer Dosis von mehr als 65 Gy 32,4 Monate, während Patienten, die eine Gesamtherddosis von weniger als 65 Gy erhalten hatten, ein medianes Überleben von 21,0 Monaten aufwiesen. Im Rahmen der postoperativen Radiatio ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis bei 65 Gy nachweisen.

Tabelle 132: Bestrahlungsdosis und Gesamtüberleben

	Primäre RT		Adjuvante RT	
	<65 Gy	≥65 Gy	<65 Gy	≥65 Gy
Anzahl n	67	173	148	168
[%] n=571	11,7	30,3	25,9	29,4
Medianes Gesamtüberleben in Mo	21,0	32,4	51,7	67,7

p=0,0947 (für primäre RT), p=0,2126 (für adjuvante RT)

5.4 Tumorassoziierte Faktoren

5.4.1 Tumorlokalisation

Je nach Tumorlokalisation lag das mediane Überleben zwischen 13,6 Monaten bei Patienten mit CUP-Syndrom und 59,5 Monaten bei diagnostiziertem Nasopharynxkarzinom. Die Tumorlokalisation beeinflusste dabei nicht-signifikant die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit.

Tabelle 133: Tumorlokalisation und Gesamtüberleben

	NP	OP	HP	MH	LA	CUP	NNH
Anzahl n	16	161	172	82	117	8	15
[%] n=571	2,8	28,2	30,1	14,4	20,5	1,4	2,6
Medianes Gesamtüberleben in Mo	59,5	43,0	30,8	36,1	55,5	13,6	59,2

p=0,0963

5.4.2 Tumorklassifikation nach dem TNM-System

T-Status

Je nach Tumorgröße lag das mediane Gesamtüberleben zwischen 11,6 und 76,9 Monaten. Der T-Status zeigte sich dabei als signifikante Einflussgröße auf das mediane Gesamtüberleben.

Tabelle 134: T-Status und Gesamtüberleben

	T1	T2	T3	T4	TX
Anzahl n	47	125	143	245	11
[%] n=571	8,2	21,9	25,0	42,9	1,9
Medianes Gesamtüberleben in Mo	70,3	76,9	47,9	25,5	11,6

p<0,0001

N-Status

Der Lymphknotenstatus beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben der Patienten, so dass sich eine Differenz von 69,8 Monaten bei N0-Status und 16,0 Monaten bei N3-Status fand.

Tabelle 135: N-Status und Gesamtüberleben

	N0	N1	N2	N3	NX
Anzahl n	150	70	310	38	3
[%] n=571	26,3	12,3	54,3	6,7	0,5
Medianes Gesamtüberleben in Mo	69,8	51,7	31,1	16,0	101,1

p<0,0001

5.4.3 Tumorstadium

Je nach Tumorstadium lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten zwischen 95,4 Monaten im Stadium I und 23,3 Monaten im Stadium IV B. Das Tumorstadium hatte dabei signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.

Tabelle 136: Tumorstadium und Gesamtüberleben

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV A	Stadium IV B
Anzahl n	24	49	89	200	209
[%] n=571	4,2	8,6	15,6	35,0	36,6
Medianes Gesamtüberleben in Mo	95,4	78,8	72,3	45,3	23,3

p<0,0001

5.4.4 Fernmetastasen

Die Fernmetastasierung beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben der Patienten. Bei Patienten ohne Filiae fand sich eine mediane Gesamtüberlebensrate von 61,4 Monaten, während Patienten mit Fernmetastasen ein Überleben von 20,7 Monaten aufwiesen.

Tabelle 137: Fernmetastasen und Gesamtüberleben

	M+	M-
Anzahl n	193	407
[%] n=600	32,2	67,8
Medianes Gesamtüberleben in Mo	20,7	61,4

p<0,0001

5.4.5 Lokalrezidiv

Ein Lokalrezidiv beschränkte signifikant die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. So wiesen Patienten mit Rezidiv ein Gesamtüberleben von 27,2 Monaten auf, während in der Gruppe ohne Rezidiv das mediane Gesamtüberleben bei 54,2 Monaten lag.

Tabelle 138: Lokalrezidiv und Gesamtüberleben

	LR+	LR-
Anzahl n	227	373
[%] n=600	37,8	62,2
Medianes Gesamtüberleben in Mo	27,2	54,2

p<0,0001

5.4.6 Zweittumor

Die Zweittumorentstehung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.

Tabelle 139: Zweittumor und Gesamtüberleben

	Zweittumor	Kein Zweittumor
Anzahl n	123	477
[%] n=600	20,5	79,5
Medianes Gesamtüberleben in Mo	45,3	36,2

p=0,9011

5.5 Zusammenfassung potentieller Faktoren auf das Gesamtüberleben

Tabelle 140: Zusammenfassung potentiell prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	571	40,2			
ALTER					
Alter ≤60	382	41,6	0,9753-1,5037	0,0829	1,2027
Alter >60	189	37,9			
GESCHLECHT					
Weiblich	39	80,1	0,4091-0,7834	0,0006	0,4748
Männlich	532	36,4			
NOXENPROFIL					
Raucher	409	37,9	0,7773-1,2299	0,8475	0,9777
Nichtraucher	135	45,3			
Alkoholkonsum	386	37,9	0,6963-1,0739	0,1885	0,8625
Kein Alkoholkonsum	162	46,8			
PRIMÄRTHERAPIE					
Primäre RT	256	23,9	0,4380-0,6697	<0,0001	0,5689
Postoperative RT	315	57,9			
BESTRAHLUNGSDOSIS					
Primäre RT <65 Gy	67	21,0	0,5212-1,0532	0,0947	0,7576
Primäre RT ≥65 Gy	173	32,4			
Postoperative RT <65 Gy	148	51,7	0,6301-1,1083	0,2126	0,8378
Postoperative RT ≥65 Gy	168	67,7			
TUMORLOKALISATION					
Nasopharynx	16	59,5	0,0963		
Oropharynx	161	43,0			
Hypopharynx	172	30,8			
Mundhöhle	82	36,1			
Larynx	117	55,5			
CUP	8	13,6			
NNH	15	59,2			
TUMORKLASSIFIKATION NACH DEM TNM-SYSTEM					
T1	47	70,3		<0,0001	
T2	125	76,9			
T3	143	47,9			
T4	245	25,5			
TX	11	11,6			
N0	150	69,8	<0,0001		
N1	70	51,7			
N2	310	31,1			
N3	38	16,0			
NX	3	101,1			

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
TUMORSTADIUM					
Stadium I	24	95,4			
Stadium II	49	78,8			
Stadium III	89	72,3		<0,0001	
Stadium IV A	200	45,3			
Stadium IV B	209	23,3			

Tabelle 141: Zusammenfassung der Metastasierung-, Lokalrezidiv- und Zweittumorraten auf das Gesamtüberleben

Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit	Anzahl n	Median (in Mo)	95%-KI	p-Wert	HR
Gesamt	600	37,9			
FERNMETASTASIERUNG					
Fernmetastasen	193	20,7			
Keine Fernmetastasen	407	61,4	0,2297-0,3692	<0,0001	0,3816
LOKALREZIDIV					
Lokalrezidiv	227	27,2			
Kein Lokalrezidiv	373	54,2	0,4723-0,7130	<0,0001	0,5803
ZWEITTUMOR					
Zweittumor	123	45,3			
Kein Zweittumor	477	36,2	0,7800-1,2446	0,9011	0,9854

6. Zusammenfassung der Behandlungsergebnisse unter Berücksichtigung der Therapie

6.1 Primäre Radiochemotherapie versus primäre Radiatio

45,9% der primär radiochemotherapierten Patienten (100/218 Patienten), sowie 21/52 Patienten (40,4%) nach alleiniger primärer RT entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv. Das rezidivfreie Intervall betrug nach primärer RCT median elf Monate, nach alleiniger RT median acht Monate.

Sowohl nach primärer RCT als auch nach alleiniger RT des Primärtumors war das mediane Überleben mit Lokalrezidiv auf rund sieben Monate (6,5 Monate nach primärer RCT vs. 6,7 Monate nach primärer RT) limitiert.

61/218 Patienten (28,0%) manifestierten nach primärer RCT im Verlauf Fernmetastasen. Das metastasenfreie Intervall betrug median 12,8 Monate, das mediane Überleben mit Filiae median fünf Monate.

Nach alleiniger primärer RT fand sich eine Metastasierungshäufigkeit von 19,2% (10/52 Patienten) mit einem metastasenfreien Intervall von median 27,2 Monaten, einem medianen Überleben mit Filiae von sechs Monaten.

12,4% der Patienten (27/218) mit primärer RCT manifestierten synchrone bzw. metachrone Zweittumore. Nach alleiniger primärer Radiatio lag die Zweittumorhäufigkeit bei 9,8% (5/52 Patienten). Das zweittumorfremie Intervall betrug nach primärer RCT median 10,4 Monate bzw. nach primärer RT 10,1 Monat. Das Überleben mit Sekundärtumoren lag nach primärer RCT bei 14,7 Monaten bzw. nach alleiniger RT des Primärtumors bei 7,5 Monaten.

Nach primärer RCT fand sich ein Gesamtüberleben von median 16,8 Monaten, während Patienten mit alleiniger RT ein medianes Überleben von 9,6 Monaten aufwiesen.

Tabelle 142: Behandlungsergebnissen nach primärer RCT bzw. alleiniger Radiatio

	Primäre RCT		Primäre RT	
	n=218	[%] n=218	n=52	[%] n=52
Lokalrezidive	100	45,9	21	40,4
Metastasen	61	28,0	10	19,2
Synchrone/Metachrones Zweittumore	27	12,4	5	9,8
Gesamtüberleben (Stichtag 1.12.2006)	151	69,3	46	88,5

Tabelle 143: Entwicklung der Tumorerkrankung nach primärer RCT bzw. nach alleiniger RT

	Primäre RCT	Primäre RT	95%-KI	p-Wert	HR
LR-freies Intervall in Mo	11,0 bei n=100	8,0 bei n=21	0,7067-1,9648	0,5293	1,1570
M+-freies Intervall in Mo	12,8 bei n=61	27,2 bei n=10	0,4396-1,5664	0,5650	0,78241
ZT-freies Intervall in Mo	10,4 bei n=27	1,1 bei n=5	0,4429-3,8467	0,6291	1,2517
Überleben mit LR in Mo	6,5 bei n=81	6,7 bei n=21	0,6589-1,7797	0,7735	1,0789
Überleben mit M+ in Mo	5,0 bei n=71	6,0 bei n=16	0,5181-1,6723	0,8104	0,9415
Überleben mit ZT in Mo	14,7 bei n=28	7,5 bei n=11	0,3940-1,6289	0,5403	0,8144
Gesamtüberleben in Mo	16,8 bei n=151	9,6 bei n=46	0,9350-1,9192	0,1110	1,3038

6.2 Adjuvante Radiochemotherapie versus adjuvante Radiatio

Im Nachbeobachtungszeitraum entwickelten 47,5% der postoperativ radiochemotherapierten Patienten (19/40 Patienten) ein Lokalrezidiv; nach adjuvanter RT wurde bei 30,0% der Patienten (87/290) ein lokoregionäres Rezidiv festgestellt. Der Zeitraum bis zur Rezidivdiagnose betrug nach postoperativer RCT 26,0 Monate bzw. nach adjuvanter RT 17,2 Monate. Das Überleben mit Lokalrezidiv lag nach kombinierter Radiochemotherapie des Primärtumors bei median 6,2 Monaten bzw. nach adjuvanter Radiatio bei median 8,5 Monaten.

11/40 Patienten (27,5%) entwickelten nach einer adjuvanten Radiochemotherapie Fernmetastasen, während die Häufigkeit der Metastasierung nach adjuvanter Radiatio bei

28,3% lag (82/290 Patienten). Das metastasenfremde Intervall betrug nach kombinierter Radiochemotherapie median 29,0 Monate; nach einer adjuvanten Radiatio ließen sich die Filiae nach median 11,5 Monaten diagnostizieren. Hinsichtlich des Überlebens mit Filiae fand sich nach kombinierter Radiochemotherapie ein Zeitraum von median vier Monaten, während nach postoperativer Radiatio das Überleben mit Filiae median sechs Monate betrug.

15,0% der adjuvant radiochemotherapierten Patienten (6/40 Patienten) zeigten im weiteren Verlauf synchrone bzw. metachrone Zweittumore. Nach adjuvanter Radiatio fanden sich bei 49/290 Patienten (16,9%) Zweitmalignome. Diese konnten nach adjuvanter Radiochemotherapie nach median 33,1 Monaten bzw. nach adjuvanter Radiatio nach median 25,8 Monaten nachgewiesen werden. Bei beiden postoperativen Behandlungsverfahren des Primärtumors zeigte sich ein Überleben von rund 21 Monaten (20,8 Monate nach adjuvanter RCT vs. 20,9 Monate nach adjuvanter RT).

Nach adjuvanter Radiochemotherapie zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 22,8 Monaten, während postoperativ radiotherapierte Patienten ein Gesamtüberleben von 27,7 Monaten auswiesen.

Tabelle 144: Behandlungsergebnissen nach adjuvanter RCT bzw. adjuvanter Radiatio

	Adjuvante RCT		Adjuvante RT	
	n=40	[%] n=40	n=290	[%] n=290
Lokalrezidive	19	47,5	87	30,0
Metastasen	11	27,5	82	28,3
Zweittumore	6	15,0	49	16,9
Gesamtüberleben	28	70,0	180	62,1

Tabelle 145: Entwicklung der Tumorerkrankung nach adjuvanter RCT bzw. nach adjuvanter RT

	Adjuvante RCT	Adjuvante RT	95%-KI	p-Wert	HR
LR-freies Intervall in Mo	26,0 bei n=19	17,2 bei n=87	0,6708-1,7933	0,7127	1,0958
M+-freies Intervall in Mo	29,0 bei n=11	11,5 bei n=82	0,7935-2,4340	0,2497	1,4365
ZT-freies Intervall in Mo	33,1 bei n=6	25,8 bei n=49	0,6556-3,2373	0,3557	1,4446
Überleben mit LR in Mo	6,2 bei n=17	8,5 bei n=70	0,4803-1,4807	0,5529	0,8533
Überleben mit M+ in Mo	4,0 bei n=15	6,0 bei n=74	0,4207-1,4832	0,4632	0,8225
Überleben mit ZT in Mo	5,0 bei n=20,8	48,0 bei n=20,9	0,3696-2,4689	0,9247	0,9571
Gesamtüberleben in Mo	22,8 bei n=28	27,7 bei n=180	0,4869-1,1758	0,2151	0,7793

IV. Diskussion

Patienten mit HNO-Tumoren haben generell eine schlechte Prognose. Das 5-JÜR von Patienten mit Pharynxkarzinom beträgt laut Literatur 20-30% [10], was dem unseres Kollektivs mit 28% entspricht.

Neben therapieassoziierten Aspekten beeinflussen v.a. tumorspezifische Charakteristika das Gesamtüberleben. So erwies sich in unserem Kollektiv in Übereinstimmung mit der Literatur die Tumorgröße bei Erstdiagnose, sowie der Lymphknotenstatus als prognostisch relevant [49-52,74], da mit Anzahl und Ausmaß befallener Lymphknoten das Risiko eines lokoregionären Rezidivs steigt [39,52].

Damit ist letztlich das Tumorstadium nach AJCC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entscheidend für das Lokal- und Fernrezidiv [14,17,19,21,30,43,89].

Allgemein gelten als Endpunkte onkologischer Studien das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben.

Der Vorteil liegt in der einfachen Handhabung, da die Todesursache nicht weiter ermittelt wird; von Nachteil ist die mangelnde Spezifität für das krankheitsspezifische Outcome. Dies ist für HNO-Tumore insofern von Bedeutung, als sie sich häufig auf der Basis eines langjährigen Nikotin- und Alkoholkonsum manifestieren, der auch für Zweitmalignome pathogenetisch relevant ist .

Dieses Noxenprofil verursacht zudem eine Fülle nicht maligner, lebenslimitierender Erkrankungen, wie COPD, arterielle Verschlusskrankungen, ethyltoxische Organschädigungen mit entsprechenden funktionellen Defiziten, sowie hirnorganische Psychosyndrome mit veränderter Fremd- und Selbstwahrnehmung.

Derartige Komorbiditäten werden nicht kategorisiert, relativieren aber die tumor- und therapiespezifische Aussagekraft der klassischen Endpunkte „krankheitsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“.

Alternativendpunkte wären die Zeit bis zum Auftreten eines lokalen bzw. systemischen Rezidivs. Bei HNO-Tumoren reflektiert das lokalrezidivfreie Intervall frühe Therapie-

effekte, während das metastasenfremde Intervall systemische Rezidive mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines letalen Verlaufs innerhalb der nächsten zwei Jahre erfasst.

Wir untersuchten in obiger Auswertung daher die Endpunkte Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, das Gesamtüberleben und Überleben mit einem Lokalrezidiv, sowie analog dazu die entsprechenden Zeiträume für die Events „Fernmetastasen“ und „Zweitumore“.

Die konsequente Datendokumentation innerhalb einer Institution ermöglichte eine lange Nachbeobachtungszeit als Voraussetzung für die Analyse obiger Endpunkte. Die so erfassten Patienten waren vorwiegend innerhalb der klinischen Versorgung behandelt worden.

Primäres Therapieziel von HNO-Tumoren ist die lokale Tumorkontrolle.

Die Therapiemodalität beeinflusst das Gesamtüberleben der Patienten erheblich.

Während für frühe Tumorstadien chirurgische und radiotherapeutische Verfahren wirkungsgleich sind [5,16,18,20,23,86], erweist sich bei fortgeschrittenen Malignomen die Kombination aus OP und RT der alleinigen OP bzw. RT als überlegen [5,16,46,76].

In den letzten Jahren erfolgte die Intensivierung der lokalen Therapie durch Implementierung der Chemotherapie in der adjuvanten und primären Situation. Dabei zeigte sich jeweils eine Verbesserung der lokoregionären Kontrolle (Tabelle 146).

Tabelle 146: Lokoregionäre Kontrolle nach primärer bzw. adjuvanter Radio(chemo)therapie
Lokoregionäre Kontrolle nach primärer Radio(chemo)therapie

Referenz	Lokoregionäre Kontrolle		Überlebensrate	
	RT	RCT	RT	RCT
Adelstein D [1]	--	--	23%	37%/27%
			P=0,014 (23% vs. 37%) ^b	
Budach V [19]	37%	50%	24%	29%
	p=0,001 ^a		p=0,023 ^a	
Calais G [21]	42%	66%	31%	51%
	p=0,03 ^b		p=0,02 ^b	
Huguenin P [41]	33%	51%	32%	46%
	ns ^a		ns ^a	
Merlano M [60]	32%	64%	10%	24%
	p=0,038 ^a		p=0,01 ^a	
Olmi P [64]	--	--	40%/37%	51%
			ns ^c	
Semrau R [78]	13%	23%	16%	26%
	p=0,01 ^a		p=0,016 ^a	
Wendt T [89]	17%	36%	24%	48%
	p<0,004 ^b		p<0,001 ^b	

Lokoregionäre Kontrolle nach adjuvanter Radio(chemo)therapie

Referenz	Lokoregionäre Kontrolle		Überlebensrate	
	RT	RCT	RT	RCT
Bachaud J [6]	59%	79%	13%	36%
	p=0,05 ^a		p=0,01 ^a	
Bernier J [8]	69%	82%	40%	53%
	p=0,007 ^a		p=0,02 ^a	
Cooper J [25]	72%	82%	40%	45%
	p=0,01 ^c		ns ^c	
Fietkau R [31]	62%	83%	49%	58%
	p=0,006 ^a		ns ^a	
Smid L [81]	69%	86%	64%	74%
	p=0,037 ^c		p=0,036 ^c	

a=Fünfjahresdaten, b=Dreijahresdaten, c=Zweijahresdaten, ns=nicht signifikant

Zudem war in einigen Studien ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben nachweisbar (Tabelle 147) [6,8,81], der primär auf einer Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle (Tabelle 146) und weniger auf einer verringerten Fernmetastasierung (Tabelle 151) beruht.

Tabelle 147: Gesamtüberleben bei primärer bzw. adjuvanter Radio(chemo)therapie

Überlebensrate bei primäre Radio(chemo)therapie

Referenz	RT	RCT	p-Wert
Adelstein D [1]	23%	37%	p=0,014 ^b
Brizel D [11]	34%	55%	ns ^b
Budach V [19]	24%	29%	p=0,02 ^a
Calais G [21]	31%	51%	p=0,02 ^b
Huguenin P [41]	32%	46%	ns ^a
Semrau R [78]	16%	26%	p=0,016 ^a
Wendt T [89]	24%	48%	p<0,0003 ^b

Überlebensraten bei adjuvanter Radio(chemo)therapie

Referenz	RT	RCT	p-Wert
Bachaud J [6]	13%	36%	p<0,01 ^c
Bernier J [8]	40%	53%	p=0,02 ^a
Cooper J [25]	40%	45%	ns ^c
Fietkau R [31]	49%	58%	ns ^a
Smid L [81]	64%	74%	p=0,036 ^c

a=Fünfjahresdaten, b=Dreijahresdaten, c=Zweijahresdaten, ns=nicht signifikant

Dennoch sind die Lokalrezidivraten hoch.

Die Angaben zum Lokalrezidiv divergieren in der Literatur abhängig von Primärtherapie und Nachbeobachtungszeitraum zwischen 18-69% (Tabelle 148); im eigenen Kollektiv manifestierte sich innerhalb des **Nachbeobachtungszeitraums von median 37,9 Monaten bei 37,8%** der Patienten ein Lokalrezidiv mit konsekutiver Reduktion des Gesamtüberlebens auf median 27,2 Monate.

Patienten mit alleiniger RCT überlebten dabei median nur 23,2 Monate gegenüber Patienten nach OP und adjuvanter RT mit 37,5 Monaten.

Primärtherapie und Tumorstadium beeinflussten somit in unserem Kollektiv das lokalrezidivfreie Überleben hochsignifikant, ebenso das Überleben mit einem Lokalrezidiv. Da letztlich das Stadium die Therapie definiert, sind beide Parameter nicht unabhängig. Andererseits stellt sich konsequenterweise die Frage, inwieweit durch eine neoadjuvante Therapie ein Tumor-Downsizing und eine Stadienreduktion erreichbar ist mit sekundärer Resektabilität initial inoperabler Tumore.

Zur weiteren Intensivierung der lokalen Tumorthherapie sollten künftig trimodale Behandlungskonzepte Gegenstand klinischer Studien sein mit der Frage nach Organerhalt und Funktionalität, sowie der Option, einen inoperablen Befund in einen operablen zu konvertieren.

Tabelle 148: Inzidenz der Lokalrezidive

Autor	Jahr	Studie	Patienten- anzahl	Inzidenz [%]	Primärtherapie
Bernier J [8]	2004	EORTC*	334	18 vs. 31 ^a	Adj. RCT vs. RT
Brizel D [11]	1998	*	116	30 vs. 56 ^b	Prim. RCT vs. RT
Budach V [19]	2005	ARO 9506*	384	50 vs. 63 ^a	Prim. RCT vs. RT
Calais G [21]	1999	*	222	34 vs. 58 ^b	Prim. RCT vs. RT
Cooper J [25]	2004	RTOG 9501*	459	18 vs. 28 ^c	Adj. RCT vs. RT
Dobrowsky W [29]	2000	*	239	52 vs. 69 ^b	Prim. RCT vs. RT
Huguenin P [41]	2004	*	224	49 vs. 67 ^a	Prim. RCT vs. RT
Jeremic B [43]	2000	*	130	50 vs. 64 ^a	Prim. RCT vs. RT

a=Fünfjahresdaten, b=Dreijahresdaten, c=Zweijahresdaten, *=randomisiert

Am meisten limitieren **Fernmetastasen das Gesamtüberleben.**

Die Häufigkeit von Fernmetastasen bei HNO-Malignomen wird mit 4-24% in klinischen und bis zu 57% in autoptischen Untersuchungen angegeben [30]. Im eigenen Kollektiv betrug sie 32,2%

Tabelle 149: Inzidenz der Fernmetastasierung

Autor	Jahr	Studie	n	Inzidenz [%]	Therapie
Bernier J [8]	2004	EORTC*	334	21 vs. 25 ^a	Adj. RCT vs. RT
Budach V [19]	2005	ARO 9506*	384	45 vs. 48 ^a	Prim. RCT vs. RT
Calais G [21]	1999	*	222	11	Prim. RCT vs. RT
Cooper J [25]	2004	RTOG 9501*	459	20 vs. 23 ^b	Adj. RCT vs. RT
De Bree R [26]	2000	retrospektiv	109	10–33	OP geplant
Dobrowsky W [29]	2000	*	239	6 vs. 13	Prim. RCT vs. RT
Huguenin P [41]	2004	*	224	29 vs. 50	Prim. RCT vs. RT
Jäckel MC [42]	1999	retrospektiv	1087	12	OP geplant
Jeremic B [43]	2000	*	130	14 vs. 43 ^a	Prim. RCT vs. RT
Semrau R [78]	2006	*	240	21	Prim. RCT vs. RT

a=Fünfjahresdaten, b=Zweijahresdaten, *=randomisiert

Diese vergleichsweise hohe Prävalenz von Metastasen ist am ehesten auf den langen Nachbeobachtungszeitraum zurückzuführen und damit auch methodologisch erklärbar.

Die hohe Metastasendivergenz in der Literatur beruht vermutlich auf der symptomatischen Diagnostik von Fernmetastasen im Primärstaging bzw. der Rezidivsituation.

Die Diagnostik von HNO-Tumoren konzentriert sich primär auf die lokale Ausdehnung von Primärtumor und Lymphknotenbefall mit der Frage nach Operabilität. Dieses Vorgehen reflektiert die aktuelle Stadieneinteilung nach AJCC, wonach Tumore bis zum Stadium IV A als operabel gelten, im Stadium IV B als inoperabel.

Zur Abklärung eines Stadiums IV C, d.h. dem Vorliegen von Fernmetastasen, sprechen die Richtlinien allenfalls Empfehlungen aus, die weder die Tumorentität, den T- oder N-Status, noch die Tumortopographie berücksichtigen.

Unter Berücksichtigung dieser Parameter betrug in unserer eignen Klientel die Inzidenz von Metastasen bei Hypopharynxkarzinom 40,1%, bei CUP 69,2%, bei T4-Befunden 37,6%, bei N2-Befunden 39,3%, bei N3-Status 42,5%, in der Rezidivsituation 45,8% (104/227).

Üblicherweise beschränkt sich das Primärstaging bei Erstdiagnose auf eine Thoraxübersicht (Tabelle 150) zum Ausschluss der am häufigsten auftretenden pulmonalen Metastasen [22,42,47,59,67,82,85].

Die CT-Thorax als das wesentlich effektivere diagnostische Verfahren [71] wird auch in aktuellen Studien allenfalls optional gefordert [4] oder empfohlen zur weiteren Abklärung auffälliger Thoraxübersichtsbefunde, obwohl eine signifikante diagnostische Überlegenheit der CT gegenüber der Thoraxübersicht bekannt ist.

Eine Abdomensonographie bzw. Skelettzintigraphie ist bei positivem pulmonalem Befund, simultanem Zweittumor sowie einem lokoregionären Rezidiv sinnvoll [42,85], da sie meist Ausdruck einer polytopen Metastasierung sind.

Eine Alternative zu partikularen Staginguntersuchungen stellt die FDG-PET/CT dar, die als bildgebendes nuklearmedizinisches Verfahren eine metabolisch-funktionelle mit einer anatomische Information kombiniert bei gleichzeitiger Ganzkörperaufnahmetechnik. Mehrere Publikationen bestätigten die Wertigkeit der FDG-PET/CT im Staging und der Therapieplanung maligner HNO-Tumore [13,27].

Trotz der hohen Inzidenz von Fernmetastasen bei Lokalrezidiv wurden für diese Situation die Stagingempfehlungen in den letzten Jahren kaum überarbeitet [34].

Tabelle 150: Staginguntersuchungen bei Tumorerstdiagnose

Autor	Jahr	Studie	n	RÖ	CT	US	CT
				Thorax	Thorax	Abd.	Abd.
Adelstein D [1]	2003	*	295	+	-	-	-
Bernier J [8]	2004	EORTC*	334	+	-	-	-
Brizel D [11]	1998	*	116	+	-	-	-
Budach V [19]	2005	ARO 9506*	384	+	-	-	+
Calais G [21]	1999	*	222	+	-	-	-
Cooper J [25]	2004	RTOG 9501*	459	+	-	-	-
Dobrowsky W [29]	2000	*	239	+	-	+	-
Huguenin P [41]	2004	*	224	+	-	+ ¹	+ ¹
Jeremic B [43]	2000	*	130	+	-	+	-
Overgaard J [65]	2003	DAHANCA*	1476	+	-	-	-

¹ empfohlen bei Hypopharynxkarzinome bzw. N+

Fernmetastasen implizieren einen Strategiewechsel von kurativ nach palliativ, da sie **mehr noch als das Lokalrezidiv das Gesamtüberleben reduzieren** [32].

Die Erstdiagnose von Fernmetastasen erfolgte in unserem Kollektiv meist symptomatisch oder zufällig, da ein programmatisches Staging bzw. Restaging in der Nachsorge von HNO-Tumoren nicht vorgesehen ist. Die Daten reflektieren somit die symptomatische, nicht die tatsächliche Fernmetastasierung.

Dabei reduzierten Fernmetastasen das Gesamtüberleben auf median 20,7 Monate.

Weder die Primärtherapie, noch das Tumorstadium beeinflussten signifikant das metastasenfremde Intervall, so dass hier künftig andere, molekulare Marker zusätzlich berücksichtigt werden sollten.

Ab der Erstdiagnose von Fernmetastasen ist das mediane Überleben drastisch limitiert. In der Literatur divergieren die Angaben zum Überleben zwischen sechs und 18 Monaten [38], innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnose von Filiae versterben rund 90%

der Patienten [9,30]. Im eigenen Kollektiv betrug das Überleben mit Fernmetastasen median sechs Monate bei letztlich fehlender suffizienter Therapie [22,55].

Während die Chemotherapie durch ihre radiosensibilisierende Wirkung die Lokalrezidivrate reduziert, führt sie weder im primären noch adjuvanten Behandlungskonzept zur ausreichenden Kontrolle von Fernmetastasen [2,23,77] (Tabelle 151).

Tabelle 151: Metastasierung nach primärer Radio(chemo)therapie

Metastasierung nach primärer Radio(chemo)therapie				
Referenz	Metastasierung		Überlebensrate	
	RT	RCT	RT	RCT
Budach V [19]	48%	45%	24%	29%
	ns ^a		p=0,023 ^a	
Huguenin P [41]	60%	39%	32%	46%
	p=0,0107 ^a		ns ^a	
Jeremic B [43]	43%	14%	25%	46%
	p=0,0013 ^a		p=0,0075 ^a	
Metastasierung nach adjuvanter Radio(chemo)therapie				
Referenz	Metastasierung		Überlebensrate	
	RT	RCT	RT	RCT
Bachaud J [6]	50%	35%	13%	36%
	ns ^a		p=0,01 ^a	
Bernier J [8]	25%	21%	40%	53%
	ns ^a		p=0,02 ^a	
Cooper J [25]	23%	20%	40%	45%
	ns ^b		ns ^b	
Fietkau R [31]	32%	31%	49%	58%
	ns ^a		ns ^a	

a=Fünfjahresdaten, b=Zweijahresdaten, ns= nicht signifikant

Neben dem Lokalrezidiv waren **Zweitumore** mit einer hohen Inzidenz von Fernmetastasen assoziiert, in unserem Kollektiv betrug sie 46,3%, wobei eine Zuordnung zum jeweiligen Primarius im metastasierten Stadium nicht möglich war.

Insgesamt wurde bei 123 /600 (20,5%) Patienten ein Zweitumor diagnostiziert.

Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit von malignen Zweitumoren divergieren zwischen 4-16% [42,53,59,75] (Tabelle 152), wobei es sich in erster Linie um noxenassoziierte Malignome wie Bronchial- bzw. Ösophaguskarzinome sowie erneute HNO-Tumore handelt [24,54,62,75].

Tabelle 152: Inzidenz von noxenassoziierten Zweitumoren

Autor	Jahr	Studie	Patientenanzahl	Inzidenz [%]
Bernier J [8]	2004	EORTC*	334	12–13 ^a
Dobrowsky W [29]	2000	*	239	4
Huguenin P [41]	2004	*	224	15
Jones A [45]	1994		3436	8
Leon X [54]	1999		1845	16
Rafferty M [70]	2001		425	9
Taussky D [84]	2005	*	521	12

a=Fünfjahresdaten, *=randomisiert

Ursächlich wird eine Feldkanzerisierung diskutiert, die durch eine disseminierte noxenassoziierte Schleimhautschädigung weitere Tumore induziert [80].

Bei Zweitumoren muss zwischen vorbestehenden, simultanen, synchronen und metachronen Malignomen differenziert werden.

Während simultan aufgetretene Malignome im Rahmen der Erstdiagnose diagnostiziert werden, treten synchrone Tumore bis zu sechs Monate nach Erstdiagnose des Primärtumors auf, metachrone sechs Monate danach [35,54].

Dabei ist die Prognose metachroner Zweittumore signifikant besser als die synchroner [53,56,66]. Möglicherweise spielen therapieassoziierte Aspekte eine Rolle, da mit zeitlichem Abstand zur Primärtherapie erneut offensivere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Andererseits impliziert ein synchrones Karzinom möglicherweise ein aggressiveres Tumorwachstum [66].

Relevant für die Tumornachsorge ist die über Jahre gleichbleibende Inzidenz von Zweittumoren [53,54], die mit 2-4% pro Jahr angegeben wird [54,84].

Zweitmalignome limitieren bei Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich vor allem nach einem Zeitraum von fünf Jahren das Gesamtüberleben [45], wobei ca. 4-10% der Patienten mit einem HNO-Tumor an einem Zweitkarzinom versterben [71].

In vorliegendem Patientengut erwiesen sich Zweittumore bei fehlendem Tumorprogress als Indikator für ein Langzeitüberleben und signalisierten eine erfolgreiche Primärkontrolle des Indextumors – das mediane Überleben mit ausschließlichem Zweittumor betrug 81,7 Monate.

Prinzipiell ist bei einem lokalisierten Zweittumor ein kurativer Therapieansatz berechtigt. Das zusätzliche Metastasierungspotential rechtfertigt eine intensive systemische Abklärung.

In der Literatur kaum beachtet wurde die **Manifestationsdynamik** von Lokalrezidiven, Fernmetastasen und Zweittumoren im Kontext. Auffällig erwies sich in unserem Kollektiv die nahezu zahlengleiche Inzidenz von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bei zeitlich vergleichbarem Manifestationsmuster [32]: das lokalrezidivfreie Intervall betrug median 12,2 Monate, das metastasenfreie Intervall median 12,8 Monate.

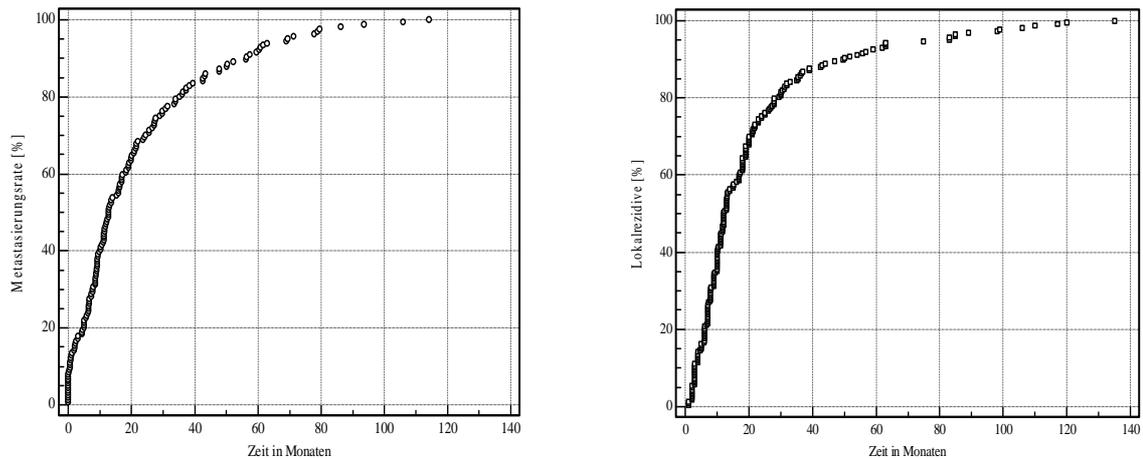


Abbildung 6: Metastasierungsrate und Lokalrezidiventstehung im zeitlichen Verlauf

Das tumorprogressfreie Intervall, bezogen auf den lokalen und systemischen Progress ist in der Regel kurz [22,55,59,67,85], im eigenen Kollektiv betrug es median elf Monate.

Der steile Anstieg von Fernmetastasen v.a. in den ersten sechs Monaten nach Primärtherapie reflektiert möglicherweise eine klinisch silente Fernmetastasierung bzw. einen asymptomatischen Zweittumor, was erneut die aktuelle Stagingpraxis in Frage stellt.

Die Fokussierung auf die lokale Tumorausdehnung erfasst möglicherweise nicht eine klinisch silente Fernmetastasierung bzw. asymptomatischen Zweittumor mit der Konsequenz einer inkorrekten Therapiestrategie.

Dies ist insofern relevant, als eine kurative Therapie wesentlich aggressiver, toxischer, zeit- und kostenintensiver ist als eine palliative Therapie. Eine kurative RCT erfordert bei einer Therapiedauer von 6-7 Wochen eine intensive Supportivtherapie häufig stationär unter erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität [32], was der Definition der palliativen Therapieintention nach WHO widerspricht.

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Konsequenzen für Therapie und Diagnostik von HNO-Tumoren ableiten:

Das Staging in der Primär- und Rezidivsituation bedarf einer Standardisierung zum Ausschluss klinisch silenter Fernmetastasen bzw. asymptomatischer Zweittumore zur korrekten Definition der Therapiestrategie.

In der kurativen Situation sollte die Rolle der neoadjuvanten CHT untersucht werden, ob durch sie eine sekundäre Operabilität erreichbar ist mit anschließender adjuvanter RT/RCT und dadurch Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.

In der metastasierten und damit palliativen Situation bedarf der Einsatz toxischer Therapien einer strengen Indikation, da das Gesamtüberleben mit Metastasen per se sehr kurz ist, trotz der in den letzten Jahren zunehmend eingesetzten Chemotherapie.

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Auswertung beinhaltet die Daten von 600 Patienten mit malignen HNO-Tumoren, die in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg im Rahmen der Primärtherapie behandelt worden waren.

Eingeschlossen waren 558 Männer (93,0%) sowie 42 Frauen (7,0%) mit einem Durchschnittsalter von 56,7 Jahren bei Tumorerstdiagnose und einer positiven Noxenanamnese bei 70%.

270 Patienten (45,0%) wurden primär bestrahlt, davon 186 (68,9%) mit einer Gesamtherddosis >65 Gy, 330 (55%) wurden adjuvant bestrahlt, davon 172 Patienten (52,1%) mit einer GHD >65 Gy. Insgesamt erhielten 258/600 Patienten (43,0%) eine kombinierte RCT, davon 218/258 (84,5%) primär.

58,0% (348 Patienten) litten an Oro/ Hypopharynxkarzinomen. Die fortgeschrittenen Tumorstadien dominierten mit einem T3/4 Befund bei 404 Patienten (67,3%) und positiven Lymphknoten bei 440 Patienten (73,3%). Fernmetastasen bei Tumorerstdiagnose ließen sich bei 29 Patienten (4,8%) dokumentieren. Nach AJCC-Kriterien lag nach Abschluss der Staginguntersuchungen bei insgesamt 438 Patienten (73,0%) ein Stadium IV vor.

Im Nachbeobachtungszeitraum von median 37,9 Monaten manifestierten 227 Patienten (37,8%) ein Lokalrezidiv nach einem lokalrezidivfreien Intervall von median 12,2 Monaten - als wesentlicher Einflussfaktor auf die Dauer des lokalrezidivfreien Intervalls erwies sich neben dem initialen Tumorstadium die Primärtherapie.

Das Überleben mit Lokalrezidiv allgemein betrug median 7,3 Monate.

Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose waren 58,0% der Patienten verstorben. Als prognostisch relevant erwies sich neben Tumorlokalisation und Initialstadium die Primärbehandlung.

Insgesamt zeigten 193 Patienten (32,2%) eine Fernmetastasierung, davon 124 Patienten (64,2%) polytop; 67,4% der Fernmetastasen waren pulmonal, pleural sowie mediastinal lokalisiert.

Das metastasenfremde Intervall der 164 Patienten, die im Laufe der Nachbeobachtung Metastasen entwickelten, betrug median 12,8 Monaten. Bei 70,0% erfolgte der Nachweis innerhalb der ersten beiden Jahre nach Tumorerstdiagnose.

Das Überleben mit Fernmetastasen betrug median sechs Monate.

Auffällig war die nahezu zahlen- und zeitgleiche Inzidenz von Lokalrezidiv und Fernmetastasen mit einem lokalrezidivfreien Intervall von median 12,2 Monaten, einem metastasenfremden Intervall von median 12,8 Monate.

Weder tumor- noch therapieassoziierte Parameter beeinflussten das Metastasierungsverhalten.

123 Patienten (20,5%) wiesen ein Zweitmalignom auf.

Dies entsprach bei 42 Patienten (34,1%) einem Bronchialkarzinom. Bei 87 Patienten (70,7%) konnte ein synchroner bzw. metachroner Tumornachweis beschrieben werden. Das mediane zweittumorfremde Intervall betrug 21,2 Monate. Als einflussreich hinsichtlich des Zeitpunktes der Zweittumordiagnose erwies sich neben dem Alter des Patienten eine adjuvant durchgeführten RT des Primärtumors sowie die dabei applizierte Dosis, zudem der Lymphknotenstatus des Indextumors.

Bei Abschluss der retrospektiven Analyse waren 92 Patienten (74,8%) mit Zweittumor verstorben. Das mediane Überleben mit Sekundärmalignom betrug 17,3 Monate, wobei das Alter als Einflussfaktor verblieb.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 405 Patienten (67,5%) verstorben bei einer 2-Jahresüberlebensrate von 59,8%, einer 5-Jahresüberlebensrate von 27,7%.

Prognostisch relevant für das Gesamtüberleben war neben den tumorspezifischen Parametern (T-, N-Status sowie Tumorstadium) die Primärtherapie mit einem signifikanten Vorteil der adjuvanten RT (55,5 Mo) gegenüber der primären (23,9 Mo).

Entscheidend beeinflusste der Tumorprogress, sowohl lokal, wie systemisch, das Gesamtüberleben: ohne Progress 80,1 Mo vs. 25,4 Mo mit Tumorprogress.

Die Primärtherapie verblieb als wesentlicher Einflussfaktor für die Manifestation von Lokalrezidiv und Zweittumor, nicht aber von Fernmetastasen.

Die vorliegenden Daten unterstreichen somit die Bedeutung der Primärtherapie für das Lokalrezidiv, betonen aber zugleich die Wertigkeit der bisher unzureichend beachteten Faktoren „Fernmetastasen“ und „Zweittumor“ für das Gesamtüberleben von Patienten mit HNO-Tumoren mit der Konsequenz eines programmatischen systemischen Stagings und einer weiteren Intensivierung der primären Therapie im Sinne trimodaler Konzepte.

VI. Literaturverzeichnis

1. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al: *An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer*. J Clin Oncol 2003; 21: 92-98
 2. Adelstein DJ, Rodriguez CP: *Current and emerging standards of concomitant chemoradiotherapy*. Semin Oncol 2008; 35: 211-220
 3. American Cancer Society: *Cancer Facts & Figures*. American Cancer Society (editor), Atlanta, 2007: 1-21
 4. Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie (ARO 04-01), Arbeitsgemeinschaft Onkologie, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie der deutschen Krebsgesellschaft: *Hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie (HART) mit Mitomycin C/5-Fluorouracil versus Cisplatin/5-Fluorouracil bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren*, Multizentrisches Therapie-optimierungsprotokoll Version 4.2: 07.06.2005
 5. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al: *Head and neck cancer*. Lancet 2008; 371: 1695-1709
 6. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al: *Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 999-1004
 7. Becher H, Dietz A: *Epidemiologische Fall-Kontroll-Studie mit molekulargenetischen bzw. toxikologischen Zusatzuntersuchungen zur Ätiologie des Larynxkarzinoms*. Abschlussbericht zur Rhein-Neckar-Larynxstudie. Heidelberg, 2002: 9-30
(<http://www.hno-onkologie.de/uploads/media/Rhein-Neckar-Larynxstudie.pdf>)
 8. Bernier J, Dornic C, Ozsahin M, et al: *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952
 9. Bernier J, Cooper JS: *Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence?* Oncologist 2005; 10: 215-224
 10. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, et al: *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 5.Auflage, Saarbrücken, 2006: 13-45
-

11. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al: *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck*. N Engl J Med 1998; 338: 1798-1804
 12. Brouha XD, Tromp DM, de Leeuw JR, et al: *Increasing incidence of advanced stage head and neck tumours*. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003; 28: 231-234
 13. Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, et al: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: Is chest computed tomography sufficient?* Laryngoscope 2005; 115: 1813-1817
 14. Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, et al: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: what is the current clinical practice?* Clin Otolaryngol 2005; 30: 438-443
 15. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, et al: *Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth*. Cancer 1986; 57: 391-395
 16. Buck G, Huguenin P, Stoeckli SJ: *Efficacy of neck treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Head Neck 2007; 30: 50-57
 17. Buckley JG, Ferlito A, Shaha AR, et al: *The treatment of distant metastases in head and neck cancer - present and future*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001; 63: 259-264
 18. Budach V, Stuschke M: *Rachen* (Kapitel 15). In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*. 4.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 347-368
 19. Budach V, Stuschke M, Budach W, et al: *Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the Radiotherapy Cooperative Clinical Trials Group of the German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial*. J Clin Oncol 2005; 23: 1125-1135
 20. Budach W, Belka C, Budach V: *Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx*. Onkologie 2001; 7: 550-556
 21. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al: *Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma*. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081-2086
 22. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, et al: *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas*. Laryngoscope 1994; 104: 1199-1205
-

23. Choong N, Vokes E: *Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer*. CA Cancer J Clin 2008; 58: 32-53
 24. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A: *Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma*. Oral Oncol 1999; 35: 157-163
 25. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al: *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med 2004; 350: 1937-1944
 26. De Bree R, Deurloo EE, Snow GB, et al: *Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer*. Laryngoscope 2000; 110: 397-401
 27. Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, et al: *The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumours: The radiotherapist's perspective*. Oral Oncol 2008; 44: 504-508
 28. Dietl B, Marienhagen J, Schaefer C, et al: *Häufigkeit und Topographie von Fernmetastasen bei Patienten mit HNO-Tumoren und ihre Konsequenzen für das prätherapeutische Staging*. Strahlenther Onkol 2007; 183: 138-143
 29. Dobrowsky W, Naude J: *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin c in head and neck cancers*. Radiother Oncol 2000; 57: 119-124
 30. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, et al: *Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2001; 63:202-207
 31. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, et al: *Postoperative concurrent radiotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: result of the German phase III trial ARO 96-3*. J Clin Oncol 2006; 24: 5507 (Abstract)
 32. Fietkau R, Mueller RP, Iro H: *Adjuvante Behandlung von Tumoren der Kopf-Hals-Region*. Onkologe 2007; 13: 109-117
 33. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, et al: *An outline of the history of head and neck oncology*. Oral Oncol 2008; 44: 2-9
 34. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al: *Head and neck cancer*. N Engl J Med 2001; 345: 1890-1900
 35. Gluckman JL, Crissman JD: *Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract*. Laryngoscope 1983; 93: 71-74
-

36. Goldenberg D, Golz A, Netzer A, et al: *Epstein-Barr virus and cancers of the head and neck*. Am J Otolaryngol 2001; 22: 197-205
 37. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al: *AJCC Cancer Staging Atlas*. New York, Springer Science & Business Media 2006: 13-73
 38. Hennemann B: *Palliative Chemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Aktueller Stand und neue Entwicklungen*. Laryngorhinootologie 2006; 85: 172-178
 39. Hennemann B: *Strahlentherapie und Chemotherapie in der kurativen und palliativen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen in Kopf-Hals-Bereich*. 2007 (Publikation in Vorbereitung)
 40. Houghton DJ, McGarry G, Stewart I, et al: *Chest computerized tomography scanning in patients presenting with head and neck cancer*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 348-350
 41. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al: *Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy*. J Clin Oncol 2004; 22: 4665-4673
 42. Jäckel MC, Rausch H: *Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts: Der Einfluß klinischer Tumorparameter und des Krankheitsverlaufs*. HNO 1999; 47: 38-44
 43. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al: *Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial*. J Clin Oncol 2000; 18: 1458-1464
 44. Jones AS, Husband D, Rowley H: *Radical radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx, oropharynx and hypopharynx: patterns of recurrence, treatment and survival*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 496-511
 45. Jones AS, Morar P, Phillips DE, et al: *Second primary tumours in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer 1995; 75: 1343-1353
 46. Jones AS, Houghton DJ, Beasley NJ, et al: *Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s*. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23: 319-325
 47. Kotwall C, Sako K, Razack MS, et al: *Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck*. Am J Surg 1987; 154: 439-442
-

48. Kuhnt T, Kegel T, Bloching M, et al: *Radio(chemo)therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich*. *Onkologie* 2003; 9: 771-782
 49. Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, et al: *Head and neck squamous cell carcinoma: Better to be young*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 253-258
 50. Layland MK, Sessions DG, Lenox J: *The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+*. *Laryngoscope* 2005; 115: 629-639
 51. Le Tourneau C, Velten M, Jung GM, et al: *Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases*. *Head Neck* 2005; 27: 801-808
 52. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, et al: *Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor*. *Cancer* 1994; 73: 187-190
 53. Leon X, Ferlito A, Myer CM, et al: *Second primary tumours in head and neck cancer patients*. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 765-778
 54. Leon X, Quer M, Diez S, et al: *Second neoplasm in patients with head and neck cancer*. *Head Neck* 1999; 21: 204-210
 55. Leon X, Quer M, Orus C, et al: *Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control*. *Head Neck* 2000; 22: 680-686
 56. Lin K, Patel SG, Chu PY, et al: *Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx*. *Head Neck* 2005; 27: 1042-1048
 57. Lybak S, Olofsson J: *Ultrasound of the abdomen and total bone scintigraphy in patients with cancer of the head and neck*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 887-889
 58. Maurer J: *Chirurgische Therapie des Halses und des Ösophagus. Halsweichteile (Kapitel 18.1)*. In: Strutz J, Mann W (Hrsg.): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*, Stuttgart, Thieme Verlag 2001: 734-740
 59. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH: *An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts*. *Cancer* 1977; 40: 145-151
 60. Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al: *Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in*
-

- treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 583-589
61. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, et al: *Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. Oral Oncol* 2000; 36: 170-174
62. Nikolaou AC, Markou CD, Petridis DG, et al: *Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. Laryngoscope* 2000; 110: 58-64
63. Oestreicher E, Bonkowsky V: *Neck Dissection. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome. 3.Auflage, München, W.Zuckschwerdt Verlag* 2003: 34-40
64. Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al: *Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy - a multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 78-92.
65. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al: *Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. Lancet* 2003; 362: 933-940
66. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, et al: *Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. Laryngoscope* 1989; 99: 1267-1273
67. Papac RJ: *Distant metastases from head and neck cancer. Cancer* 1984; 53: 342-345
68. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: *Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000; 355: 949-955
69. Pou AM, Vrabec JT, Jordan J, et al: *Prevalence of herpes simplex virus in malignant laryngeal lesions. Laryngoscope* 2000; 110: 194-197
70. Rafferty MA, O'Dwyer: *Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. J Laryngol Otol* 2001; 115: 988-991
71. Reiner B, Siegel E, Sawyer R, et al: *The impact of routine CT of the chest on the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck. AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 667-671
-

72. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al: *Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 601-605
 73. Sack H: *Tumore des Kopf-Hals-Bereiches - Allgemeine Grundlagen (Kapitel 12).* In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie.* 4.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 315-323
 74. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, et al: *Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer.* Ann Surg Oncol 2007; 14: 1449-1457
 75. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, et al: *Synchronous and metachronous head and neck carcinomas.* Cancer 1994; 74: 1933-1938
 76. Seiwert TY, Cohen EE: *State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer.* Br J Cancer 2005; 92:1341-1348
 77. Semrau R, Fietkau R, Werner JA: *Radiochemotherapie als Behandlungsstandard fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumore.* Onkologe 2007; 13: 165-173
 78. Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H, et al: *Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 1308-1316
 79. Shah JP, Lydiatt W: *Treatment of cancer of the head and neck.* CA Cancer J Clin 1995; 45: 352-368
 80. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.* Cancer 1953; 6: 963-968
 81. Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al: *Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin c and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1055-1062
 82. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al: *Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx.* Laryngoscope 2001; 111: 1079-1087
 83. Statistisches Bundesamt: *Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen.* Wiesbaden, Fachserie 12, Reihe 4, 2007: 10-55
-

84. Taussky D, Rufibach K, Huguenin P, et al: *Risk factors for developing a second upper aerodigestive cancer after radiotherapy with or without chemotherapy in patients with head-and-neck cancer: an exploratory outcomes analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 684-689
 85. Troell RJ, Terris DJ: *Detection of metastases from head and neck cancers.* Laryngoscope 1995; 105: 247-250
 86. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al: *Head and neck cancer.* N Engl J Med 1993; 328: 184-194
 87. Wang CC: *Cancer of the head and neck.* In: Wang CC: *Clinical radiation oncology - indications, techniques, and results.* Second edition, Wiley & Sons, 103-179
 88. Wannemacher M, Schraube P, Rudat V: *Lippen und Mundhöhle (Kapitel 14).* In: Scherer E, Sack H (Hrsg.): *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie.* 4.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1996: 329-345
 89. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al: *Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study.* J Clin Oncol 1998; 16: 1318-1324
 90. Winkvist E, Oliver T, Gilbert R: *Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis.* Head Neck 2007; 29: 38- 46
 91. Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH: *TNM-Atlas - Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumore.* 5.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 2004: 5-72
 92. Wynder EL, Dodo H, Bloch DA, et al: *Epidemiologic investigation of multiple primary cancers of the upper alimentary and respiratory tracts. I. A retrospective study.* Cancer 1969; 24: 730-739
 93. Zatonski W, Becher H, Lissowska J, et al: *Tabacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study.* Cancer Causes Control 1991; 2: 3-10
 94. Zimmermann F, Munker R, Purmale L, et al: *Zweitkarzinome, Tumorrezidive und Metastasen.* In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Kopf-Hals-Malignome.* 3.Auflage, München, W.Zuckschwerdt Verlag 2003: 270-273
-

VII. Anhang

1. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Tabelle 153: T-Kategorie bei Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen (modifiziert nach [91])

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T4	Lippe: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie durch kortikalen Knochen, in Zunge oder Halshaut Mundhöhle: Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie durch kortikalen Knochen, in Zunge oder Halshaut, in äußere Muskeln der Zunge, Kieferhöhle oder Haut

Tabelle 154: T-Kategorie der Pharynxkarzinome (modifiziert nach [91])

	Nasopharynx (NP)	Oropharynx (OP)	Hypopharynx (HP)
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor auf den Nasopharynx begrenzt	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Tumor auf einen Unterbezirk des Hypopharynx begrenzt und 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor breitet sich auf Weichteile des Oropharynx und/oder der Nasenhöhle aus	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor infiltriert Knochenstrukturen und/oder Nasennebenhöhlen	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx
T4	Tumor infiltriert Schädelbasis und/oder Hirnnerven	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Knochen, Weichteile des Halses oder äußere Zungenmuskulatur	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Knorpel oder Weichteile des Halses

Tabelle 155: T-Kategorie der Larynxkarzinome (modifiziert nach [91])

	Glottis	Supra-/Subglottis
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor beschränkt sich auf die Glottis mit normaler Beweglichkeit	Tumor beschränkt sich auf einen Unterbezirk mit normaler Beweglichkeit
T2	Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, eingeschränkte Beweglichkeit	Ausbreitung auf mehrere Bezirke der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis, ohne Fixation des Larynx
T3	Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration der Postkrikoidgegend/des präepiglottischen Gewebes/des paraglottischen Raumes mit geringer Erosion des Schildknorpels	Tumor auf Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration der Postkrikoidgegend/des präepiglottischen Gewebes/des paraglottischen Raumes mit geringer Erosion des Schildknorpels
T4	Schild-/ Ringknorpelinvasion, Ausbreitung außerhalb des Larynx	Schild-/ Ringknorpelinvasion; Ausbreitung außerhalb des Larynx

Tabelle 156: T-Kategorie der Nasen-/Nasennebenhöhlenkarzinome (modifiziert nach [91])

	Kieferhöhle	Nasenhöhle/Siebbeinzellen
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor auf antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion/Destruktion des Knochens	Tumor auf einen Unterbezirk der Nasenhöhle oder Siebbeinzellen beschränkt, mit/ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion/Destruktion des Knochens	Tumor in zwei Unterbezirken eines Bezirks oder Ausbreitung auf einen Nachbarbezirk innerhalb des Nasen-Siebbeinareals, mit/ohne Arrosion des Knochens
T3	Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Knochen der dorsalen Wand der Kieferhöhle, Subkutangewebe, Boden oder mediale Wand der Orbita, Fossa pterygoidea, Sinus ethmoidalis	Tumorausbreitung in mediale Orbita/Orbitaboden/Kieferhöhle/harten Gaumen/Lamina cribrosa
T4	a: Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Wangenhaut, Proc. Pterygoideus, Fossa infratemporalis, Lamina cribrosa, Keilbeinhöhle, Stirnhöhle b: Tumordinfiltration in Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (ausgenommen maxillärer Ast des N.trigeminus), Nasopharynx, Clivus	a: Tumor infiltriert eine oder mehrere der folgenden Strukturen: Inhalt der vorderen Orbita, Haut von Nase/Wange, minimale Ausbreitung in vordere Schädelgrube, Proc. Pterygoideus, Keilbeinhöhle/Stirnhöhle b: Tumordinfiltration in Orbitaspitze, Dura, Gehirn, mittlere Schädelgrube, Hirnnerven (ausgenommen maxillärer Ast des N.trigeminus), Nasopharynx, Clivus

Tabelle 157: N-Kategorie der HNO-Tumore (modifiziert nach [91])

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem(n) ipsilateralem(n) Lymphknoten, mehr als 3 cm und weniger als 6 cm in größter Ausdehnung oder multiple ipsilaterale Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 158: M-Kategorie der HNO-Tumore (nach [91])

MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 159: Stadieneinteilung nach AJCC-Kriterien (modifiziert nach [37])

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IV A	T4	Jedes N	M0
IV B	Jedes T	N2, 3	M0
IV C	Jedes T	Jedes N	M1

2. Einteilung der Halslymphknoten

Tabelle 160: Einteilung der Halslymphknoten (nach [58,72])

Lymphknotenlevel	Lokalisation
Level I	Submentale und submandibuläre Lymphknoten (begrenzt durch den Unterkiefer, den M.digastricus, das Zungenbein und die Mittellinie)
Level II	Obere juguläre Lymphknoten (vom Zungenbein und der Karotisbifurkation ausgehend, nach oben durch die Schädelbasis begrenzt; in anterior - posteriorer Richtung vom M.digastricus bis zur Hinterseite des M.sternocleidomastoideus reichend)
Level III	Mittlere juguläre Gruppe (von der Oberkante des Schildknorpels nach unten bis in die Höhe des Ringknorpels reichend; von der Hinterkante des M.omohyoideus bis zur Hinterkante des M.sternocleidomastoideus)
Level IV	Untere juguläre Gruppe (zwischen Unterkante des Level III und oberer Thoraxapertur; nach ventral durch den M.sternohyoideus, nach dorsal durch den M.sternocleidomastoideus begrenzt)
Level V	Hinteres Halsdreieck (begrenzt durch die Hinterkante des M.sternocleidomastoideus und den Vorderrand des M.trapezius sowie durch die Klavikula)
Level VI	Vorderes Halsdreieck (dehnt sich zwischen den medialen Begrenzungen der Gefäß-Nerven-Scheide beidseits aus; nach oben durch das Zungenbein, nach unten durch Klavikula und Sternum begrenzt)

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Neck Dissection (modifiziert nach [58,63])	14
Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Patientengruppe.....	21
Tabelle 3: Noxenexposition gegenüber Alkohol.....	22
Tabelle 4: Noxenexposition gegenüber Nikotin	22
Tabelle 5: Tumorlokalisierung bei Erstdiagnose.....	23
Tabelle 6: Tumorlokalisierung und T-Stadium	24
Tabelle 7: Tumorlokalisierung und Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose	25
Tabelle 8: Tumorlokalisierung und Metastasierungsrate bei Erstdiagnose	25
Tabelle 9: Tumorstadien der Patientengruppe bei Erstdiagnose	26
Tabelle 10: Tumorstadium und Tumorlokalisierung.....	27
Tabelle 11: Grading	28
Tabelle 12: Grading und Tumorlokalisierung	28
Tabelle 13: Grading und Tumorstadien nach AJCC-Kriterien	29
Tabelle 14: Chirurgische Intervention	30
Tabelle 15: Resektionsstatus.....	30
Tabelle 16: Resektionsstatus und Tumorlokalisierung	31
Tabelle 17: Resektionsstatus und Tumorstadium	31
Tabelle 18: Primäre und adjuvante Radiatio.....	32
Tabelle 19: Primäre bzw. adjuvante Radiatio und Tumorlokalisierung.....	32
Tabelle 20: Primäre bzw. adjuvante Strahlentherapie und Tumorstadium	33
Tabelle 21: Bestrahlungsdosis und Tumorlokalisierung	34
Tabelle 22: Kombinierte Radiochemotherapie versus alleinige Radiatio	34
Tabelle 23: Kombinierte RCT bzw. alleinige RT im Rahmen einer primären bzw. adjuvanten Therapie ...	35
Tabelle 24: Kombinierte Radiochemotherapie und Tumorlokalisierung	35
Tabelle 25: Kombinierte Radiochemotherapie und Tumorstadium	36
Tabelle 26: Zeitlicher Verlauf der LR-Entstehung	37
Tabelle 27: Zeitlicher Verlauf des Überlebens mit LR	38
Tabelle 28: Patientenalter und LR-Entstehung	39
Tabelle 29: Geschlecht und LR-Entstehung	39
Tabelle 30: Noxenprofil und LR-Entstehung.....	40
Tabelle 31: Primärtherapie und LR-Entstehung	40
Tabelle 32: Bestrahlungsdosis und LR-Entstehung	41
Tabelle 33: Tumorlokalisierung und LR-Entstehung.....	41
Tabelle 34: TNM-System und LR-Entstehung	42
Tabelle 35: Tumorstadium und LR-Entstehung.....	42
Tabelle 36: Zusammenfassung der LR-Entstehung	43
Tabelle 37: Patientenalter und LR-freies Überleben.....	44
Tabelle 38: Geschlecht und LR-freies Überleben	44
Tabelle 39: Noxenprofil und LR-freies Überleben	45
Tabelle 40: Primärtherapie und LR-freies Überleben.....	45
Tabelle 41: Bestrahlungsdosis und LR-freies Intervall.....	46
Tabelle 42: Tumorlokalisierung und LR-freies Intervall	46
Tabelle 43: T-Status und LR-freies Überleben	47
Tabelle 44: N-Status und LR-freies Überleben.....	47
Tabelle 45: Tumorstadium und LR-freies Überleben	48
Tabelle 46: Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das LR-freie Überleben.....	49
Tabelle 47: Patientenalter und Überleben mit LR.....	51
Tabelle 48: Geschlecht und Überleben mit LR.....	52
Tabelle 49: Noxenprofil und Überleben mit LR	52
Tabelle 50: Primärtherapie und Überleben mit LR.....	53
Tabelle 51: Bestrahlungsdosis und Überleben mit LR	53
Tabelle 52: Tumorlokalisierung und Überleben mit LR	54
Tabelle 53: T-Status und Überleben mit LR.....	54
Tabelle 54: N-Status und Überleben mit LR	55

Tabelle 55: Tumorstadium und Überleben mit LR	55
Tabelle 56: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das Überleben mit LR.....	56
Tabelle 57: Zeitlicher Verlauf der Metastasenmanifestation	58
Tabelle 58: Zeitlicher Verlauf des Überlebens mit Metastasen	59
Tabelle 59: Manifestationsmuster der Metastasierung	60
Tabelle 60: Metastasenverteilung	60
Tabelle 61: Patientenalter und Metastasierungsmuster	61
Tabelle 62: Geschlecht und Metastasierungsmuster	62
Tabelle 63: Noxenprofil und Metastasierungsmuster	62
Tabelle 64: Primärtherapie und Metastasierungsmuster	63
Tabelle 65: Bestrahlungsdosis und Metastasierungsmuster	63
Tabelle 66: Tumorlokalisierung und Metastasierungsmuster	64
Tabelle 67: TNM-Klassifikation und Metastasierungsmuster	64
Tabelle 68: Tumorstadium und Metastasierungsmuster	65
Tabelle 69: Lokalrezidive und Metastasierungsmuster	65
Tabelle 70: Zweitumore und Metastasierungsmuster	66
Tabelle 71: Zusammenfassung des Metastasierungsmusters	67
Tabelle 72: Patientenalter und metastasenfreies Intervall.....	69
Tabelle 73: Geschlecht und metastasenfreies Intervall	69
Tabelle 74: Noxenprofil und metastasenfreies Intervall	70
Tabelle 75: Primärtherapie und metastasenfreies Intervall	70
Tabelle 76: Bestrahlungsdosis und metastasenfreies Intervall.....	71
Tabelle 77: Tumorlokalisierung und metastasenfreies Intervall	72
Tabelle 78: T-Status und metastasenfreies Intervall	73
Tabelle 79: N-Status und metastasenfreies Intervall.....	73
Tabelle 80: Tumorstadium und metastasenfreies Intervall	74
Tabelle 81: Lokalrezidiv und metastasenfreies Intervall	74
Tabelle 82: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Intervall.....	75
Tabelle 83: Patientenalter und Überleben mit Metastasen.....	77
Tabelle 84: Geschlecht und Überleben mit Metastasen	77
Tabelle 85: Noxenprofil und Überleben mit Metastasen	78
Tabelle 86: Primärtherapie und Überleben mit Metastasen	78
Tabelle 87: Bestrahlungsdosis und Überleben mit Metastasen.....	79
Tabelle 88: Tumorlokalisierung und Überleben mit Metastasen	79
Tabelle 89: T-Status und Überleben mit Metastasen	80
Tabelle 90: N-Status und Überleben mit Metastasen.....	80
Tabelle 91: Tumorstadium und Überleben mit Metastasen	81
Tabelle 92: Lokalrezidiv und Überleben mit Metastasen	81
Tabelle 93: Zusammenfassung potentieller Einflussfaktoren auf das Überleben mit Fernmetastasen	82
Tabelle 94: Zeitliches Auftreten der ZT	84
Tabelle 95: ZT und deren Lokalisation.....	84
Tabelle 96: Patientenalter und ZT-Entstehung	85
Tabelle 97: Geschlecht und ZT-Entstehung.....	85
Tabelle 98: Noxenprofil und ZT-Entstehung.....	86
Tabelle 99: Primärtherapie und ZT-Entstehung.....	86
Tabelle 100: Bestrahlungsdosis und ZT-Entstehung	87
Tabelle 101: Tumorlokalisierung und ZT-Entstehung	88
Tabelle 102: Tumorlokalisierung des Primärtumors und Lokalisation des Zweitmalignoms.....	89
Tabelle 103: TNM-System und ZT-Entstehung	89
Tabelle 104: Tumorstadium und ZT-Entstehung.....	90
Tabelle 105: Zusammenfassung der ZT-Entstehung	91
Tabelle 106: Patientenalter und ZT-freies Intervall	92
Tabelle 107: Geschlecht und ZT-freies Intervall	92
Tabelle 108: Noxenprofil und ZT-freies Intervall	93

Tabelle 109: Primärtherapie und ZT-freies Intervall	93
Tabelle 110: Bestrahlungsdosis und ZT-freies Intervall.....	94
Tabelle 111: Tumorlokalisierung und ZT-freies Intervall.....	95
Tabelle 112: T-Status und ZT-freies Intervall	95
Tabelle 113: N-Status und ZT-freies Intervall	95
Tabelle 114: Tumorstadium und ZT-freies Intervall	96
Tabelle 115: Lokalisation des Zweittumors.....	96
Tabelle 116: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das ZT-freies Intervall	97
Tabelle 117: Patientenalter und Überleben mit ZT	99
Tabelle 118: Geschlecht und Überleben mit ZT	99
Tabelle 119: Noxenprofil und Überleben mit ZT	100
Tabelle 120: Primärtherapie und Überleben mit ZT	100
Tabelle 121: Bestrahlungsdosis und Überleben mit ZT.....	101
Tabelle 122: Tumorlokalisierung und Überleben mit ZT	101
Tabelle 123: T-Status und Überleben mit ZT	102
Tabelle 124: N-Status und Überleben mit ZT.....	102
Tabelle 125: Tumorstadium und Überleben mit ZT	103
Tabelle 126: Lokalisation des ZT und Überleben mit ZT.....	103
Tabelle 127: Zusammenfassung potentiell prognostischer Einflussfaktoren auf das Überleben mit ZT	104
Tabelle 128: Patientenalter und Gesamtüberleben.....	107
Tabelle 129: Geschlecht und Gesamtüberleben.....	107
Tabelle 130: Noxenprofil und Gesamtüberleben	108
Tabelle 131: Primärtherapie und Gesamtüberleben	108
Tabelle 132: Bestrahlungsdosis und Gesamtüberleben.....	109
Tabelle 133: Tumorlokalisierung und Gesamtüberleben	109
Tabelle 134: T-Status und Gesamtüberleben	110
Tabelle 135: N-Status und Gesamtüberleben.....	110
Tabelle 136: Tumorstadium und Gesamtüberleben	111
Tabelle 137: Fernmetastasen und Gesamtüberleben.....	111
Tabelle 138: Lokalrezidiv und Gesamtüberleben	112
Tabelle 139: Zweittumor und Gesamtüberleben.....	112
Tabelle 140: Zusammenfassung potentiell prognostischer Faktoren auf das Gesamtüberleben.....	113
Tabelle 141: Zusammenfassung der Metastasierung-, Lokalrezidiv- und Zweittumorraten auf das Gesamtüberleben	114
Tabelle 142: Behandlungsergebnissen nach primärer RCT bzw. alleiniger Radiatio	116
Tabelle 143: Entwicklung der Tumorerkrankung nach primärer RCT bzw. nach alleiniger RT	116
Tabelle 144: Behandlungsergebnissen nach adjuvanter RCT bzw. adjuvanter Radiatio	117
Tabelle 145: Entwicklung der Tumorerkrankung nach adjuvanter RCT bzw. nach adjuvanter RT	118
Tabelle 146: Lokoregionäre Kontrolle nach primärer bzw. adjuvanter Radio(chemo)therapie.....	121
Tabelle 147: Gesamtüberleben bei primärer bzw. adjuvanter Radio(chemo)therapie	122
Tabelle 148: Inzidenz der Lokalrezidive	123
Tabelle 149: Inzidenz der Fernmetastasierung	124
Tabelle 150: Staginguntersuchungen bei Tumorerstdiagnose	126
Tabelle 151: Metastasierung nach primärer Radio(chemo)therapie	127
Tabelle 152: Inzidenz von noxenassoziierten Zweittumoren.....	128
Tabelle 153: T-Kategorie bei Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen (modifiziert nach [91])	143
Tabelle 154: T-Kategorie der Pharynxkarzinome (modifiziert nach [91])	143
Tabelle 155: T-Kategorie der Larynxkarzinome (modifiziert nach [91])	144
Tabelle 156: T-Kategorie der Nasen-/Nasennebenhöhlenkarzinome (modifiziert nach [91])	144
Tabelle 157: N-Kategorie der HNO-Tumore (modifiziert nach [91]).....	145
Tabelle 158: M-Kategorie der HNO-Tumore (nach [91])	145
Tabelle 159: Stadieneinteilung nach AJCC-Kriterien (modifiziert nach [37])	145
Tabelle 160: Einteilung der Halslymphknoten (nach [58,72]).....	146

4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten	21
Abbildung 2: Lokalrezidiventstehung.....	38
Abbildung 3: Metastasierungsrate	59
Abbildung 4: Gesamtüberleben mit Metastasen	61
Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten.....	106
Abbildung 6: Metastasierungsrate und Lokalrezidiventstehung im zeitlichen Verlauf	130

5. Abkürzungsverzeichnis

Adj.	Adjuvant
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AT	Adjuvante Therapie
CHT	Chemotherapie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
ED	Einzeldosis
FDG-PET	Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluordesoxyglucose
FM	Fernmetastasen
GHD	Gesamtherddosis
G-Status	Grading
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HP	Hypopharynx
HR	Hazard Ratio
HWS	Halswirbelsäule
Jhd.	Jahrhundert
KI	Konfidenzintervall
LA	Larynx
LAG	Lymphabflussgebiet
LK	Lymphknoten
LR	Lokalrezidiv
MH	Mundhöhle
Mo	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Patienten
n.Chr.	Nach Christus
ND	Neck Dissection
NNH	Nasennebenhöhlen
NP	Nasopharynx
OP	Oropharynx
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
Prim.	Primär
PT	Primärtherapie
RCT	Radiochemotherapie
R-Status	Resektionsstatus
RT	Radiatio
Tis	Carcinoma in situ
TNM-Klassifikation	Von der UICC herausgegebene Klassifikation zur prätherapeutischen Stadienbestimmung maligner Tumore
T-Klassifikation	Tumorgröße
N-Klassifikation	Lymphknotenstatus
M-Klassifikation	Fernmetastasierung
UICC	Union internationale contre le cancer
v.Chr.	Nach Christus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel
ZT	Zweitumor

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. B. Dietl für die hervorragende Betreuung. Während der gesamten Arbeit hatte ich eine sympathische Ansprechpartnerin, die durch ihre fachliche Unterstützung sowie durch ihre motivierende und hilfsbereite Art sehr zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat.

Vielen Dank an den Lehrstuhlinhaber Herrn Prof. Dr. O. Kölbl für die Möglichkeit, diese Dissertation an seinem Lehrstuhl zu erstellen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Th. Kühnel für die freundliche Mitwirkung als Zweitgutachter.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn PD Dr. J. Marienhagen für die Organisation des Statistikprogrammes MedCalc[®] bedanken.

Weiterer Dank gilt dem Tumorzentrum Regensburg e.V. für die Unterstützung bei der Vervollständigung der Patientendaten.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich in meinem Werdegang mit viel Liebe, Geduld und Aufmerksamkeit unterstützt und auf die ich mich in allen Lebenslagen verlassen kann.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Knott
Vorname	Bernadette Claudia
Geburtsdatum	22. März 1984
Geburtsort	Straubing
Familienstand	ledig
Konfession	römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung

09/1990-08/1994	Grundschule St.Peter, Straubing
09/1994-06/2003	Johannes-Turmair-Gymnasium, Straubing
06/2003	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/2003-12/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
09/2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktika/Famulaturen

07/2003-09/2003	Krankenpflegepraktikum - Klinikum St.Elisabeth, Straubing
02/2006-03/2006	<i>Anästhesie</i> - Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
03/2006-04/2006	<i>Strahlentherapie</i> - Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg
08/2006-09/2006	<i>Frauenheilkunde/Geburtshilfe</i> - Klinikum St.Elisabeth, Straubing
09/2006-10/2006	<i>Innere Medizin</i> - Gemeinschaftspraxis Drs. Niefanger/Tkaczyk, Straubing
03/2007	<i>Pädiatrie</i> - St.Anna Kinderspital, Wien
07/2007-08/2007	<i>Strahlentherapie</i> - Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg
10/2007	<i>Palliativmedizin</i> - Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg

Praktisches Jahr

08/2008-12/2008

Chirurgie

- Mayo General Hospital, Castlebar, Irland
- Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Regensburg

12/2008-04/2009

Innere Medizin

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg

04/2009-07/2009

*Strahlentherapie*Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg
