

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,  
Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren –  
Prognostischer Wert von prätherapeutisch erhobenem Hämoglobin  
und Kreatinin für die Langzeittumorkontrolle nach simultaner  
Radiochemotherapie oder alleiniger Radiotherapie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Daniela Joos  
aus Illertissen

Datum der Promotion: 02.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Abstract	10
1.1 Deutsch	10
1.2 Englisch	12
2 Einleitung	13
2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren von Kopf-Hals-Tumoren	13
2.2 Anatomie, Pathologie und Tumorstadien	15
2.3 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren	17
2.3.1 Kombinierte Radiochemotherapie	17
2.3.2 Chemotherapeutika	17
2.3.3 Hyperfraktionierung und Akzelerierung ± Chemotherapie	19
2.4 Onkologische Ergebnisse	21
2.4.1 Nebenwirkungen	21
2.4.2 Tumorkontrolle	22
2.5 Prognostische und prädiktive Faktoren für Kopf-Hals-Tumoren	23
2.5.1 Ausgewählte allgemeine Prognosefaktoren	25
2.5.2 Prognostischer Wert von Laborparametern	28
2.5.2.1 Hämoglobin	28
2.5.2.2 Entzündungsparameter	30
2.6 Zielsetzung	31

3 Material und Methoden	33
3.1 SAKK-Studie 10/94	33
3.2 ARO-Studie 95-06	34
3.3 Gesamtuntersuchung	35
4 Ergebnisse	37
4.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation	37
4.1.1 Patientenkollektiv	38
4.1.2 Tumorstadium	39
4.1.3 Laborparameter	39
4.2 Univariable Analysen	40
4.3 Multivariable Analysen	46
5 Diskussion	56
6 Literaturverzeichnis	62
Eidesstattliche Versicherung	85
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	86
Lebenslauf	87
Danksagung	93

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Sagittalschnitt im Kopf-Hals-Bereich [7]	15
Abbildung 2: Korrelation Ausgangskreatinin-Wert und Patientenalter [1]	41

Abbildung 3:	Korrelation Ausgangskreatinin-Wert und Patientengewicht [1]	41
--------------	---	----

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Patientencharakteristik [1]	37
Tabelle 2:	Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangshämoglobin und Time-to-Event-Endpunkten [1]	40
Tabelle 3:	Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin und Time-to-Event-Endpunkten [1]	42
Tabelle 4:	Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin und Behandlungsarm [1]	43
Tabelle 5:	Univariables Cox-Regressionmodell für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin-Clearance und Time-to-Event-Endpunkten [1]	44
Tabelle 6:	Univariables Cox-Regressionmodell für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin-Clearance und Behandlungsarm [1]	44
Tabelle 7:	Behandlungsergebnis nach RCT, gepoolte Analyse SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance [1]	46
Tabelle 8:	Behandlungsergebnis nach RT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance [1]	48
Tabelle 9:	Behandlungsergebnis nach RCT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins [1]	51

Tabelle 10: Behandlungsergebnis nach RT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins [1]

53

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
AABB	American Association of Blood Banks
Abb.	Abbildung
AFRT	Akzelerierte fraktionierte Radiotherapie
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
C-HART	Hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie mit Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CO	Kohlenstoffmonoxid
COHb	Carboxyhämoglobin
CSS	Cancer-specific survival (tumorspezifisches Überleben)
ChT	Chemotherapie
d	Tag
DFS	Disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
DMFS	Distant metastasis-free survival (fernmetastasenfreies Überleben)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECE	extrakapsuläres Wachstum
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Einzeldosis
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESAs	Erythropoese-stimulierende Agenzien
f	Fraktion
GD	Gesamtdosis
GPS	Glasgow Prognostic Score
mGPS	modifizierter Glasgow Prognostic Score
Gy	Gray

HART	Hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie
Hb	Hämoglobin
HFRT	Hyperfraktionierte Radiotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNSCC	Head and neck squamous cell carcinoma (Kopf-Hals-Tumore)
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQR	Interquartilsabstand
KI	Karnofsky-Index
LASCCHN	Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumore)
LRRFS	Loco-regional relapse-free survival (lokoregionäres rezidivfreies Überleben)
LC	lokale Kontrolle
LRC	lokoregionäre Kontrolle
MMC	Mitomycin C
n	Anzahl Patienten
NLR	Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio
OP	Operation
OPSCC	Oropharyngeal squamous cell carcinoma (Oropharynxkarzinom)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p	Signifikanzniveau
PEC	Plattenepithelkarzinom
PFS	Progression-free-survival (progressionsfreies Überleben)
PLR	Platelet-/Lymphozyten-Ratio
Pn1	perineurale Invasion
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pRb	Retinoblastom-Protein
PS	Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (auch ECOG-/WHO-Performance-Status)

QOL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	simultane Radiochemotherapie
RNS	Ribonukleinsäure
RT	alleinige Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
R1	mikroskopisch positiver Resektionsrand
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
Tab.	Tabelle
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
UICC/AJCC	Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee
VMAT	Volumetric intensity modulated arc therapy
vs.	versus

Gewidmet in Liebe meinem Sohn Jakob und meinem Schatzi.

## 1 Abstract

### 1.1 Deutsch

Einleitung: Ziel der Arbeit ist eine Beurteilung der prätherapeutisch erhobenen Laborparameter Hämoglobin (Hb) und Kreatinin als Prognoseparameter für die Langzeittumorkontrolle nach simultaner Radiochemotherapie (RCT) oder alleiniger Radiotherapie (RT) bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (LASCCHN).

Methoden: Es erfolgte eine Analyse der Daten der beiden europäischen randomisierten Phase-III-Studien SAKK 10/94 und ARO 95-06 mit insgesamt 608 Patienten. Unter Verwendung uni- und multivariabler Cox-Regressionsmodelle wurde der Einfluss der prätherapeutischen Hb- und Kreatininwerte auf das Gesamtüberleben (OS), das tumorspezifische Überleben (CSS), das lokoregionäre rezidivfreie Überleben (LRRFS) und das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) geprüft.

Zusammengefasst konnten die Daten von 580 Patienten mit Hb-Werten und 564 Patienten mit Kreatininwerten ausgewertet werden.

Ergebnisse: In univariablen Analysen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen prätherapeutischen Hb-Werten und einem schlechteren OS, CSS, LRRFS und DMFS festgestellt. Für das OS blieb dieser Effekt signifikant, wenn beide Behandlungsarme einzeln untersucht wurden.

Höhere prätherapeutische Kreatininwerte waren in univariablen Analysen mit einem verbesserten OS verbunden. Der prognostische Wert des Ausgangs-Kreatinins blieb auf die Subgruppe der 284 mit RCT behandelten Patienten begrenzt.

Nach multivariabler Analyse blieb ein niedriger prätherapeutischer Hb-Wert signifikant mit einem schlechteren OS verknüpft, sowohl bei Patienten mit RCT als auch bei RT (HR 0,79; 95 %-CI 0,66 - 0,94;  $p = 0,009$  bzw. HR 0,67; 95 %-CI 0,58 - 0,78;  $p < 0,001$ ).

Ein erhöhter prätherapeutischer Kreatininwert blieb nach multivariabler Analyse signifikant verbunden mit einem verbesserten OS bei Patienten mit RCT (HR 0,79; 95 %-KI 0,69 - 0,92;  $p = 0,002$ ), nicht jedoch bei Patienten mit RT.

Schlussfolgerung: Mit der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen prätherapeutischen Hb-Werten und unterlegener Langzeittumorkontrolle im

Rahmen einer R(C)T aufgezeigt werden, der mit Ergebnissen in der Literatur vergleichbar ist. Als neuer, potentiell prognostischer Faktor für die Behandlungsergebnisse der kombinierten RCT bei LASCCHN wird der prätherapeutische Kreatininwert postuliert [1].

## 1.2 Englisch

**Introduction:** This study aims to assess the laboratory parameters haemoglobin and creatinine measured pretherapeutically as prognosis parameters for long-term tumor control following radiochemotherapy (RCT) or radiotherapy (RT) on its own in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN).

**Methods:** This study analyses the data of 608 patients collected in two randomised European phase III studies SAKK 10 /94 and ARO 95-06. Using univariable and multivariable Cox regression models, this study examines the influence of pretherapeutic levels of haemoglobin (Hb) and creatinine on overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), loco-regional relapse free survival (LRRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS). The study examined a total of 580 patients with Hb and 564 patients with creatinine values.

**Results:** In univariable analyses, low pretherapeutic levels of Hb indicated a significant correlation with lower OS, CSS, LRRFS and DMFS. This effect remained significant for OS when both treatment arms were examined individually. Higher pretherapeutic creatinine values were associated with improved OS in univariable analyses. There was only limited prognostic value in the initial creatinine levels recorded for the subgroup of 284 patients treated with RCT. After multivariable analysis a lower pretherapeutic Hb level continued to be associated with lower OS in patients treated with RCT as well as those receiving RT (HR 0.79, 95 %-CI 0.66 - 0.94,  $p = 0.009$  and HR 0.67, 95 %-CI 0.58 - 0.78,  $p < 0.001$ ). A higher pretherapeutic level of creatinine continued to show a significant correlation to improved OS after multivariable analysis in patients receiving RCT (HR 0.79, 95 %-CI 0.69 - 0.92,  $p = 0.002$ ), but not those receiving RT.

**Conclusion:** In this study a correlation between low pretherapeutic levels of Hb and poor long-term tumor control is established comparable with results in literature. Pretherapeutic creatinine levels may serve as new potential prognostic factor for the treatment results of combined RCT in cases of LASCCHN [1].

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren von Kopf-Hals-Tumoren

"Krebs in Deutschland" (gemeinsame Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. [GEKID] und des Zentrums für Krebsregisterdaten [ZfKD] im Robert Koch-Institut) nannte für das Jahr 2012 478.000 neu aufgetretene Krebserkrankungen in Deutschland, darunter für den Mundhöhlen-Rachen-Raum 9.290 (2010: 9.802) neue Fälle bei Männern und 3.650 (2010: 3.442) bei Frauen [2]. Die Prognosen für 2016 waren 10.000 neue Fälle für Männer und 4.200 neue Fälle für Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag 2012 bei 62 Jahren für Männer und bei 66 Jahren für Frauen. Bei der Mortalität zeigten sich im Jahr 2012 ca. 5.400 Personen mit Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC). Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigten für Frauen (61 %) wesentlich bessere Werte als für Männer (48 %), was vor allem auf die Erkennung in früheren Tumorstadien und den niedrigeren Alkohol- und Tabakkonsum zurückzuführen ist. Die Erkrankungs- und Sterberaten für Krebserkrankungen von Mundhöhle und Rachen haben sich seit 2000 in Deutschland kaum verändert: Bei Männern ist die Mortalität leicht rückläufig, bei Frauen hat die Inzidenz leicht zugenommen [2].

HNSCC stellen die sechsthäufigste Tumorerkrankung weltweit dar. Die Wissenschaftler des GLOBOCAN Projekts der IARC schätzten für 2012 weltweit 686.000 neue HNSCC Fälle verglichen zu 633.000 Fällen 2008 [3, 4]. Weltweite Untersuchungen belegen einen Anstieg von Oropharynxkarzinomen (OPSCC) in den letzten 20 Jahren in den Vereinigten Staaten, Kanada, Japan, Australien, Slowakei, Dänemark, Niederlande, Norwegen, Schweden und Großbritannien [5].

Die Entstehung ist multifaktoriell bedingt, wobei Tabak- und Alkoholkonsum die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von HNSCC sind [2, 6]. Starke Raucher haben ein 5- bis 25-fach erhöhtes Krebsrisiko verglichen mit Nichtrauchern [6]. Es gibt einige Hinweise auf die genetische Prädisposition des karzinogenen Effekts von Tabak.

Darüber hinaus scheinen Tabak- und Alkoholkonsum einen synergistischen Effekt zu haben [7]. Unabhängig davon gilt ein niedriger sozioökonomischer Status als Risikofaktor [6]. Auch ein Vitaminmangel mit übermäßigem Fleischverzehr wird diskutiert [8, 9]. Andere Risikofaktoren für HNSCC sind mangelhafte Mundhygiene und Parodontalerkrankungen [10,11].

Ein weiterer Hauptrisikofaktor für die Entstehung von OPSCC ist eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), im speziellen die Hochrisiko-HP-Viren (am häufigsten HPV-16). Auffallend dabei sind große regionale Unterschiede. Die Prävalenz der HPV-Infektion in Berlin liegt bei ca. einem Drittel der Bevölkerung und wird als unverändert seit Ende der 1980er Jahre beschrieben [12,13]. In Europa sind bis zu 50 % aller OPSCC HPV-positiv, in den Vereinigten Staaten sind es bis zu 80 % [14, 15, 16, 17, 18]. Als Gründe für den Anstieg in westlichen Ländern werden ein verändertes Sexualverhalten mit mehreren Sexualpartnern und Oralverkehr angegeben [19].

Als weitere virale Riskofaktoren gelten Epstein-Barr-Viren, insbesondere für Nasopharynxkarzinome [20], das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) sowie in bestimmten Fällen Hepatitis-C-Viren [21].

Einige Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich werden bei entsprechender beruflicher Exposition als Berufskrankheit in Deutschland anerkannt. Hier sind das Kehlkopfkarcinom, verursacht durch Asbestbelastung, und Adenokarzinome der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen, verursacht durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz, zu nennen [22]. Diabetes mellitus Typ II, Immunsuppression sowie Strahlenexposition spielen eine untergeordnetere Rolle [2].

Ein Risikofaktor, der auf den asiatischen Raum beschränkt ist, stellt der regelmäßige Verzehr der Betelnuss dar [23] sowie in Südamerika möglicherweise der vermehrte Konsum von Mate [24].

Außerdem gelten eine Vorbestrahlung, genetische Faktoren sowie die berufliche Exposition mit Stoffen wie Perchlorethylen, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Formaldehyde und Asbest als Risikofaktoren [21].

## 2.2 Anatomie, Pathologie und Tumorstadien

Die Kopf-Hals-Region wird nach Poon in fünf Bereiche eingeteilt [7]:

Die Mundhöhle, der Pharynx mit seinen drei Etagen – Naso-, Oro- und Hypopharynx, der Larynx, die Nasenhöhle mit Nasennebenhöhlen sowie große und kleine Speicheldrüsen (Abbildung 1).

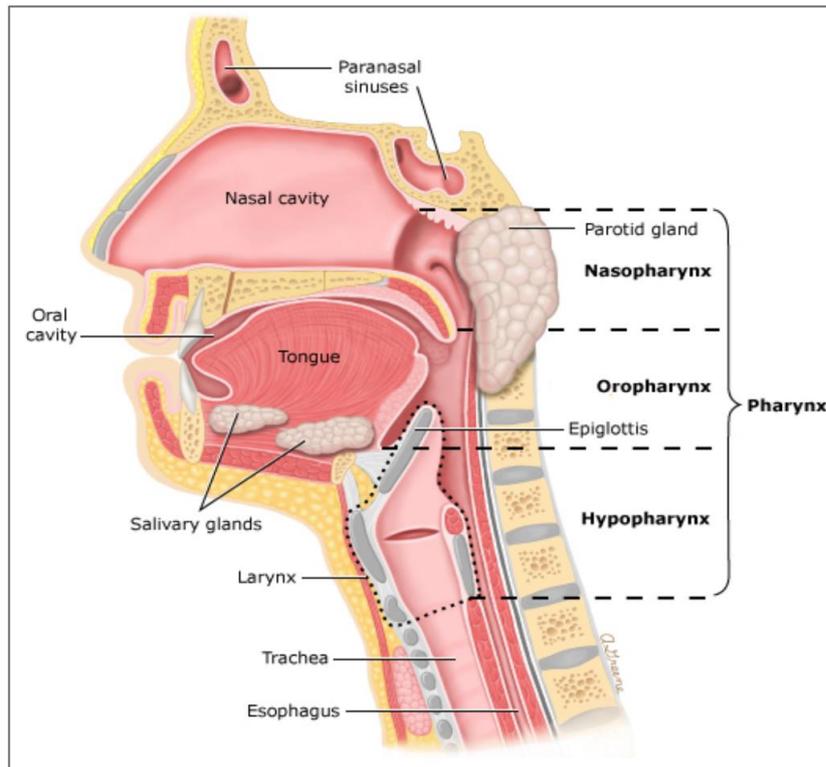


Abbildung 1: Sagittalschnitt im Kopf-Hals-Bereich (Mit freundlicher Genehmigung von: Poon CS, Stenson KM. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. In: UpToDate, Post TW [ED], UpToDate, Waltham, MA [Zugriff am 11.11.2016] Copyright © 2017 UpToDate, Inc. www.uptodate.com.) [7].

Die weiteren Ausführungen beziehen sich lediglich auf Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx, da nur diese Lokalisationen in die vorliegende Untersuchung einfließen.

Häufigster Tumor von Mundhöhle, Pharynx und Larynx ist mit 90 - 95 % das Plattenepithelkarzinom. Deutlich seltener in diesem Bereich sind lymphoepitheliale (nichtverhornende) Karzinome, maligne Speicheldrüsentumoren (v. a. im Bereich des harten Gaumens) und nichtepitheliale maligne Tumoren (Melanome, Lymphome, Weichteilsarkome).

Die häufigsten Malignome sind dabei Plattenepithelkarzinome des Larynx mit 40 %. Mundhöhlenkarzinome machen 30 %, OPSCC 20 %, Hypopharynxkarzinome 8 - 10 % und die Nasopharynxkarzinome < 0,05 % aller Kopf-Hals-Malignome aus [25].

Hypopharynxkarzinome bleiben lange asymptomatisch. Ca. 75 % der Patienten haben bei Erstdiagnose zervikale Lymphknotenmetastasen.

60 % aller Larynxkarzinome sind Glottiskarzinome. Da die Stimmlippen weder vaskulär noch lymphatisch versorgt sind, stellen sich bei Erstdiagnose nur 10 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen vor [26].

Die Einteilung der Tumoren erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation, aktuell in der 8. Auflage. Anhand der TNM-Klassifikation leitet sich die UICC-Stadieneinteilung ab [27].

Es wird unterschieden zwischen den Stadien I/II (lokal begrenzt) und III/IVA, B (lokal fortgeschritten, T3-T4 bzw. N+) [27].

Ungefähr 60 - 70 % der Patienten mit HNSCC stellen sich in einem lokal fortgeschrittenen Stadium vor [28].

Die Einführung einer eigenen Klassifikation für p16-positive OPSCC in der 8. Auflage bezieht sich vor allem auf den Nodalstatus, der bei p16-Positivität nur bis max. pN2 geht, bei p16-negativen Tumoren bis pN3b. Da Metastasen bei p16-positiven Karzinomen in aller Regel groß und zystisch sind, fällt die Grössenvariable in der pN-Kategorie heraus, allerdings nicht in der cN-Kategorie. Hier entspricht ein cN1 bei p16-Positivität einem cN2a/b bei p16-negativen OPSCC. Des Weiteren erfolgt bei p16-Positivität die Einteilung in ein Stadium IV erst bei M1 [27].

## **2.3 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren**

### **2.3.1 Kombinierte Radiochemotherapie**

In der nicht operativen Behandlung von Patienten mit HNSCC war die RT lange Zeit der Standard.

Entsprechend den Ergebnissen einer Metaanalyse von Pignon et al. (2009) mit 16.485 Patienten aus 87 randomisierten Studien zufolge beträgt jedoch der absolute Überlebensvorteil fünf Jahre nach RCT 6,5 % mit einer Hazard-Ratio (HR) von 0,81 im Vergleich zur RT [29]. Damit wurde die kombinierte RCT in allen internationalen Leitlinien neuer Therapiestandard in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN.

Definitive RT, simultane RCT und sequentielle Therapie sind typischerweise reserviert für Patienten, die medizinisch inoperabel sind, die inoperable Tumoren haben oder bei resektablen Tumoren mit inakzeptablen funktionellen Langzeitkonsequenzen.

Obwohl die Überlegenheit der platinhaltigen ChT in der Metaanalyse der MACH-NC Collaborative Group [29] und in der Metaanalyse von Browman et al. (2001) [31] bestätigt wurde, scheint das optimale Regime bislang unklar, weil die unterschiedlichen Regime nicht miteinander in adäquat gewerten, randomisierten Studien verglichen worden waren.

Im angloamerikanischen Raum wird bei konventionell fraktionierter RT am häufigsten Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KOF (Körperoberfläche) an den Tagen 1, 22 und 43 angewendet [31, 32, 33, 34]. Diese hoch dosierten Cisplatinregimes zeigen jedoch eine nur mäßige Durchführbarkeit aufgrund der hohen Akut- und Spättoxizität und sollten reserviert sein für Patienten mit einem exzellenten Performance-Status (PS) und wenig Komorbiditäten [31, 35].

Der Benefit der simultanen ChT scheint überdies altersabhängig zu sein mit einem verminderten Benefit für ältere Patienten [36].

### **2.3.2 Chemotherapeutika**

In der vorliegenden Arbeit wird nur auf die molekularen Mechanismen, Metabolisierung und Eliminierung der in den beiden Studien genannten Zytostatika 5-Fluorouracil (5-

FU), Mitomycin C (MMC) und Cisplatin eingegangen.

5-FU gehört zur Gruppe der Antimetabolite, im speziellen zu den Pyrimidinanaloga und wirkt phasenspezifisch in der S-Phase. Es ist selbst nicht zytostatisch wirksam. Erst über die enzymatische Aktivierung zu FdUMP (5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat) und FUTP (5-Fluorouridintriphosphat) kann es zu einer Wechselwirkung mit dem Zellstoffwechsel kommen. Die Wirkung erfolgt über eine Blockade der DNS- und RNS-Synthese sowie über DNS-Strangbrüche durch Einbau der aktiven Metabolite [37].

Die simultane RT mit 5-FU führt zu einem additiven Effekt auf Tumorzellebene. Um einen ausreichenden Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten, wird die Dauerinfusion von 5-FU über vier bis fünf Tage favorisiert [38, 39].

Ca. 85 % der verabreichten Dosis werden metabolisiert. In der Leber wird 5-FU zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und zu Uracil katabolisiert. 15 % werden innerhalb von sechs Stunden unverändert über die Niere ausgeschieden [37].

MMC ist ein Zytostatikum mit alkylierender Wirkung und greift in der späten G1-, in der S- und in der G2-Phase in den Zellzyklus ein [40]. Als elektronenaffine Substanz wird MMC unter hypoxischen Bedingungen zu einem biologisch aktiven Alkylanz mit Hemmung der DNS-Synthese [41, 42]. Darüber hinaus werden, vor allem bei höherer Dosierung, freie Peroxidradikale freigesetzt, die zu DNS-Strangbrüchen führen [43]. Die Substanz wird besonders von hypoxischen Tumorzellen verstoffwechselt und entfaltet dort die größte Wirksamkeit [44, 45].

Der therapeutische Ansatz für MMC in der ersten und sechsten Bestrahlungswoche liegt in der Vernichtung primär oder residuell hypoxischer Tumorstammzellfraktionen. Obwohl das MMC den Standard in der Kombinationstherapie beim Analkarzinom darstellt, wurde es bislang nicht routinemäßig in klinischen Studien mit HNSCC eingesetzt.

Metabolisierung und Elimination finden hauptsächlich in der Leber statt. Lediglich 10 - 20 % werden unverändert renal durch glomeruläre Filtration eliminiert. Nur ein kleiner Teil wird biliär ausgeschieden [46].

Cisplatin gehört zu den phasenunspezifischen Substanzen. Der Wirkmechanismus ähnelt alkylierenden Substanzen mit Bindungen innerhalb und zwischen DNS-Strängen [47]. Neben der Hemmung der DNS-Synthese wurde auch eine Zunahme der Immunogenität des Tumors beschrieben [48]. Des Weiteren gilt Cisplatin als hypoxic cell sensitizer mit einer verbesserten Oxygenierung hypoxischer Zellen [49], wirkt durch Hydroxidradikale [50] und als Angiogenesehemmer durch Hemmung des endothelialen Zellwachstums [51]. In Kombination mit RT erzielt Cisplatin einen supraadditiven Effekt, der auf eine Inhibierung der Reparatur durch strahleninduzierte subletale DNS-Schäden zurückzuführen ist [49].

Die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal; vor allem glomerulär, aber auch tubulär. Die Nephrotoxizität ist die häufigste unerwünschte Nebenwirkung und kann für die Cisplatintherapie dosislimitierend wirken [48].

Alle drei Chemotherapeutika gelten als klassische Radiosensitizer [52].

### **2.3.3 Hyperfraktionierung und Akzelerierung ± Chemotherapie**

Hyperfraktionierte (HFRT) und akzelerierte Radiotherapie (AFRT) wurden eingeführt, um die akzelerierte Repopulation zu überwinden und eine sichere Dosisescalation anzustreben. In randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Hyperfraktionierung in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN die Tumorkontrolle verbessert [53, 54, 56]. Die Studie mit dem längsten Nachbeobachtungszeitraum, durchgeführt von der EORTC, zeigt, dass eine Erhöhung der Gesamtdosis (GD) von 70 Gy für die konventionelle Fraktionierung auf 80,5 Gy mit Hyperfraktionierung zu einer verbesserten lokalen Kontrolle ohne Zunahme der Spättoxizitäten führt [54]. Das Update der RTOG-Studie von Beitler et al. (2014) zeigt ein verbessertes OS nach fünf Jahren für die HFRT verglichen mit der konventionell fraktionierten RT. Mit längerer Nachbeobachtung blieb der Unterschied im OS jedoch nicht signifikant [57].

Bezüglich akzelerierter Fraktionierung sind die Ergebnisse der randomisierten Studien weniger einheitlich. Insgesamt wurde die lokale Kontrolle (LC) verbessert, wenn die Gesamtbehandlungszeit um ein bis zwei Wochen reduziert wurde, bei Beibehalten einer ähnlichen GD wie bei konventioneller Fraktionierung [53, 58, 59, 60, 61]. Bei niedrigerer

GD als der Standardfraktionierung wurde keine Verbesserung der LC gesehen [62]. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Tumorrepopulation während RT der hauptsächliche Grund für das Auftreten von Rezidiven ist. Nur die randomisierte Studie von Skladowski et al. (2006) hat einen Überlebensvorteil gezeigt [61]. Das Auftreten von Spättoxizitäten war bei AFRT teils erhöht [57, 59].

Der absolute Überlebensvorteil fünf Jahre nach hyperfraktionierten und/oder akzelerierten Fraktionierungsschemata liegt bei 3,4 % verglichen mit konventioneller RT, wie eine Metaanalyse von 15 Studien mit 6.515 Patienten mit LASCCHN ergibt [63]. Der Benefit der veränderten Fraktionierung war signifikant höher mit Hyperfraktionierung verglichen mit akzelerierter Fraktionierung.

Auch hier kann eine signifikante altersspezifische Abhängigkeit des OS und der lokoregionären Tumorkontrolle (LRC) beobachtet werden. Vor allem jüngere Patienten (< 50 Jahren) profitieren vom hyperfraktioniert/akzelerierten Behandlungsschema. Über 70-jährige profitierten hingegen nicht davon [63].

In den Langzeitergebnissen der ARO-Studie 95-06 zeigte die simultane Gabe von MMC und 5-FU zur hyperfraktioniert akzelerierten Radiotherapie (HART) eine Verbesserung der LC, des progressionsfreien Überlebens (PFS), des tumorspezifischen Überlebens (CSS) und des OS, obwohl die GD von 77,6 Gy auf 70,6 Gy reduziert wurde. Dies deutet darauf hin, dass die simultane ChT eine gewisse Dosisreduktion ohne Wirksamkeitsverlust erlaubt. Gemäß radiobiologischen Kalkulationen steuert die ChT als Bestrahlungsäquivalent 10 - 11 Gy nach fünf bis zehn Jahren bei [64, 65, 66].

Die kombinierte RCT mit akzelerierter Fraktionierung scheint aber einer RCT mit einem konventionell fraktionierten Regime nicht überlegen zu sein [67, 68, 69].

Dennoch ist die RCT in Kombination mit HART heutzutage an vielen Zentren der Behandlungsstandard.

Bei der RT als alleiniger Behandlungsoption wird in einer Metaanalyse von Budach et al. (2006) zur HFRT geraten [70].

## 2.4 Onkologische Ergebnisse

### 2.4.1 Nebenwirkungen

Die kombinierten multimodalen Behandlungsregimes haben die Krankheitskontrolle bei LASCCHN verbessert. Diese Verbesserung geht jedoch zulasten von vermehrten Akut- und Spätnebenwirkungen. Durch den Tumor selbst oder die Therapien können grundlegende Funktionen teilweise sehr stark beeinträchtigt werden, wie die Nahrungsaufnahme, Atmung und Kommunikation sowie ästhetische Aspekte, mit Effekt auf soziale Interaktionen, die psychische Verfassung und die Lebensqualität (QOL) [71]. Der einfachste und wichtigste Weg, Akuttoxizitäten - am häufigsten Xerostomie, Mucositis, Dysphagie - zu minimieren, ist eine Vermeidung von Überbehandlung.

Das Wissen um Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Normalgewebe (z. B. Speicheldrüsen, Larynx, Musculi constrictores pharyngis) kann Spättoxizitäten reduzieren.

Durch die Zunahme von jüngeren Patienten mit HPV-positiven OPSCC ist die Optimierung der Langzeitlebensqualität das wesentliche Ziel.

Xerostomie ist die häufigste Spätnebenwirkung mit ausgeprägten Beschwerden und kann darüber hinaus noch zu weiteren Komplikationen wie Dysphagie und Karies beitragen [72]. Der wichtigste Faktor, einen permanenten Funktionsausfall der Speicheldrüsen zu vermeiden, ist die Anwendung von hoch-konformalen Bestrahlungstechniken wie der IMRT. Die Wichtigkeit einer Speicheldrüsenschonung wurde z. B. in der PARSPORT-Studie gezeigt, in der 94 Patienten mit Pharynxkarzinomen auf IMRT oder konventionelle RT randomisiert wurden. Xerostomie  $\geq$  Grad 2 war signifikant seltener mit der IMRT sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten ohne signifikante Unterschiede in anderen Toxizitäten oder der Tumorkontrolle [73].

Darüber hinaus wird geschätzt, dass mindestens 50 % der Langzeitüberlebenden von HNSCC unter einer Dysphagie leiden, mit Aspirationsraten von bis zu 84 %. In bis zu 80 % der Fälle treten stille Aspirationen auf, häufig erst 12 Monate nach abgeschlossener Therapie [74, 75, 76]. Schwere späte Dysphagien sind selten, aber

wenn sie auftreten, sind sie häufig therapierefraktär. In einer Fallserie von 29 Langzeitüberlebenden ( $\geq 5$  Jahre), die mit RT oder RCT behandelt worden waren, entwickelten 86 % eine Aspirationspneumonie. Bei 62 % kam es zu rezidivierenden Pneumonien, 21 % erhielten eine elektive Laryngektomie zur Vermeidung einer Aspirationspneumonie. Kein Patient erreichte eine dauerhafte Verbesserung seiner Schluckfunktion, trotz rehabilitativer Maßnahmen. Insgesamt waren 66 % PEG-bedürftig [77]. Ein Ansatz, die radiogen bedingte Dysphagie zu reduzieren, ist die Aussparung der Mm. constrictores pharyngis mittels IMRT [78, 79].

Mehr als 40 % der Langzeitüberlebenden berichten, dass sie auch noch drei Jahre nach der Therapie unter einer oder mehreren tumor- oder therapiebedingten Morbiditäten leiden (80).

#### **2.4.2 Tumorkontrolle**

Ziel der kurativen RCT ist die lokale Tumorkontrolle. Als Endpunkte onkologischer Studien gelten das CSS sowie das OS. Gerade bei HNSCC sind diese Endpunkte aufgrund ihrer mangelnden Spezifität von Nachteil, da sich diese Tumoren typischerweise infolge langjähriger Alkohol- und Tabakabusus mit der konsekutiven Problematik von Zweitumoren und weiteren lebenslimitierenden Erkrankungen wie z. B. arterieller Verschlusskrankheit, COPD und äthyltoxisch bedingten Organschäden manifestieren. Die Aussagekraft des OS wird damit relativiert [81].

Das 5-Jahres-krankheitsspezifische Überleben bei LASCCHN zeigt große Unterschiede abhängig von der Lokalisation und wird mit 33,8 % für Hypopharynxkarzinome und 97,4 % für Lippenkarzinome angegeben [82]. Die Übersichtsarbeit der SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics für die Jahre 1975 - 2007 berichtete von einem relativen 5-Jahres-OS von 55 % für LASCCHN von Mundhöhle und Oropharynx verglichen mit 83 % bei frühen Tumorstadien dieser Lokalisationen [83]. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Naso-, Oro-, Hypopharynx- und Mundhöhlenkarzinomen im Stadium III bzw. IV werden mit 56,3 % bzw. 38,9 %, 43,2 % bzw. 29,6 %, 35,5 % bzw. 19,9 % und 41,3 % bzw. 26,5 % angegeben [84]. Ungefähr 20 - 36 % der Patienten mit LASCCHN entwickeln lokoregionäre Rezidive innerhalb von

drei bis fünf Jahren; dies macht 50 - 67 % aller Rezidive aus [85, 33, 34]. Die Angaben zur Inzidenz von Zweittumoren reichen von 9,1 % - 23,1 % mit einer jährlichen Inzidenz von 3,2 % - 4,0 % [86]. Zu erwähnen ist eine retrospektive Analyse von Argiris et al. (2004), in der das Auftreten von Zweitumoren und anderen Todesursachen an 324 Patienten mit HNSCC Stadium IV (M0) mit Status nach durchgeführter RCT in den Jahren 1989 - 1999 untersucht wurde. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 5,2 Jahre, das 5-Jahres-OS lag bei 46 %. 26 Patienten entwickelten einen Zweittumor nach einer medianen Zeit von 2,8 Jahren. Die kumulative Inzidenz eines Zweittumors nach drei, fünf und zehn Jahren betrug 5 %, 7 % und 13 %. Der häufigste Ort war die Lunge (n = 13), gefolgt von Ösophagus (n = 3) und Kopf-Hals-Region (n = 2). 88 Patienten verstarben an ihrem Tumorleiden (mediane Zeit: 1,5 Jahre), 41 an ihren Komorbiditäten (mediane Zeit: 1,9 Jahre), 30 an therapiebezogenen Komplikationen (mediane Zeit: 0,3 Jahre), 18 an Zweittumoren (mediane Zeit: 3,5 Jahre) und 20 an unbekannter Ursache [87].

## **2.5 Prognostische und prädiktive Faktoren für Kopf-Hals-Tumoren**

In der individualisierten Krebstherapie gewinnen prognostische und prädiktive Faktoren zunehmend an Bedeutung.

„Ein prognostischer Faktor ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z. B. der Erstdiagnose vorliegt und sofern keine weitere Therapie erfolgt mit dem DFS oder dem OS d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert.

Ein prädiktiver Faktor ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert [88].“

Entscheidend für die Prognose der Patienten mit HNSCC sind tumorbezogene Faktoren (Lokalisation Primärtumor, Level der Lymphknoten, TNM-Klassifikation, Tumordicke, R-Status, ECE, Grading, Lymphangiosis/Hämangiosis, Pn1), patientenbezogene Faktoren (Alter, Geschlecht, Rasse, Aktivitätsstatus, QOL, Komorbiditäten, Ernährungsstatus, persönliches Noxenprofil [v. a. Rauchen], Hb, Entzündungsparameter), Onkoviren (z. B. HPV), molekulare Marker (Zellzyklusderegulation: p16, p53; Signaltransduktion: Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR]) und therapiebezogene Faktoren (Qualität

der behandelnden Einrichtung mit Staging, durchgeführte Therapie mit ihren Nebenwirkungen) [27].

Die aktuelle Auflage der TNM-Klassifikation gibt im Rahmen der Prognosefaktoren-Gitter für Tumoren von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx außerdem als vielversprechende Faktoren das anti-apoptotischen Protein B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) und Excision Repair Cross-Complementation Group 1-Protein (ERCC1) an [27].

In der Behandlung von HNSCC finden prädiktive Faktoren noch keine Anwendung in der Praxis, abgesehen von p16 (Marker für die HPV-Onkogen-Aktivität; standardmäßige Bestimmung an der Charité als Empfehlung, kein Muss). Weitere prädiktive Faktoren sind derzeit noch Gegenstand der Forschung.

Am Krebskongress 2016 in Berlin wurden diese prädiktiven Faktoren, eingeteilt in vier Gruppen, durch Professor Niedobitek (Chefarzt des Instituts für Pathologie des Sana Klinikums Lichtenbergs, Leitung des Instituts für Pathologie des Unfallkrankenhauses Berlin) vorgestellt [89].

Am weitesten untersucht ist die Gruppe der Genetischen Alterationen mit drei Faktoren: p53-Mutationen, die sehr häufig bei HPV-negativen OPSCC, sehr selten bei HPV-positiven Fällen vorkommen. Des Weiteren CCND1-Amplifikationen und CDKN2A/B-Deletionen, die bei ca. 55 % der HPV-negativen OPSCC vorkommen und bei denen eine mögliche Therapie mit dem CDK4/6-Inhibitor PD0332991 erforscht wird und außerdem Alterationen von PI3K/AKT/mTOR (häufig bei HPV-positiven OPSCC), bei denen zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren untersucht wird. Gruppe 2 mit immunologischen Checkpoints (z. B. programmed death-ligand 1 [PD-L1]), Gruppe 3 mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD3+/CD8+T-Zellen sind u. a. prognostisch günstig bei HNSCC) und abschließend die Tumor-assoziierten Makrophagen, die chemotherapieassoziierte Effekte modulieren. Bei letzteren wird erforscht, ob M2-Makrophagen therapeutisches Ziel von z. B. Trabectedin sein könnten [89].

### 2.5.1 Ausgewählte allgemeine Prognosefaktoren

Tumorlokalisation, Tumorgröße, -volumen und -stadium (TNM-Klassifikation, UICC/AJCC) gelten seit den 1970er Jahren als wesentliche, etablierte Prognosefaktoren [90], auf die daher an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll.

Die histomorphologischen Faktoren bedingen im Wesentlichen den postoperativen Therapieentscheid RT vs. RCT. Bernier und Cooper (2005) zeigten in einer gemeinsamen Arbeit, dass Patienten mit ECE und/oder R1 eindeutig von einer RCT profitieren, Patienten mit UICC-Stadium III/IV, perineuraler Invasion und Hämangiosis zeigen einen Trend in diese Richtung, Patienten mit  $\geq 2$  befallenen Lymphknoten als einzigen Risikofaktor ohne ECE jedoch nicht [91]. Die 2012 publizierten Langzeitergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede bei RT vs. RCT. Nur die Subgruppe von Patienten mit ECE und/oder R+ wies signifikant bessere 10-Jahres-Lokal-Rezidivraten und krankheitsfreie Überlebensraten, aber keine signifikanten Ergebnisse im OS durch eine RCT auf [92].

Ein etablierter negativer Prognosefaktor ist das Alter [93]. Boje et al. (2014) zeigten in ihrer Untersuchung jedoch, dass ältere HNSCC-Patienten, die mit RT behandelt wurden, ein ähnliches CSS hatten wie jüngere Patienten. Ein erhöhtes Alter sollte Patienten nicht von kurativ intendierten Therapien ausschließen [94].

Da vor allem bei älteren Patienten oftmals Komorbiditäten vorhanden sind, relativieren diese das onkologische Therapieergebnis und beeinflussen das OS signifikant negativ durch eine Zunahme von nicht krebsbedingten Todesfällen [94]. In der Untersuchung von Boje et al. (2014) zeigte sich ein 5-Jahres-OS von 50 % für einen Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) von 0 (CCI = 0, keine Komorbiditäten), von 43 % für einen CCI = 1 (milde Komorbiditäten), von 40 % für einen CCI = 2 (moderate Komorbiditäten) und von 34 % für einen CCI = 3+ (ausgeprägte Komorbiditäten). Die Komorbiditäten, die das 5-Jahres-OS in dieser Untersuchung signifikant beeinflussten, waren: Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Ulkuskrankheit, Lebererkrankungen und Diabetes [94]. Anzumerken ist, dass bei den 19 Erkrankungen, die dieser Index erfasst, eine Anämie nicht miterfasst wird [95].

Als weiterer prognostischer Faktor gilt der Aktivitätsstatus (Karnofsky-Index [KI] oder ECOG-/WHO-Performance-Status [PS]). Der Karnofsky-Index reicht von 100 (keine Einschränkungen) bis 0 (tot), der PS, mit umgekehrter Skala von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot) [96]. Bei Patienten mit einem niedrigen prätherapeutischen KI kommt es häufig zu stärkeren Akuttoxizitäten, die eine Unterbrechung der Therapie oder eine Dosismodifikation bedeuten können, mit negativem Einfluss auf das onkologische Therapieergebnis. Laut der Analyse von Jeremic et al. (2009) besteht bei Patienten mit LASCCHN und R(C)T ein signifikanter Einfluss des KI auf das OS und die LRC. Das 1-Jahres-, 3-Jahres- bzw. 5-Jahres-OS betrug bei einem höheren KI ( $KI \geq 80$ ) 92 %, 57 % bzw. 41 %. Dagegen war kein Patient mit einem niedrigen KI ( $KI = 60 - 70$ ) nach drei Jahren noch am Leben [97].

Es wird in Studien gezeigt, dass sowohl ein Gewichtsverlust vor als auch während RCT mit einem schlechterem OS verbunden ist [98]. Der Gewichtsverlust als prognostischer Faktor ist jedoch ein sehr komplexer Mechanismus. In der sekundären Analyse der SAKK-Studie 10/94 hatte ein Gewichtsverlust während der Behandlung keinen negativen Einfluss auf die Tumorkontrolle, nur der prätherapeutische Gewichtsverlust [99]. In einer sekundären Analyse der RTOG Studie 90-03 wurde prospektiv die Tumorkontrolle bei 1.073 Patienten mit LASCCHN untersucht, die vor, während und nach der RT eine ernährungsmedizinische Unterstützung erhalten hatten. Patienten, die vor der Behandlung ernährungsmedizinisch unterstützt wurden, hatten sowohl signifikant weniger Gewichtsverlust am Ende der RT als auch weniger höhergradige Mucositiden. Es zeigte sich jedoch eine schlechtere 5-Jahres-lokoregionäre Kontrollrate und eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate [100].

HNSCC können in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: Tumoren, die mit den bekannten Noxen assoziiert und HPV-negativ sind sowie Malignome, die gehäuft bei Nichtrauchern auftreten und positiv auf HPV sind. Vor allem Zungengrund- und Tonsillenkarzinome sind häufig HPV-positiv. Für die karzinogene Wirkung von HPV sind die viralen Onkoproteine E6 und E7 verantwortlich. Die Expression von E7 führt zu

einer Inaktivierung des Tumorsuppressors Retinoblastom-Protein (pRb). Dadurch entfällt die negative Feedback-Kontrolle von pRb auf das p16-Protein (cyklin-abhängiger Kinase-Inhibitor, dessen Aufgabe die Kontrolle des Zellzyklus ist) mit dessen Überexprimierung. Dies führt zu einer unkontrollierten Aktivierung des Zellzyklus und durch Einbau von Virus-DNS zur chromosomalen Instabilität [90]. Auch induziert HPV p53-Mutationen, die sich von denen HPV-negativer HNSCC deutlich unterscheiden. Dies wird als Grund angesehen, weshalb HPV-positive Tumoren eine unverändert intakte apoptotische Reaktion auf R(C)T besitzen [101]. Dieser Punkt und das Fehlen einer Feldkanzerierung scheinen wichtig für die relativ gute Prognose von HPV-positiven HNSCC zu sein [101]. Häufig präsentieren sich diese Tumoren mit einem frühen T-Stadium (T1/T2), jedoch mit fortgeschrittener Lymphknotenbeteiligung (N2/N3) [102]. Patienten mit HPV-positiven OPSCC sind deutlich jünger als HPV-negative Patienten, mit Peaks um das 30. und 55. Lebensjahr [103]. Unabhängig von der Therapieform weisen HPV-positive Tumoren eine deutlich bessere Prognose auf [104, 105]. Der Einfluss des HPV-Status wurde unter anderem in einer Single-Center-Kohortenstudie mit 810 Patienten mit nicht-metastasierten OPSCC (71 % HPV-positiv), die zwischen 2000 und 2010 behandelt wurden, gezeigt. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien I, II, III und IVA/B betragen 88 %, 78 %, 71 % und 74 % für HPV-positive Tumoren verglichen mit 70 %, 58 %, 50 % und 30 % bei HPV-negativen Tumoren [106]. Der unterschiedliche klinische Verlauf dieser beiden Entitäten hat dazu geführt, dass mit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation UICC/AJCC eine p16-Bestimmung bei allen Oropharynx-Karzinomen nötig ist [27].

Die zu erwartenden akuten und chronischen Nebenwirkungen der Therapie stellen eine besondere Herausforderung bei diesem jüngeren Patienten Klientel mit besserer Prognose dar. Laufende klinische Studien untersuchen die Möglichkeit einer Personalisierung der Therapie im Sinne einer Deintensivierung von RT, ChT und auch OP. In einer Multicenter Cooperative Group Studie (ECOG 1308) erhielten 80 Patienten mit HPV-positiven Tumoren im Stadium III und IV eine Induktionschemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin, Paclitaxel und Cetuximab mit anschließender Evaluierung des Therapieansprechens. Die 62 Patienten mit klinisch kompletter Remission erhielten eine niedriger dosierte anschließende RT (GD 54 in 27 Fraktionen [f]). Die 15 Patienten mit

klinisch partieller Remission oder stable disease erhielten eine konventionelle Bestrahlungsdosis (GD 69,3 Gy in 33 f). In beiden Gruppen wurde zur Bestrahlung wöchentlich Cetuximab verabreicht. Bei Patienten mit kompletter Remission nach Induktionschemotherapie betrug das 2-Jahres-PFS (primärer Endpunkt der Studie) 80 % [107].

Für die abschließende Bewertung werden zusätzliche Daten und ein längeres Nachsorgeintervall benötigt, bevor eine niedrigere GD, ein Ersatz von Bestrahlungsdosis durch eine Induktionschemotherapie oder der Einsatz einer möglicherweise weniger toxischen Systemtherapie als neue Standardtherapie für HPV-positive Patienten betrachtet werden können. Eine derartige randomisierte Phase-III-Studie, die RTOG 1016, die RT mit Cetuximab versus RT mit Cisplatin bei HPV-positiven OPSCC vergleicht, hat soeben die Patientenrekrutierung abgeschlossen [108].

Der Zusammenhang zwischen der Wahl des entsprechenden Therapieregimes und der Tumorkontrolle wurde oben bereits erläutert. Abschließend ist noch der mögliche Einfluss von Akuttoxizitäten auf das OS und die LRC als prognostisch relevanten Parameter zu erwähnen. Wolff et al. (2010, 2011) zeigten in ihren Arbeiten, dass sowohl primär als auch adjuvant behandelte Patienten mit LASCCHN, die höhergradige Akuttoxizitäten entwickelten eine bessere Prognose hatten im Vergleich zu Patienten mit schwachen oder keinen Akuttoxizitäten. Bei Toxizitäten  $\geq$  CTC  $^{\circ}3$  (Common Toxicity Criteria) wurden signifikant bessere Überlebensraten und Tumorkontrollraten verzeichnet [109, 110].

## **2.5.2 Prognostischer Wert von Laborparametern**

### **2.5.2.1 Hämoglobin**

Eine symptomatische Anämie tritt bei Diagnose solider Tumoren ohne Therapie in ca. 31 - 50 % der Fälle auf, abhängig von Tumortyp und -stadium [111]. Diese Form der Anämie wird als Anämie bei chronischer Erkrankung bezeichnet und entsteht durch das

aktivierte Immunsystem. Inflammatorische Zytokine führen zu einer gehemmten Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, zu einer verkürzten Erythrozytenüberlebensdauer, zu Störungen des Eisenstoffwechsels sowie zu einer nicht ausreichenden Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) [111]. Ca. 75 % der Patienten unter einer Tumortherapie sind von einer Anämie betroffen, am häufigsten bei gynäkologischen Tumoren (81 - 88 %) bzw. bei Patienten mit Lungenkarzinom (77 - 83 %). Im Rahmen einer RT wird von Anämien bei ca. 38 % der Patienten berichtet. Bei RCT liegt die Anämierate insgesamt bei ca. 62 % [111].

Das Auftreten einer Anämie ist als negativer Prognosefaktor bei einigen Karzinomtypen bekannt. Am häufigsten wird dieser Zusammenhang genannt bei HNSCC und Tumoren der Cervix uteri [112]. In der Studie von Denis et al. (2004) deckten multivariable Analysen auf, dass ein niedriger prätherapeutischer Hb-Wert der negativste Faktor für LRRFS, DMFS und OS von Patienten mit lokal fortgeschrittenen OPSCC nach R(C)T war [113]. Diese Ergebnisse stimmen mit den Resultaten der multivariablen Analyse der Studie von Fukada et al. (2010) mit Kennzeichen einer Anämie als einen signifikant negativen, unabhängigen Faktor für LCR und OS bei Patienten mit HNSCC überein [114]. Die Übersichtsarbeit von Kumar et al. (2000) hat ebenfalls mit hoher Evidenz einen niedrigen prä- und posttherapeutischen Hb-Wert als statistisch signifikanten negativen prognostischen Faktor für LC und OS bei Patienten mit HNSCC mit Status nach RT aufgezeigt [115].

Verschiedene Studien zeigten, dass eine schwere Anämie mit einer schlechteren Tumoroxygenierung assoziiert sein kann. Vaupel (2008) zeigte bei Zervixkarzinomen, dass ein sehr niedriger und ein sehr hoher Hb-Spiegel mit einem niedrigen Tumorsauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) verbunden waren. Die höchsten  $pO_2$ -Werte wurden bei einem Hb-Wert um 12 g/dl gesehen [116]. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Becker et al. (2000) bei HNSCC mit einer signifikant schlechteren Tumoroxygenierung bei schwerer Anämie (Hb < 11 g/dl) verglichen mit milder Anämie oder normaler Hb-Konzentration. Die höchsten  $pO_2$ -Werte wurden bei einem Hb-Wert von ca. 13 - 14 g/dl gemessen [117]. Der Anteil hypoxischer Zellen in HNSCC variiert von < 1 % bis > 50 % [115]. Tumorthypoxie kann zur Aktivierung des Hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1)

führen, welcher die Metastasenentstehung fördert und damit die Gesamtprognose verschlechtern [118]. Das Vorliegen einer Tumorhypoxie ist v. a. unter strahlentherapeutischen Aspekten ein bedeutender Faktor aufgrund der Induktion einer möglichen Strahlenresistenz [119]. Das Wissen, dass Anämie mit einer signifikant schlechteren LRC bei operativ versorgten Glottistumoren verbunden ist, legt jedoch die Annahme nahe, dass eine Anämie die Tumorkontrolle bei HNSCC auch unabhängig von seiner Einwirkung auf die Radioresistenz beeinflusst [120].

Der Hb-Wert wird darüberhinaus auch als indirekter Marker des Ausmaßes einer systemischen, konsumierenden Tumorerkrankung postuliert [112] und niedrige Hb-Spiegel während einer Tumortherapie im Kontext von Komorbiditäten und schlechtem Allgemeinzustand gesehen [121]. Die endgültige Rolle des Hb als prognostischer Marker ist jedoch weiterhin ungeklärt.

### **2.5.2.2 Entzündungsparameter**

Eine systemische Entzündung spielt eine entscheidende Rolle bei Tumorerkrankungen. Mit den Entzündungsmarkern CRP und Albumin wurde ein Prognose-Score, der Glasgow Prognostic Score (GPS) bzw. modifizierter Glasgow Prognostic Score (mGPS), erstellt [122,123]. Seit ihrer Einführung konnten beide Scores in über 60 Studien für verschiedene Karzinome als Prognoseparameter etabliert werden [124]. In der Übersichtsarbeit von McMillan et al. (2013) wurden elf Studien mit 1.500 Patienten hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit bei Patienten mit R(C)T untersucht und Hinweise darauf gegeben, dass beide Scores mit einem schlechteren Therapieansprechen und OS bei kolorektalen und gastroösophagealen Tumoren korrelierten. Patienten mit HNSCC flossen in diese Studien nicht mit ein [124].

Weitere inflammatorische Marker mit dem Potenzial prognostischer Faktoren sind die Neutrophilen-/Lymphozyten-Ratio (NLR) und die Platelet-/Lymphozyten-Ratio (PLR). Diese Laborparameter können z. B. ursächlich Surrogatmarker eines Gewichtsverlustes, eines schlechten PS und Vorhandenseins von Komorbiditäten sein [125].

Es existieren mindestens 23 Studien, die den Zusammenhang von GPS/mGPS, NLR

und PLR mit dem OS von Patienten mit HNSCC untersuchen. Obwohl die meisten dieser Studien einen signifikanten prognostischen Einfluss dieser Scores und Ratios aufdeckten, zeigte jeweils eine Studie für die NLR von Selzer et al. (2015) [126] und eine Studie für die PLR von Tsai et al. (2014) [127] keinen signifikanten Zusammenhang mit dem OS [125].

Einige Autoren schließen aus den positiven Ergebnissen der Studien die Notwendigkeit, vor Therapiebeginn die systemische Entzündungsreaktion und den Ernährungszustand zur Entwicklung individueller Therapiestrategien mit beispielsweise geeigneten supportiven Maßnahmen zu evaluieren. Um mit diesen Scores und Ratios z. B. Hochrisikopatienten für eine Tumorprogression zu identifizieren, sind weitere Studien nötig [124, 125].

## **2.6 Zielsetzung**

Das LASCCHN ist einer der heterogensten, aggressivsten und schwierig zu behandelnden Tumoren. Die Entscheidung zur geeigneten Behandlungsstrategie wird auch heute noch primär anhand der klassischen Prognosefaktoren wie Tumorlokalisierung, TNM-Klassifikation oder Differenzierungsgrad getroffen.

In den letzten Jahrzehnten haben sich zudem N3-Status, extrakapsuläres Wachstum der Metastasen, knappe tumorfreie Absetzungsränder und Lymphangiosis carcinomatosa als negative prognostische Faktoren etabliert.

Alle aufgeführten Faktoren lassen aber nicht begründen, warum histopathologisch ähnliche Malignome unterschiedlich auf Therapien ansprechen und unterschiedlich klinisch verlaufen. Zudem sind einige Kriterien erst am Operationspräparat diagnostizierbar.

Daraus leitet sich die Forderung nach Identifizierung weiterer klinischer Prognosefaktoren ab, um eine individualisiertere Behandlung zu ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer gemeinsamen umfassenden Analyse zweier randomisierter, europäischer Phase-III-Studien, der SAKK-Studie 10/94 und ARO-Studie 95-06, in welchen Patienten mit LASCCHN jeweils mit RCT oder RT

behandelt wurden, den Einfluss von prätherapeutischen Laborparametern, insbesondere von Hb, und in einem zweiten Schritt von Kreatinin auf die Langzeittumorkontrolle (OS, CSS, LRRFS und DMFS) zu prüfen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 SAKK-Studie 10/94**

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten multizentrischen Phase III-Studie wurden im Zeitraum von Juli 1994 bis Juli 2000 an elf schweizer Instituten und einem italienischen Institut 224 Patienten mit LASCCHN rekrutiert.

Hierbei wurden Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich ohne Fernmetastasen eingeschlossen. Das T- und N-Stadium wurde anhand der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (UICC 4. Auflage von 1987) festgelegt. Das Patientenalter wurde zwischen 20 und 75 Jahre eingegrenzt und der PS musste  $\leq 2$  sein. Bezüglich des Blutbildes waren eine Leukozytenzahl von  $> 3.000/\mu\text{l}$  und eine Thrombozytenzahl von  $> 100.000/\mu\text{l}$  erforderlich. Eine Kreatinin-Clearance von  $< 60 \text{ ml/min}$  sowie eine vorherige OP, RT oder ChT bzw. eine vorausgegangene oder weitere Tumorerkrankung (mit Ausnahme eines Hautkarzinoms oder Carcinoma in situ der Zervix) waren Ausschlusskriterien. Darüberhinaus galten KHK, Herzinsuffizienz oder eine Lungenembolie innerhalb der letzten zwei Jahre, ein schwerer Diabetes mellitus sowie Schwerhörigkeit und periphere Neuropathie als weitere Ausschlusskriterien.

Verglichen wurde die HFRT (GD 74,4 Gy, ED 1,2 Gy 2x/Tag, 5 Tage pro Woche) vs. HFRT mit simultaner Cisplatin-Gabe (gleiches RT-Regime; die Hälfte der Patienten erhielt simultan zwei Zyklen Cisplatin  $20 \text{ mg/m}^2$  d1 - d5 in Woche 1 und 5).

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zu jeglichem Therapieversagen (Rezidiv lokoregionär oder Metastasierung, notwendige Salvage-Chirurgie, Zweitumor oder Tod jeglicher Ursache). LRRFS, DMFS, OS und Spättoxizitäten nach RTOG-Kriterien waren die sekundären Endpunkte.

Die Langzeitergebnisse wurden 2012 im International Journal of Radiation Oncology Biology Physics mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 9,5 Jahren veröffentlicht. Die Studie wird im Studienregister des Nationalen Gesundheitsinstituts Vereinigte Staaten mit Sitz in Bethesda (Maryland) geführt [128].

### 3.2 ARO-Studie 95-06

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie wurden im Zeitraum von März 1995 bis Juni 1999 an zehn verschiedenen Institutionen in Deutschland unter Leitung der Charité 384 Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren des Oropharynx, Hypopharynx und der Mundhöhle eingeschlossen. Die Klassifikation erfolgte nach der damals geltenden Stadieneinteilung der UICC von 1987.

Das Patientenalter wurde zwischen 18 und 70 Jahren eingegrenzt mit einem KI  $\geq 70$  % (entspricht einem PS  $< 2$ ). Ein Kreatinin-Wert  $> 1,5$  mg/dl oder eine Kreatinin-Clearance  $\leq 80$  ml/min waren Ausschlusskriterien. Darüberhinaus galten eine vorherige OP oder RT, Fernmetastasen, synchrone oder metachrone Zweittumoren außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches (mit Ausnahme eines kontrollierten Hautkarzinoms), ein lymphoepitheliales Karzinom, schwere artherosklerotische Begleiterkrankungen, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine schwere Leberzirrhose, eine bekannte HIV-Infektion, eine zu erwartende fehlende Patientcompliance und eine fehlende oder noch nicht abgeschlossene Zahnsanierung als weitere Ausschlusskriterien.

Ziel der Untersuchung war der Vergleich der alleinigen HART (16 Gy/2 Gy täglich, gefolgt von 1,4 Gy 2x/Tag bis zu einer GD von 77,6 Gy) versus C-HART mit 5-FU/MMC (30 Gy/2 Gy täglich, gefolgt von 1,4 Gy 2x/Tag bis zu einer GD von 70,6 Gy simultan mit 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> Dauerinfusion während d1 - d5 und MMC 10 mg/m<sup>2</sup> als Bolusinfusion d5 und d36, C-HART).

Der primäre Endpunkt war die LRC. OS, CSS, DMFS, PFS, Spättoxizitäten und QOL waren sekundäre Endpunkte.

Die Langzeitergebnisse wurden Anfang 2015 publiziert mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 8,7 Jahren im International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Die Studie wird im Studienregister der Deutschen Krebsgesellschaft geführt [64].

### 3.3 Gesamtuntersuchung

Beide Studien wurden auf der Basis der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki von 1964 und späterer Revisionen durchgeführt und durch die lokalen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt.

Für die vorliegende Analyse standen insgesamt 608 Patienten (SAKK 10/94: n = 224 und ARO 95-06: n = 384) zur gepoolten Untersuchung zur Verfügung. Die Daten wurden retrospektiv aus den Studienprotokollen entnommen.

Vorhandene Ausgangslaborwerte beider Studien waren Hb (kontinuierliche Variable, n = 580) und Kreatinin (kontinuierliche Variable, n = 564). Zur Analyse wurden die Hb-Werte herangezogen, die vor Studieneinschluss abgenommen worden waren. Im Patientenkollektiv der SAKK-Studie 10/94 liessen sich bei 223 Patienten Hb-Werte ermitteln, in der ARO-Studie 95-06 nur bei 357 Patienten.

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien lagen die analysierten Kreatininwerte im Normbereich. In der SAKK-Studie 10/94 liessen sich bei 219 Patienten Kreatininwerte finden und in der ARO-Studie 95-06 bei 345 Patienten.

Die Ausgangskreatinin-Clearance wurde nach der Cockcroft-Gault-Formel (Kreatinin-Clearance [ml/min]=  $[140 - \text{Alter}] \times \text{Gewicht [kg]} / 72 \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}$ ; falls weiblich  $\times 0,85$ ) für 503 Patienten (SAKK 10/94: 219, ARO 95/06: 284) berechnet. Für die übrigen Patienten war kein Ausgangsgewicht vorhanden, weshalb die Kreatinin-Clearance für sie nicht kalkuliert werden konnte.

Ausgangs-Hb-Werte, Kreatininwerte und Kreatinin-Clearance wurden für alle Analysen als stetige Variablen verwendet. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu vereinfachen, wurden die Werte mit ihrem Interquartilsabstand (IQR) normalisiert.

Die gepoolten Analysen wurden durchgeführt für die Endpunkte OS, CSS, LRRFS und DMFS. Alle Time-to-Event-Endpunkte wurden ab dem Datum der Randomisierung ermittelt. Als OS wurde die Zeit bis zum Tod jedweder Art gewertet und lediglich für das CSS der Tod infolge des Tumors.

Lokoregionäres Versagen wurde definiert als lokale oder nodale Progression und/oder Tod als Tumorfolge. Die Diagnose von Fernmetastasen und/oder Tod als Tumorfolge wurden als Ereignisse für das DMFS gezählt.

Der Einfluss von Ausgangslaborwerten auf die Time-to-Event-Endpunkte wurde im gepoolten Datensatz unter der Verwendung von univariablen Cox-Regressionsmodellen mit der Studie als zufälliger Effekt ausgewertet. Die Analyse wurde ebenfalls für jede Studie und jeden Behandlungsarm einzeln unter der Verwendung von Cox-Regressionsmodellen durchgeführt. Separat pro Behandlungsarm wurden auch multivariable Cox-Regressionsmodelle mit Rückwärtsselektion (Signifikanzniveau 0,05) angewendet.

Zusätzlich zu den Ausgangs-Hb- und Kreatininwerten sowie der Kreatinin-Clearance wurden noch folgende klinische und pathologische Kovariablen berücksichtigt, da diese möglicherweise die Laborwerte beeinflussen (insbesondere Alter und Geschlecht) und vormals als unabhängige Prädiktoren von Budach et al. (2015) und Ghadjar et al. (2012) beschrieben worden waren [64, 128]: Geschlecht (Mann vs. Frau), Aktivitätsstatus (PS 0 vs. PS 1-2), Primärtumorlokalisation (andere Orte vs. Hypopharynx), T-Klassifikation (cT1-2 vs. cT3-4), N-Klassifikation (cN0-1 vs. cN2-3) und Alter.

Der Zusammenhang zwischen Patientencharakteristika und Ausgangskreatinin wurde unter Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizienten für Alter und Gewicht geprüft, unter Verwendung des Wilcoxon-Rangsummen-Tests für das Geschlecht und unter Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests für den PS.

Es erfolgte keine Anpassung für multiples Testen. Die Analysen waren explorativ und Hypothesen erzeugend, da sie retrospektiv an Studien durchgeführt wurden, für die keine derartige Analyse vorgesehen war.

Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau 0,05 benutzt und alle Vertrauensintervalle wurden mit einer Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95 % berechnet. Statistische Analysen wurden mit SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt [1].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Analyse der Studienpopulation

Es wurden insgesamt 608 Patienten mit einem LASCCHN analysiert. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Patientencharakteristik [1]

	SAKK 10/94 (n = 224)		ARO 95/06 (n = 384)	
	n	%	n	%
<b>Alter (Jahre)</b>				
Median	55		55	
Range	(34 - 74)		(33 - 71)	
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	190	85	322	84
Weiblich	34	15	62	16
<b>Lokalisation</b>				
Mundhöhle	17	8	32	8
Oropharynx	118	53	228	59
Hypopharynx	55	24	124	32
Larynx	33	15	0	0
<b>T-Stadium</b>				
cT1	4	2	6	2
cT2	37	17	29	8
cT3	101	45	72	19
cT4	81	36	275	72
<b>N-Stadium</b>				
cN0	59	27	20	5
cN1	36	16	35	9
cN2	111	50	272	71
cN3	17	8	57	15
<b>AJCC-Stadium</b>				

II	5	2	0	0
III	64	29	23	6
IV	154	69	361	94
<b>Performance Status</b>				
0	125	56	252	68
1	90	40	115	31
2	8	4	1	0
<b>Hb (g/dl)</b>				
n	223		357	
Median	14,1		13,9	
Range	8,2 - 17,0		8,1 - 17,3	
<b>Kreatinin (µmol/l)</b>				
n	219		345	
Median	80		70	
Range	29 - 112		29 - 134	
<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>				
...n	219		284	
...Median	86		97,1	
...Range	39,6 - 172,8		43,2 - 222,7	

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 55 Jahren. Die Altersspanne reichte in der SAKK-Studie 10/94 von 34 - 74 Jahren und in der ARO-Studie 95-06 von 33 - 71 Jahren.

Von 224 Patienten in der SAKK-Studie 10/94 waren 190 männlich (85 %) und 34 weiblich (15 %). In der ARO-Studie 95-06 waren von 384 Patienten 322 männlich (84 %) und 62 weiblich (16 %).

In der SAKK-Studie 10/94 war bei 17 Patienten der Tumor in der Mundhöhle (8 %) lokalisiert, bei 118 Patienten im Oropharynx (53 %), bei 55 Patienten im Hypopharynx (24 %) und bei 33 Patienten im Larynx (15 %). In der ARO-Studie 95-06 war bei 32 Patienten der Tumor in der Mundhöhle (8 %), bei 228 Patienten im Oropharynx (59 %) und bei 124 im Hypopharynx (32 %) lokalisiert.

In der SAKK-Studie 10/94 hatten 125 Patienten (56 %) einen PS von 0, 90 Patienten (40 %) einen PS von 1 und 8 Patienten (4 %) einen PS von 2. In der ARO-Studie 95-06 hatten 252 Patienten (68 %) einen PS von 0, 115 (31 %) einen PS von 1 und 1 Patient (0 %) einen PS von 2. (PS 0/1/2: normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung/ Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen [96]).

#### **4.1.2 Tumorstadium**

In der SAKK-Studie 10/94 waren 4 Malignome (2 %) als T1, 37 Malignome (17 %) als T2, 101 Malignome (45 %) als T3 und 81 Malignome (36 %) als T4 klassifiziert. In der ARO-Studie 95/06 waren 6 Malignome (2 %) als T1, 29 Malignome (8 %) als T2, 72 Malignome (19 %) als T3 und 275 Malignome (72 %) als T4 gestaged.

In der SAKK-Studie 10/94 hatten 59 Patienten (27 %) ein Stadium cN0, 36 (16 %) ein cN1, 111 (50 %) ein cN2 und 17 (8 %) ein cN3. In der ARO-Studie 95-06 hatten 20 Patienten (5 %) ein Stadium cN0, 35 (9 %) ein cN1, 272 (71 %) ein cN2 und 57 (15 %) ein cN3.

In der SAKK-Studie 10/94 hatten 5 Patienten (2 %) ein Stadium II, 64 Patienten (29 %) ein Stadium III und 154 Patienten (69 %) ein Stadium IV. In der ARO-Studie 95-06 hatten 23 Patienten (6 %) ein Stadium III und 361 Patienten (94 %) ein Stadium IV.

#### **4.1.3 Laborparameter**

In der SAKK-Studie 10/94 lag der mediane Hb-Wert bei 14,1 g/dl mit einer Spannweite von 8,2 - 17 g/dl. In der ARO-Studie 95-06 lag der mediane Hb-Wert bei 13,9 g/dl mit einer Spannweite von 8,1 - 17,3 g/dl.

Der mediane Kreatinin-Wert lag in der SAKK-Studie 10/94 bei 80 µmo/l mit einer Spannweite von 29 - 112 µmo/l. In der ARO-Studie 95-06 lag der mediane Kreatininwert bei 70 µmo/l mit einer Spannweite von 29 - 134 µmo/l.

Die mediane Kreatinin-Clearance lag in der SAKK-Studie 10/94 bei 86 ml/min mit einer Spannweite von 39,6 - 172,8 ml/min. In der ARO-Studie 95-06 lag die mediane

Kreatinin-Clearance bei 97,1 ml/min mit einer Spannweite von 43,2 - 222,7 ml/min.

#### 4.2 Univariable Analysen

Insgesamt konnten 580 Patienten in der gepoolten Analyse mit Ausgangs-Hb-Werten ausgewertet werden.

Univariable Analysen zeigten, dass niedrigere Hb-Werte in der gepoolten Analyse signifikant mit einem verminderten OS (HR 0,76, 95 % CI 0,68 - 0,86,  $p < 0,001$ ), einem verminderten CSS (HR 0,74, 95 % CI 0,64 - 0,86,  $p < 0,001$ ), einem verminderten LRRFS (HR 0,85, 95 % CI 0,74 - 0,96,  $p = 0,01$ ) und einem vermindertem DMFS (HR 0,82, 95 % CI 0,70 - 0,96,  $p = 0,01$ ) assoziiert waren (Tabelle 2). Dieser Effekt blieb für das OS signifikant, wenn die Behandlungsarme (RT vs. RCT) getrennt voneinander analysiert wurden.

Tabelle 2: Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangshämoglobin und Time-to-Event-Endpunkten [1]

Variable	SAKK 10/94 (n = 223)		ARO 95-06 (n = 357)		Gepoolte Analyse (n = 580)	
	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p
<b>OS (Jahre)</b>	0,84 (0,70 1,02)	0,08	0,73 (0,63 0,86)	< 0,001	0,76 (0,68 0,86)	< 0,001
<b>CSS (Jahre)</b>	0,86 (0,66 1,11)	0,20	0,72 (0,59 0,87)	< 0,001	0,74 (0,64 0,86)	< 0,001
<b>LRRFS (Jahre)</b>	0,82 (0,66 1,02)	0,07	0,81 (0,66 0,98)	0,03	0,85 (0,74 0,96)	0,01
<b>DMFS (Jahre)</b>	0,82 (0,64 1,06)	0,10	0,75 (0,59 0,96)	0,02	0,82 (0,70 0,96)	0,01

\*Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Mit den vorliegenden Ausgangskreatinin-Werten konnten insgesamt 564 Patienten in der gepoolten Analyse ausgewertet werden.

Es zeigte sich nur eine schwache Korrelation zwischen Ausgangskreatinin und Patientenalter bzw -gewicht (Abbildungen 2 und 3).

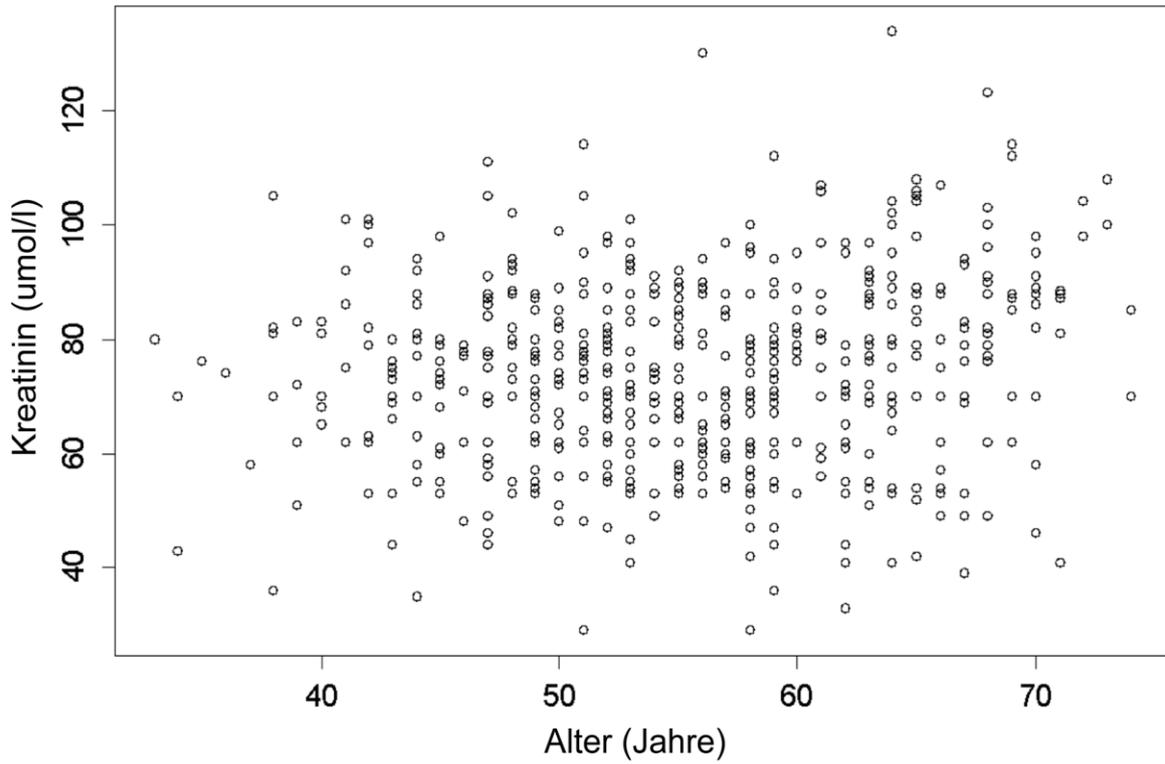


Abbildung 2: Korrelation Ausgangskreatinin-Wert und Patientenalter [1]

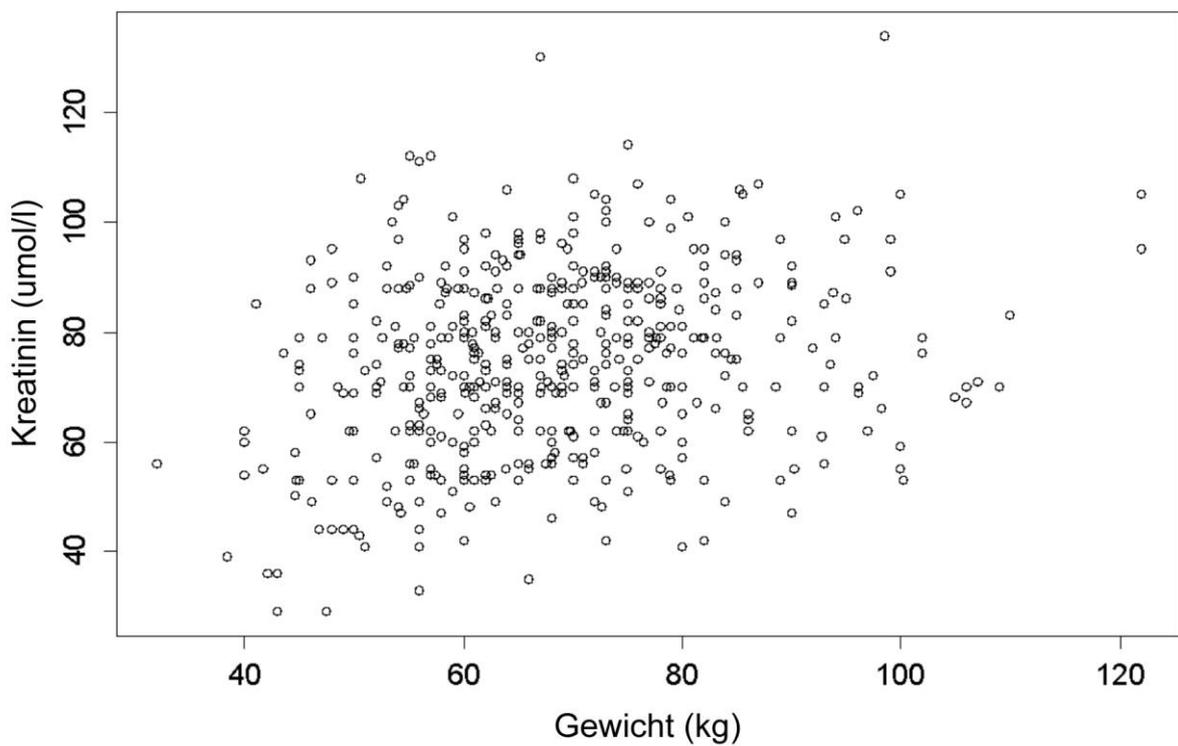


Abbildung 3: Korrelation Ausgangskreatinin-Wert und Patientengewicht [1]

Die Ausgangskreatinin-Werte waren signifikant höher bei Männern ( $p < 0,001$ ), wohingegen kein signifikanter Zusammenhang mit dem PS nachgewiesen werden konnte ( $p = 0,2$ ).

In der gepoolten Analyse war ein höherer Ausgangskreatinin-Wert assoziiert mit einem signifikant verbesserten OS (HR 0,88, 95 % CI 0,79 - 0,99,  $p = 0,03$ ), nicht jedoch mit den anderen betrachteten Endpunkten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin und Time-to-Event-Endpunkten [1]

Variable	SAKK 10/94 (n = 219)		ARO 95-06 (n = 345)		Gepoolte Analyse (n = 564)	
	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p
<b>OS (Jahre)</b>	0,87 (0,73 1,04)	0,1	0,92 (0,79 1,08)	0,3	0,88 (0,79 0,99)	0,03
<b>CSS (Jahre)</b>	1,05 (0,92 1,21)	0,4	0,81 (0,66 0,98)	0,03	0,90 (0,78 1,04)	0,2
<b>LRRFS (Jahre)</b>	1,06 (0,95 1,17)	0,3	0,82 (0,67 1,00)	0,05	0,97 (0,88 1,08)	0,6
<b>DMFS (Jahre)</b>	1,05 (0,91 1,20)	0,5	0,82 (0,64 1,04)	0,1	0,96 (0,85 1,09)	0,6

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Der prognostische Wert des Ausgangskreatinins schien auf die Subgruppe von 284 Patienten, die mit RCT behandelt wurden, begrenzt zu sein (Tabelle 4).

Tabelle 4: Univariable Cox-Regressionsmodelle für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin und Behandlungsarm [1]

Variable	SAKK 10/94 (n = 219)				ARO 95-06 (n = 345)				Pooled analysis (n = 564)			
	RCT	RT	Interaktion **		RCT	RT	Interaktion **		RCT	RT	Interaktion **	
<b>OS (Jahre)</b>												
HR* (95 % CI)	0,61 (0,49 0,77)	1,07 (0,96 1,18)			0,92 (0,75 1,13)	0,92 (0,73 1,15)			0,75 (0,66 0,85)	1,01 (0,89 1,14)		
p	< 0,001	0,2	0,03		0,4	0,5	0,04		< 0,001	0,9	< 0,001	
<b>CSS (Jahre)</b>												
HR* (95 % CI)	0,64 (0,46 0,88)	1,11 (1,02 1,21)			0,79 (0,60 1,04)	0,80 (0,61 1,06)			0,70 (0,59 0,82)	1,05 (0,94 1,18)		
p	0,006	0,002	0,01		0,01	0,1	0,009		< 0,001	0,4	< 0,001	
<b>LRRFS (Jahre)</b>												
HR* (95 % CI)	0,76 (0,57 1,01)	1,08 (1,00 1,17)			0,71 (0,53 0,96)	0,91 (0,68 1,20)			0,76 (0,63 0,93)	1,04 (0,95 1,14)		
p	0,06	0,04	0,04		0,03	0,5	< 0,001		0,006	0,4	< 0,001	
<b>DMFS (Jahre)</b>												
HR* (95 % CI)	0,61 (0,45 0,85)	1,11 (1,02 1,21)			0,77 (0,56 1,07)	0,88 (0,61 1,28)			0,75 (0,62 0,9)	1,07 (1 1,16)		
p	0,003	0,01	0,007		0,1	0,5	0,6		0,002	0,07	0,01	

\*Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

\*\* Likelihood-Quotienten-Test für die Interaktion von Kreatinin und Behandlungsarm

Für keinen der genannten Endpunkte konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Ausgangskreatinin-Clearance gezeigt werden, weder in der separaten Analyse beider Studien oder der gepoolten Analyse (Tabelle 5) noch bei der Einzelanalyse beider Behandlungsarme (Tabelle 6).

Tabelle 5: Unvariables Cox-Regressionmodell für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin-Clearance und Time-to-Event-Endpunkten [1]

Variable	SAKK 10/94 (n = 219)		ARO 95-06 (n = 284)		Gepoolte Analyse (n = 503)	
	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p	HR* (95 % CI)	p
<b>OS (Jahre)</b>	1,07 (0,89 1,28)	0,5	0,95 (0,81 1,13)	0,6	1,00 (0,88 1,13)	1,0
<b>CSS (Jahre)</b>	0,99 (0,78 1,26)	0,9	1,04 (0,85 1,27)	0,7	1,01 (0,87 1,18)	0,9
<b>LRRFS (Jahre)</b>	1,10 (0,89 1,35)	0,4	1,02 (0,83 1,26)	0,8	1,06 (0,91 1,22)	0,5
<b>DMFS (Jahre)</b>	0,99 (0,78 1,27)	1,0	1,20 (0,94 1,53)	0,1	1,07 (0,91 1,26)	0,4

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Tabelle 6: Unvariables Cox-Regressionsmodell für den Zusammenhang von Ausgangskreatinin-Clearance und Behandlungsarm [1]

Variable		SAKK 10/94 (n = 219)			ARO 95-06 (n = 284)			Gepoolte Analyse (n = 503)		
		RCT (n = 110)	RT (n = 109)	Interaktion **	RCT (n = 154)	RT (n = 130)	Interaktion **	RCT (n = 264)	RT (n = 239)	Interaktion **
<b>OS (Jahre)</b>	HR* (95 % CI)	1,27 (0,93 1,74)	0,95 (0,76 1,20)		0,90 (0,71 1,15)	1,03 (0,81 1,31)		1,01 (0,84 1,22)	0,98 (0,83 1,16)	
	p	0,1	0,7	0,5	0,4	0,8	0,02	0,9	0,8	< 0,001
<b>CSS (Jahre)</b>	HR* (95 % CI)	1,13 (0,72 1,76)	0,91 (0,68 1,21)		1,07 (0,81 1,42)	1,04 (0,78 1,39)		1,07 (0,84 1,36)	0,96 (0,79 1,17)	
	p	0,6	0,5	0,07	0,6	0,8	0,08	0,6	0,7	< 0,001

<b>LRRFS</b>	HR*	1,32	0,98		1,13	0,96		1,19	0,96	
<b>(Jahre)</b>	(95 % CI)	(0,91 1,92)	(0,77 1,27)		(0,85 1,51)	(0,71 1,29)		(0,95 1,5)	(0,8 1,15)	
	p	0,1	0,9	0,2	0,4	0,8	0,01	0,1	0,7	0,008
<b>DMFS</b>	HR*	1,11	0,92		1,22	1,18		1,16	1,03	
<b>(Jahre)</b>	(95 % CI)	(0,71 1,74)	(0,69 1,22)		(0,89 1,68)	(0,80 1,73)		(0,89 1,5)	(0,83 1,27)	
		0,7	0,5	0,06	0,2	0,4	0,6	0,3	0,8	0,3

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

### 4.3 Multivariable Analysen

Tabelle 7: Behandlungsergebnis nach RCT, gepoolte Analyse SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance [1]

Variable	Multivariable Cox-Regressionsanalyse, HR* (95 % CI) (p-Wert)			
	OS	CSS	LRRFS	DMFS
<b>Gesamtmodell</b>				
<b>Geschlecht: männlich vs. weiblich</b>	1,31 (0,82 2,09) (0,3)	1,02 (0,58 1,79) (0,9)	1,6 (0,84 3,05) (0,2)	0,99 (0,52 1,90) (1,0)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,43 (1,08 1,89) (0,01)	1,5 (1,05 2,16) (0,03)	1,36 (0,95 1,94) (0,1)	1,75 (1,19 2,57) (0,004)
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>	1 (0,71 1,40) (1,0)	0,87 (0,56 1,34) (0,5)	1,03 (0,67 1,58) (0,9)	0,66 (0,41 1,05) (0,08)
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>	1,18 (0,74 1,90) (0,5)	1,37 (0,72 2,64) (0,3)	1,19 (0,66 2,16) (0,6)	1,31 (0,65 2,64) (0,4)
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>	1,42 (1,01 2,01) (0,04)	1,52 (0,95 2,42) (0,08)	1,6 (1,02 2,52) (0,04)	1,22 (0,75 2,00) (0,4)
<b>Alter</b>	0,99 (0,98 1,01) (0,5)	0,98 (0,96 1,00) (0,08)	0,99 (0,96 1,01) (0,2)	1 (0,97 1,02) (0,7)
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,74 (0,63 0,88) ( $< 0,001$ )	0,68 (0,55 0,84) ( $< 0,001$ )	0,88 (0,71 1,10) (0,3)	0,7 (0,55 0,88) (0,003)
<b>Ausgangskreatinin-Clearance</b>	0,93 (0,75 1,15) (0,5)	0,94 (0,71 1,23) (0,6)	1,04 (0,80 1,35) (0,8)	1,18 (0,88 1,57) (0,3)
<b>Nach Rückwärtsselektion (Level 0.05)</b>				
<b>Geschlecht: männlich vs. weiblich</b>				

<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,42 (1,09 1,85) (0,009)	1,35 (0,96 1,89) (0,08)		1,51 (1,05 2,18) (0,03)
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>				
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>				
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>		1,55 (0,98 2,45) (0,06)	1,7 (1,11 2,61) (0,02)	
<b>Alter</b>				
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,77 (0,66 0,91) (0,002)	0,68 (0,56 0,83) (< 0,001)		0,75 (0,61 0,92) (0,006)
<b>Ausgangskreatinin-Clearance</b>				

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Tabelle 7 zeigt einen Gesamtvergleich und ausgewählte Parameter, welche einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Endpunkte in der gepoolten Analyse der Patienten haben, die mit RCT behandelt wurden, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance.

Bei Patienten mit einem PS = 1 + 2 wurde im Vergleich mit einem PS = 0 eine Verschlechterung des OS, des CSS und des DMFS festgestellt.

Als weitere prognostische Parameter können das N-Stadium sowie das Ausgangs-Hb herangezogen werden. Bei einem zunehmenden Befall der Lymphknoten (N2-3) waren das CSS und das LRRFS im Vergleich mit keinem (N0) oder einem nur gering ausgeprägten Befall (N1) statistisch signifikant verschlechtert.

Niedrigere Hb-Werte waren mit einem statistisch signifikant vermindertem OS, CSS und DMFS assoziiert.

Die Variablen Geschlecht und Alter der Patienten, Lokalisation des Tumors, T-Stadium und die Ausgangskreatinin-Clearance zeigten keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das OS, CSS, LRRFS und DMFS.

Tabelle 8: Behandlungsergebnis nach RT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance [1]

Variable	Multivariable Cox-Regressionsanalyse, HR* (95 % CI) (p-Wert)			
	OS	CSS	LRRFS	DMFS
<b>Gesamtmodell</b>				
<b>Geschlecht: männlich vs. weiblich</b>	1,71 (1,14 2,54) (0,009)	1,57 (0,97 2,54) (0,06)	1,13 (0,72 1,77) (0,6)	1,69 (0,95 3,00) (0,07)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,2 (0,92 1,58) (0,2)	1,49 (1,08 2,05) (0,02)	1,47 (1,07 2,02) (0,02)	1,42 (0,97 2,07) (0,07)
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>	1,05 (0,77 1,44) (0,8)	0,98 (0,66 1,44) (0,9)	1 (0,68 1,47) (1,0)	0,93 (0,59 1,47) (0,8)
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>	1,33 (0,85 2,08) (0,2)	1,26 (0,73 2,18) (0,4)	1,55 (0,88 2,73) (0,1)	2,21 (1,09 4,49) (0,03)
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>	1,54 (1,09 2,17) (0,01)	1,84 (1,19 2,84) (0,006)	1,37 (0,92 2,04) (0,2)	2,4 (1,44 3,99) (< 0,001)
<b>Alter</b>	1,00 (0,98 1,02) (0,9)	0,99 (0,97 1,02) (0,6)	0,98 (0,96 1,00) (0,05)	0,99 (0,97 1,02) (0,7)
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,66 (0,55 0,79) (< 0,001)	0,73 (0,59 0,9) (0,003)	0,85 (0,68 1,07) (0,2)	0,68 (0,51 0,92) (0,01)
<b>Ausgangskreatinin-Clearance</b>	1,05 (0,87 1,27) (0,6)	1 (0,80 1,26) (1,0)	0,98 (0,78 1,24) (0,9)	1,08 (0,83 1,40) (0,6)
<b>Nach Rückwärtsselektion (Level 0.05)</b>				
<b>Geschlecht: männlich vs. weiblich</b>	1,94 (1,33 2,84) (< 0,001)	1,85 (1,17 2,91) (0,008)		1,94 (1,11 3,37) (0,02)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,29 (1,00, 1,66) (0,05)	1,45 (1,07 1,96) (0,02)	1,57 (1,17 2,09) (0,002)	
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>				

<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>				2,18 (1,13 4,20) (0,02)
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>		1,49 (1,01 2,20) (0,04)		2,52 (1,54 4,13) ( $< 0,001$ )
<b>Alter</b>			0,98 (0,96 1) (0,03)	
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,67 (0,58 0,78) ( $< 0,001$ )	0,73 (0,61 0,88) ( $< 0,001$ )		0,73 (0,55 0,96) (0,02)
<b>Ausgangskreatinin-Clearance</b>				

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

In Tabelle 8 wurden die gleichen statistischen Analysen wie in Tabelle 7 durchgeführt und nach Rückwärtsselektion jene Werte mit Signifikanzniveau 0,05 gesondert aufgeführt, jedoch hier der Behandlungsarm RT, unter Berücksichtigung der Ausgangskreatinin-Clearance.

Im Gegensatz zu mit RCT behandelten Patienten ergab sich hier ein deutlicher Einfluss des Geschlechts auf die Parameter OS, CSS und DMFS. Es konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten ein deutlich vermindertes OS, CSS und DMFS hatten.

Patienten mit einem PS = 1 + 2 zeigten im Vergleich zu jenen mit PS = 0 eine Verschlechterung des OS, CSS und des LRRFS (Vergleich RCT: OS, CSS und DMFS). Der Einfluss auf das OS war hierbei am geringsten ausgeprägt.

Des Weiteren wurde ein Einfluss des Alters auf das LRRFS gezeigt, der jedoch mit einer HR von 0,98 als klinisch nicht relevant zu betrachten ist.

Sowohl das T-Stadium als auch das N-Stadium beeinflussten das DMFS statistisch signifikant. Bei einer lokal fortgeschrittenen Tumorausbreitung (T3-4) sowie bei einem ausgeprägten Lymphknotenbefall (N2-3) war das DMFS signifikant verschlechtert. Das fortgeschrittene N-Stadium (N2-3) verschlechterte ebenso das CSS (ebenfalls in der Gruppe RCT), jedoch weniger stark als das DMFS (HR = 1,49 vs. 2,52).

Als signifikanter Marker für das OS, CSS und das DMFS diente das Ausgangs-Hb für den Behandlungszweig RT. Bei niedrigeren Hämoglobin-Werten waren die zuvor

beschriebenen Endpunkte signifikant verschlechtert.

Die Faktoren Lokalisation des Tumors und die Ausgangskreatinin-Clearance zeigten keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das OS, CSS, LRRFS und das DMFS.

Tabelle 9: Behandlungsergebnis nach RCT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins [1]

Variable	Multivariable Cox-Regressionsanalyse, HR* (95 % CI) (p-Wert)			
	OS	CSS	LRRFS	DMFS
<b>Gesamtmodell</b>				
<b>Geschlecht:</b> männlich vs. weiblich	1,53 (0,99 2,35) (0,05)	1,36 (0,80 2,31) (0,3)	1,72 (0,98 3,04) (0,06)	1,62 (0,87 3,02) (0,1)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,39 (1,06 1,83) (0,02)	1,42 (1 2,03) (0,05)	1,26 (0,89 1,8) (0,2)	1,57 (1,06 2,33) (0,02)
<b>Lokalisation:</b> Hypopharynx vs. andere	0,92 (0,67 1,26) (0,6)	0,82 (0,55 1,22) (0,3)	0,82 (0,55 1,21) (0,3)	0,63 (0,41 0,97) (0,04)
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>	1,09 (0,68 1,73) (0,7)	1,21 (0,65 2,27) (0,6)	1,42 (0,79 2,58) (0,2)	1,08 (0,55 2,12) (0,8)
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>	1,27 (0,90 1,79) (0,2)	1,39 (0,87 2,23) (0,2)	1,65 (1,05 2,60) (0,03)	1,09 (0,67 1,80) (0,7)
<b>Alter</b>	1 (0,98 1,02) (0,9)	0,99 (0,97 1,01) (0,3)	0,99 (0,97 1,01) (0,2)	1 (0,97 1,02) (0,9)
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,8 (0,67 0,96) (0,01)	0,74 (0,59 0,93) (0,01)	0,81 (0,64 1,01) (0,06)	0,76 (0,59 0,99) (0,04)
<b>Ausgangskreatinin</b>	0,81 (0,70 0,94) (0,005)	0,8 (0,66 0,98) (0,03)	0,79 (0,63 0,98) (0,04)	0,72 (0,57 0,91) (0,006)
<b>Nach Rückwärtsselektion (mit Level 0,05)</b>				
<b>Geschlecht:</b>	1,55 (1,01 2,37)			1,66 (1,14 2,40)

<b>männlich vs. weiblich</b>	(0,05)			(0,007)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,39 (1,07 1,81) (0,01)			
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>				0,64 (0,43 0,97) (0,04)
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>				
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>			1,68 (1,08 2,62) (0,02)	
<b>Alter</b>				
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,79 (0,66 0,94) (0,009)	0,77 (0,62 0,95) (0,02)		
<b>Ausgangskreatinin</b>	0,79 (0,69 0,92) (0,002)	0,77 (0,64 0,93) (0,007)	0,77 (0,63 0,94) (0,01)	0,73 (0,61 0,87) ( $< 0,001$ )

\*Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Tabelle 9 zeigt einen Gesamtvergleich und ausgewählte Parameter, welche einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Endpunkte in der gepoolten Analyse der Patienten haben, die mit RCT behandelt wurden, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins.

Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss des Geschlechts auf das OS und das DMFS. Es konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten ein deutlich vermindertes OS und DMFS hatten.

Patienten mit einem PS = 1 + 2 zeigten im Vergleich zu jenen mit einem PS = 0 eine Verschlechterung des OS.

Die Lokalisation außerhalb des Hypopharynx verbesserte das DMFS signifikant und ein ausgeprägter Befall der Lymphknoten bewirkte eine Verschlechterung des LRRFS.

Als hochsignifikanter Marker für das OS und das CSS diene das Ausgangs-Hb. Bei niedrigeren Hb-Werten waren diese Endpunkte signifikant verschlechtert.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Einfluss von höheren Ausgangskreatinin-Werten auf alle Behandlungsergebnisse (OS, CSS, LRRFS und DMFS), welche durchgehend eine Verbesserung bedingten.

Die Faktoren T-Stadium und das Alter zeigten keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das OS, das CSS, das LRRFS und das DMFS.

Tabelle 10: Behandlungsergebnis nach RT, gepoolte Analyse von SAKK 10/94 und ARO 95-06, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins [1]

Variable	Multivariable Cox-Regressionsanalyse, HR* (95 % CI) (p-Wert)			
	OS	CSS	LRRFS	DMFS
<b>Gesamtmodell</b>				
<b>Geschlecht:</b> männlich vs. weiblich	1,97 (1,34 2,90) ( $< 0,001$ )	1,81 (1,14 2,87) (0,01)	1,16 (0,76 1,76) (0,5)	1,85 (1,06 3,24) (0,03)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,32 (1,02 1,70) (0,03)	1,47 (1,08 1,99) (0,01)	1,56 (1,16 2,10) (0,003)	1,39 (0,96 1,99) (0,08)
<b>Lokalisation:</b> Hypopharynx vs. andere	1,03 (0,77 1,37) (0,8)	0,91 (0,65 1,29) (0,6)	1,05 (0,74 1,48) (0,8)	0,81 (0,53 1,22) (0,3)
<b>T-Stadium:</b> cT3-4 vs. cT1-2	1,36 (0,90 2,07) (0,2)	1,38 (0,83 2,30) (0,2)	1,52 (0,90 2,56) (0,1)	2,19 (1,12 4,27) (0,02)
<b>N-Stadium:</b> cN2-3 vs. cN0-1	1,3 (0,95 1,80) (0,1)	1,48 (1,00 2,20) (0,05)	1,18 (0,82 1,71) (0,4)	2,46 (1,49 4,06) ( 0,001)
<b>Alter</b>	1 (0,98 1,02) (0,9)	0,99 (0,97 1,01) (0,5)	0,98 (0,96 1,00) (0,04)	0,99 (0,97 1,02) (0,5)
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,7 (0,59 0,82)	0,73 (0,60 0,87)	0,83 (0,70 1,00)	0,73 (0,55 0,97)

	(< 0,001)	(< 0,001)	(0,05)	(0,03)
<b>Ausgangskreatinin</b>	0,99 (0,87 1,13) (0,9)	1,03 (0,92 1,16) (0,6)	1,07 (1,00 1,14) (0,07)	1,04 (0,96 1,13) (0,3)
<b>Nach Rückwärtsselektion (mit Level 0,05)</b>				
<b>Geschlecht: männlich vs. weiblich</b>	1,94 (1,33 2,84) (< 0,001)	1,85 (1,17 2,91) (0,008)		1,94 (1,11 3,37) (0,02)
<b>PS: 1 + 2 vs. 0</b>	1,29 (1,00 1,66) (0,05)	1,45 (1,07 1,96) (0,02)	1,57 (1,17 2,09) (0,002)	
<b>Lokalisation: Hypopharynx vs. andere</b>				
<b>T-Stadium: cT3-4 vs. cT1-2</b>				2,18 (1,13 4,20) (0,02)
<b>N-Stadium: cN2-3 vs. cN0-1</b>		1,49 (1,01 2,20) (0,04)		2,52 (1,54 4,13) (< 0,001)
<b>Alter</b>			0,98 (0,96 1,00) (0,03)	
<b>Ausgangs-Hb</b>	0,67 (0,58 0,78) (< 0,001)	0,73 (0,61 0,88) (< 0,001)		0,73 (0,55 0,96) (0,02)
<b>Ausgangskreatinin</b>				

\* Werte mit ihrem IQR normalisiert zur vereinfachten Interpretierbarkeit

Tabelle 10 zeigt einen Gesamtvergleich und ausgewählte Parameter, welche nach Rückwärtsselektion einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Endpunkte in der gepoolten Analyse der Patienten, die mit RT behandelt wurden, haben, unter Berücksichtigung des Ausgangskreatinins.

Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss des Geschlechts auf das OS, das CSS und das DMFS, mit Verschlechterung derselben beim männlichen Geschlecht.

Patienten mit einem PS = 1 + 2 zeigten im Vergleich zu jenen mit einem PS = 0 eine Verschlechterung des OS, des CSS und des LRRFS.

Sowohl das T-Stadium als auch das N-Stadium beeinflussten das DMFS statistisch signifikant. Bei einer lokal fortgeschrittenen Tumorausbreitung sowie bei einem ausgeprägten Lymphknotenbefall war das DMFS signifikant verschlechtert. Ein fortgeschrittenes N-Stadium verschlechterte ebenso (wenn auch schwächer) das CSS. Der Ausgangs-Hb-Wert war als signifikanter Marker für eine Verschlechterung der Endpunkte OS, CSS und DMFS zu betrachten.

Die Lokalisation, der Ausgangskreatinin-Wert und das Alter (signifikant, aber mit 0,98 nicht relevant) hatten in dieser Gruppe keinen signifikanten bzw. relevanten Einfluss auf das OS, das CSS, das LRRFS oder das DMFS.

Zusammenfassend blieben im multivariablen Cox-Regressionsmodell niedrigere Ausgangs-Hb-Werte mit einem schlechteren OS assoziiert und zwar in der Gruppe der Patienten mit RCT (HR 0,79, 95 % CI 0,66 - 0,94,  $p = 0,009$ ) (Tabelle 9) und in der Gruppe der Patienten mit RT (HR 0,67, 95 % CI 0,58 - 0,78,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 10).

Ein erhöhter Ausgangskreatinin-Wert blieb signifikant verbunden mit einem verbesserten OS bei Patienten mit RCT (HR 0,79, 95 % CI 0,69 - 0,92,  $p = 0,002$ ) (Tabelle 9), aber nicht bei den Patienten mit alleiniger RT (Tabelle 10) [1].

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen prätherapeutisch erhobenen Hb- und Kreatininwerten und der Langzeittumorkontrolle nach RCT und RT eines repräsentativen Kollektivs von 608 Patienten mit LASCCHN der SAKK-Studie 10/94 und der ARO-Studie 95-06 untersucht. Es ergaben sich signifikante Einflüsse bezüglich des OS.

Neben den Ergebnissen für die beiden Laborwerte zeigte die vorliegende Analyse den signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht, Alter, Performance-Status, Tumorlokalisation sowie TNM-Klassifikation und der Tumorkontrolle nach R(C)T, der schon in anderen Studien beschrieben worden war [64, 128].

Die vorliegende Analyse bestätigte die Auffassung, dass ein niedriger Ausgangs-Hb-Wert ein negativer prognostischer Faktor für Patienten mit LASCCHN ist, die sich einer R(C)T unterziehen [112]. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass Anämie als relevanter prognostischer Faktor für LASCCHN und auch andere Tumorarten gewertet werden kann [129].

Der optimale Zeitpunkt zur Messung des Hb-Wertes als prognostischen Parameter wurde in den Studien bislang nie festgelegt. Mehrere Studien verwenden prätherapeutische Messungen [130], andere Studien hingegen zeigten die prognostische Relevanz des Hb-Wertes am Ende [131] oder während der Behandlung [132]. Aufgrund der Kolinearität in diesen Messungen, beinhalten sie alle einen gewissen Grad prognostischer Signifikanz [112].

Basierend auf dem oben beschriebenen Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und verschlechterter Tumorkontrolle wurden verschiedene Versuche unternommen, den negativen Effekt eines niedrigen Hb-Wertes zu überwinden.

In den DAHANCA (the Danish Head and Neck Cancer Group) 5 und 7 Protokollen mit fast 1.200 Patienten mit LASCCHN wurden Patienten zu Bluttransfusionen gegenüber denen ohne Transfusion subrandomisiert. Diese Studien zeigten, dass Transfusionen bei Patienten mit Hb-Werten unter 13 g/dl bei Frauen und 14,5 g/dl bei Männern die Hb-

Spiegel anhoben und diese Patienten in die „High-Hb-Gruppe“ brachten. Daraus resultierte jedoch keine Verbesserung der Time-to-Event-Endpunkte LRC, CSS oder OS [121].

Darüberhinaus wurde die Rolle der Erythropoese stimulierenden Agentien (ESAs) in etlichen Studien untersucht und ein Cochrane Review von 2012 mit 91 Studien (63 Studien zum Thema Chemotherapie induzierter Anämie, 28 Studien zum Thema RT/R(C)T induzierter Anämie) mit insgesamt 20.102 Teilnehmern kam zu dem Schluss, dass ESAs während der laufenden Therapie die Mortalität (HR 1,17, 95 % CI 1,06 - 1,29) erhöhen und auch das OS vermindern (HR 1,05, 95 % CI 1,00 - 1,11). Als Ursachen wurden thrombembolische Komplikationen, Bluthochdruck und Thrombozytopenien/Hämorrhagien angegeben [133].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt als unteren Normwert des Hb bei mitteleuropäischen Männern 13 g/dl und bei Frauen 12 g/dl an [134]. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist eine Behandlung bei symptomatischer Anämie indiziert, ein erniedrigter Hb-Wert allein genügt nicht zur Indikationsstellung. Weitere Faktoren, die mitberücksichtigt werden sollten, sind die Akuität des Blutverlustes, der Allgemeinzustand des Patienten, die Ausprägung der Anämiesymptomatik sowie Risikofaktoren und Kompensationsmöglichkeiten des Patienten [111]. Allgemeine Anämiesymptome sind Schwäche, Müdigkeit, Fatigue, Belastungsdyspnoe, Tachykardie, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen sowie Blässe der Haut und Schleimhäute [135].

Mögliche Therapieansätze zur Korrektur der Anämie sind Transfusionen, ESAs und Eisensubstitution. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Gabe von Transfusionen sind, mit Schwerpunkt auf dem Intensivbereich aus Großbritannien [136], in den „Leitlinien der American Association of Blood Banks“ (AABB) für hospitalisierte, hämodynamisch stabile Patienten [137] sowie in den „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [138] zu finden. Die Empfehlungen der „S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Tumorthherapie induzierte Anämie“ nehmen Bezug auf die Letztgenannten. Rohde et al. (2014) zeigten in ihrer Übersichtsarbeit, dass in den zugrundeliegenden Studien der oben genannten

Leitlinien meist Patienten mit sehr unterschiedlichen Indikationen eingeschlossen wurden (v. a. aus dem Bereich Intensivmedizin und Orthopädie) [139]. Darüberhinaus ist das Outcome dieser Studien primär fokussiert auf Mortalität und Morbidität. Die QOL, wie es für Tumorpatienten auch gefordert wird, spielt dabei keine wesentliche Rolle [137]. Dementsprechend beruhen die Überlegungen zu Patienten mit Tumorerkrankungen auf einem Transfer von Erkenntnissen aus anderen Patientenkollektiven. Vor diesem Hintergrund relativieren sich die Empfehlungen der S3-Leitlinie, die nur auf Tumorpatienten bzw. auf die Tumortherapie induzierte Anämie bezogen werden sollten [111]. Die AABB gibt keine Empfehlungen für die Transfusionsschwelle bei hämatologischen oder onkologischen Patienten.

Ohne das Vorliegen von Risikofaktoren, wie z. B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder zerebrovaskuläre Insuffizienz, ist ein restriktiver Einsatz von Erythrozytenkonzentraten (EKs) für Patienten mit akuter Anämie nicht mit klinischen Nachteilen verbunden [111]. In den Analysen zu Transfusionstriggern wurden jeweils zwei unterschiedliche Grenzwerte verglichen. Eine Transfusion galt in der jeweiligen Gruppe als indiziert bei Unterschreitung der festgelegten Grenzwerte. Diese werden in den vorliegenden Studien jedoch sehr unterschiedlich definiert mit konsekutiv eingeschränkter Vergleichbarkeit der vorhandenen Studien. Sie liegen bei den „liberalen“ Gruppen meist bei 9 - 10 g/dl und für die „restriktiven“ Gruppen bei 7 - 9 g/dl [139].

Ohne klare Grenze lassen sich Anämien des Weiteren in akute und chronische Formen unterteilen. In den Untersuchungen zu Triggern stehen v. a. die akuten Ursachen im Vordergrund. Anämien im Rahmen von Tumortherapien sind im Wesentlichen als chronische Anämien anzusehen [111].

Mehrere Metaanalysen zeigen auf, dass bei zu hoch gewählten Triggern und großzügiger Indikation Risiken von Erythrozytentransfusionen bestehen. Es werden dabei vermehrt Nachblutungen nach operativen Eingriffen, erhöhte Raten an Infektionen und eine Erhöhung der Gesamtmortalität genannt [140, 141]. Dies zeigt auch die Metaanalyse von Rohde et al. (2014). Bei einer liberalen Gabe lag die Rate von schweren Infektionen bei 12,7 %, bei einer restriktiven Gabe bei 10,6 % [139].

Demgegenüber stehen neuere, prospektive Studien, welche eine langfristige

Immunsuppression durch Transfusionen oder negative Auswirkungen auf die Mortalität nicht unterstützen [142, 143]. Es gilt jedoch hervorzuheben, dass in diesen Studien leukozytendepletiertes Blut eingesetzt wurde, wodurch die immunogenen Effekte vermindert werden. In Deutschland sind allogene EKs nur nach Leukozytendepletion zugelassen [138].

Bei Tumorpatienten mit akutem Blutverlust empfiehlt die S3-Leitlinie die Gabe von EKs bei einem Hb < 8 g/dl individuell zu prüfen, insbesondere auch mit Augenmerk auf Risikofaktoren und Fähigkeit zur Kompensation [111]. Die „Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer“ bezieht dabei primär zu kardiovaskulären Risiken Position, aber auch chronische Erkrankungen der Lunge sind dabei zu berücksichtigen [138].

Bei chronisch anämischen Patienten ohne chronische Erkrankungen von Herz und Lunge ist gemäß „Querschnitts-Leitlinie der BÄK“ auch bei Hb-Konzentrationen bis zu 8,0 - 7,0 g/dl eine EK-Gabe nicht indiziert, solange die Anämie nicht symptomatisch wird. D. h. EKs sollten transfundiert werden bei einem Hb < 8 - 7 g/dl unter Beachtung der Gesamtsituation [138]. Kardiovaskuläre Risikopatienten mit chronischer Anämie, vor allem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, scheinen bezüglich QOL, Belastungsfähigkeit und Überleben von höheren Hb-Konzentrationen einen Nutzen zu haben [144]. Die S3-Leitlinie empfiehlt des Weiteren bei stationären Patienten mit chronischen Anämien, die unter engmaschiger Überwachung des Blutbildes und der klinischen Symptomatik stehen, bei nur leichter Unterschreitung des Triggers lediglich ein EK zu verabreichen [111]. Die bewußte Einschränkung der Transfusionshäufigkeit basiert auf der nordamerikanischen Initiative „Choosing wisely“ mit der Empfehlung „die minimale Anzahl von Einheiten zu transfundieren, die erforderlich sind, die Symptome der Anämie zu lindern oder den Patienten in einen sicheren Hb-Bereich zu bringen (7 - 8 g/dL bei stabilen, nicht-kardiologischen stationären Patienten) [145].“

Bei chronischen Erkrankungen sowie bei Tumorpatienten unter ChT vermindert die Gabe von EPO den Transfusionsbedarf [146]. Die Anwendung bei Tumorpatienten sollte jedoch aufgrund der oben beschriebenen möglichen Komplikationen gemäß Zulassungsstatus nach strenger Indikationsstellung bei Anämie unter ChT beschränkt bleiben [111]. In dieser Situation sind ESAs aktuell zur Behandlung zugelassen bei einem Hb-Wert  $\leq 10$  g/dl und um den Hb-Spiegel auf maximal 12 g/dl zu erhöhen. Bei

Anämie durch RT sind ESAs nicht indiziert [111].

Eine Therapie mit i.v. Eisen kann bei funktionellem Eisenmangel begleitend zu einer Therapie mit ESAs erfolgen, um einen Hb-Anstieg zu erzielen [111]. Dementsprechend betrifft dies ebenfalls nur Tumorpatienten unter Chemotherapie.

Als weiterer prognostischer Marker neben Hb wurde in der vorliegenden Analyse der Ausgangskreatinin-Wert, welcher die Nierenfunktion beschreibt, untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass erhöhte Ausgangskreatinin-Werte im untersuchten Patientenkollektiv (bei allen Patienten innerhalb der normalen Toleranzen) mit einem verbesserten OS verbunden waren. Dieser Zusammenhang zeigte sich nur bei den Patienten mit RCT, aber nicht bei den Patienten mit RT.

Es wurden bisher keine Studien betreffend des prognostischen Charakters von Ausgangskreatinin-Werten bei Patienten durchgeführt, die sich einer RCT unterziehen. Die in dieser Studie erhobenen Daten legen nahe, dass eine beeinträchtigte Nierenfunktion (Werte jedoch noch im Referenzbereich) bei den Patienten, die eine RCT erhalten, mit einer besseren Prognose verbunden ist. Da die Nieren der Haupteliminationsweg für Cisplatin (nur zu einem geringen Anteil auch für das 5-FU und das MMC) sind, suggerieren die vorliegenden Daten, dass eine renale Beeinträchtigung möglicherweise in einem verzögerten Medikamentenstoffwechsel und -ausscheidung resultiert, was die konsekutive Zunahme systemischer Effekte dieser Chemotherapeutika bedingt.

Zusätzlich wurde eine Berechnung der Kreatinin-Clearance (bei nur wenigen Patienten aufgrund von fehlenden Gewichtsangaben) durchgeführt. Diese Untersuchung zeigte keine Verbindung zu den Time-to-Event-Endpunkten auf. Es kann daher die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem in der vorliegenden Arbeit als prognostischen Marker für den Behandlungsarm RCT identifizierten Laborparameter Ausgangskreatinin-Wert nur um einen Surrogatmarker für den Zustand des Patienten (z. B. Gewicht, Muskelmasse, Trainingszustand) handelt, ohne jedoch eine direkte Verbindung zur Nierenfunktion darzustellen. Es müssten zur Absicherung der hier postulierten Hypothese, dass der Ausgangskreatinin-Wert ein prognostischer Marker für RCT-Patienten ist, weitere Studien durchgeführt werden, bei denen besonderes Augenmerk auf den Einfluss der Nierenfunktion auf die Effizienz einer

chemotherapeutischen Behandlung gelegt wird. Es zeigte sich jedoch auch nur eine schwache Korrelation zwischen Ausgangskreatinin und Gewicht (vgl. Abbildung 3), da das Körpergewicht sowohl Muskel- als auch Fettmasse widerspiegelt.

Kritisch an der vorliegenden Arbeit ist zu bewerten, dass diese retrospektiv anhand von schon durchgeführten prospektiv-randomisierten Studien durchgeführt wurde. Das retrospektive Design bedingt, dass keine standardisierte Datenstruktur vorlag. So waren mehrere andere Parameter mit bekanntem Einfluss auf die Nierenfunktion wie Flüssigkeitszufuhr, Nebendiagnosen, Begleitmedikation [147, 148] in den beiden zugrundeliegenden Studien nicht vorhanden. Des Weiteren fehlten von mehreren Patienten Ausgangslaborwerte.

Es bleibt aktuell unklar, welche Interventionen sich aus der Hb- und Kreatinin-Bewertung in der klinischen Umsetzung ergeben. Da EKs und ESAs die Prognose von Patienten mit niedrigem Ausgangs-Hb-Wert nicht verbessern, bleibt ein niedriger Ausgangs-Hb-Wert aktuell lediglich ein prognostischer Faktor für die schlechte Tumorkontrolle in der Behandlung von Patienten mit LASCCHN. Dennoch kann dieser Parameter möglicherweise als einer von mehreren Parametern im Rahmen eines Prognosescores zur Identifizierung von Patienten mit Notwendigkeit einer Therapieintensivierung, z. B. einer Dosisescalation der RT, dienen.

Bezüglich des Ausgangskreatinin-Wertes ist es notwendig, diesen Parameter in aktuell laufenden prospektiven Studien mit RCT als prognostischen Parameter zu bestätigen und sofern dies der Fall ist, diese Assoziation weiter zu charakterisieren und auch das Studiendesign künftig durchgeführter Untersuchungen dahingehend zu beeinflussen, dass eine umfassende Erhebung aller potenziell relevanter Laborparameter sichergestellt werden kann.

Zusammenfassend bekräftigen die vorliegenden Daten im Rahmen der sekundären Analyse publiziertes Wissen bezüglich des Hb-Wertes als prognostischen Parameter. Der Ausgangskreatinin-Wert wird als potenzieller neuer prognostischer Faktor für die Tumorkontrolle nach RCT bei LASCCHN postuliert. Es müssen jedoch zusätzliche Studien zur Absicherung dieser Erkenntnis durchgeführt werden [1].

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, Hayoz S, Baumann M, Bodis S, Budach W, Studer G, Stromberger C, Zimmermann F, Kaul D, Plasswilm L, Olze H, Bernier J, Wust P, Aebbersold DM, Budach V. Haemoglobin and creatinine values as prognostic factors for outcome of concurrent radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancers: Secondary results of two European randomized phase III trials (ARO 95-06, SAKK 10/94). *Strahlenther Onkol.* Aug 2016;192(8):552-560.
2. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOSCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
4. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *J. Cancer* 2010;127:2893-2917.
5. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013;31:4550-4559.
6. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:633-641.
7. Poon CS, Stenson KM, 12.09.16. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate. (Zugriff am 22.10.2016, unter

[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer.](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer))

8. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Abnet CC. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* 2008;122:2330-2336.
9. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Allen N, Key T, Skeie G, Lund E, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Rohrmann S, Linseisen J, Trichopoulou A, Bamia C, Psaltopoulou T, Weinehall L, Johansson I, Sánchez MJ, Jakszyn P, Ardanaz E, Amiano P, Chirlaque MD, Quirós JR, Wirfalt E, Berglund G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Berrino F, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Norat T, Jenab M, Riboli E. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 2006;17:957-969.
10. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:450-454.
11. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998;34:284-291.
12. Hauck F, Oliveira-Silva M, Dreyer JH, Perrusi VJF, Arcuri RA, Hassan R, Bonvicino CR, Barros MHM, Niedobitek G. Prevalence of HPV infection in head and neck carcinomas shows geographical variability: a comparative study from Brazil and Germany. *Virchows Arch* 2015;466:685-693.

13. Niedobitek G, Pitteroff S, Herbst H, Shepherd P, Finn T, Anagnostopoulos I, Stein H. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in carcinomas of the palatine tonsil. *J Clin Pathol* 1990;43:918-921.
14. Rietbergen MM, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125(2):362-366.
15. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125:362-366.
16. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjosé S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15:1319-1331.
17. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF, Kimple RJ. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J* 2015;21:138-146.
18. Mehanna H, Franklin N, Compton N, Robinson M, Powell N, Biswas-Baldwin N, Paleri V, Hartley A, Fresco L, Al-Booz H, Junor E, El-Hariry I, Roberts S, Harrington K, Ang KK, Dunn J, Woodman C. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multi-national randomised trials. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1863-1869.

19. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, Schwartz SM, Purdue MP, Pilarska A, Eluf-Neto J, Menezes A, McClean MD, Matos E, Koifman S, Kelsey KT, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernández L, Daudt AW, Curado MP, Chen C, Castellsagué X, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39:166-181.
  
20. Raghupathy R, Hui EP, Chan AT. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:149-153.
  
21. Stenson KM, 02.06.16. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. UpToDate. (Zugriff am 21.10.2016, unter [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer.](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer))
  
22. BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (Hrsg.), Liste der Berufskrankheiten. Anlage 1 zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) in der Fassung der Dritten Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 22. Dezember 2014. 2016. Papier, PDF-Datei, DOI: 10.21934/baua:praxiskompakt20161101 (Zugriff am 18.02.2016, unter <http://www.baua.de/de/Publikationen/Broschueren/Faltblaetter/F3.html>)
  
23. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer* 2014;135:1433-1443.
  
24. Dasanayake AP, Silverman AJ, Warnakulasuriya S. Mate´ drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010;46:82-86.

25. Reiß M. Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009:433-591.
26. Cohnen M. Kopf-Hals-Radiologie. Referenz-Reihe Radiologie. 1. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012:106;236.
27. Wittekind C. Kopf- und Halstumoren. In: TNM – Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage, Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2017:25-69.
28. Kawecki A, Krajewski R. Follow-up in patients treated for head and neck cancer. Memo (Magazine of european medical oncology) 2014;7:87-91.
29. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92:4-14.
30. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Cancer CareOntario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck 2001;23:579-589.
31. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003;21:92-98.
32. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, Forastiere AA, Adams G, Sakr WA, Schuller DE, Ensley JF. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998;16:1310-1317.

33. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
34. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-1944.
35. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.
36. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007;69(2):112-114.
37. Medac Fachinfo, 5-FU medac 50 mg/ml, März 2014. (Zugriff am 30.10.2016, unter <https://www.fachinfo.de/pdf/001835>)
38. Smalley SR, Kimler BF, Evans RG. 5-Fluorouracil modulation of radiosensitivity in cultured human carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(2):207-211.
39. Sichy B. Efficacy of 5-Fluorouracil by continuous infusion as a radioprotector – anal and rectal carcinoma. In: Rotman M, Rosenthal CJ. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993:129-135.

40. Fachinformation Mitomycin Teva® 1mg/ml, Februar 2016. (Zugriff am 30.10.2016, unter [www.teva.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=61223&g=1&r=11068%2C11068&token=6888fd2a597eefeb7ee82568bebcf524137f5473](http://www.teva.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=61223&g=1&r=11068%2C11068&token=6888fd2a597eefeb7ee82568bebcf524137f5473))
41. Sartorelli AC. The role of mitomycin antibiotics in the chemotherapy of solid tumors. *Biochem Pharmacol* 1986;35:67-69.
42. Kennedy KA, Rockwell S, Sartorelli AC. Preverential acitvation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cell. *Cancer Res* 1980;40:2356-2360.
43. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, Mitem ®.2015, 15.05.2015. (Zugriff am 30.10.2016, unter <https://compendium.ch/mpro/mnr/26497/html/de>)
44. Fracasso PM, Sartorelli AC. Cytotoxicity and DNA lesions produced by mitomycin C and porfiromycin in hypoxic and aerobic EMT6 and Chinese hamster ovary cell. *Cancer Res* 1986;46:3939-3944.
45. Rauth AM, Mohindra JK, Tannock IF. Activity of mitoycin C for aerobic and hypoxic cell in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1983;43:4154-4158.
46. Zurborn K-H. Antineoplastische Therapie. In: Frölich J.C., Kirch W. *Praktische Arzneitherapie*. 2. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000:586.
47. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums der Schweiz, Cisplatin Actavis. 21.02.2009. (Zugriff am 30.10.2016, unter <https://compendium.ch/mpro/mnr/20057/html/de>.)

48. Fachinformation Cisplatin Teva® 1mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Mai 2016. (Zugriff am 30.10.2016, unter <http://www.teva.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=37643&g=1&r=11068%2C11068&token=cfc4d42437612d5db26ce41ccc508fd5dce524a8>)
49. Herrmann Th, Baumann M, Dörr W. Kombination einer Strahlentherapie mit anderen Methoden (Kapitel 4). Aus: Klinische Strahlenbiologie. 4. Auflage, München: Elsevier, 2006:70.
50. Douple EB, Richmond R. A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(8):1335-1339.
51. Yoshikawa A, Saura R, Matsubara T, Mizuno K. A mechanism of cisplatin action: antineoplastic effect through inhibition of neovascularization. *Kobe J Med Sci* 1997;43(3-4):109-120.
52. Wendt TG, Fietkau R. Kombinierte Radiochemotherapie: Indikationen und Ergebnisse. In: Krukemeyer MG, Wagner W. *Strahlenmedizin – Ein Leitfaden für den Praktiker*. Berlin: Walter de Gruyter, 2004:194.
53. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):7-16.
54. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of

the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25(4):231-241.

55. Sanchiz F, Milla A, Torner J, Bonet F, Artola N, Carreño L, Moya LM, Riera D, Ripol S, Cirera L. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1347-1350.
56. Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM, Bacelar SC, Souhami L. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:557-562.
57. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, Garden AS, Shenouda G, Harris J, Ang KK. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):13-20.
58. Ang KK, Trotti A, Garden AS. Importance of overall time factor in postoperative radiotherapy. In: Shah JP, Johnson JT, editors. 4th International Conference on Head and Neck Cancer. Toronto, Canada: The Society of Head and Neck Surgeons and American Society of Head and Neck Surgery; 1996:231-235.
59. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121.

60. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 und 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-940.
61. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Tarnawski R, Slosarek K, Suwinski R, Sygula M, Wygoda A. Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):706-713.
62. Saunders MI, Dische S, Barrett A, Parmar MK, Harvey A, Gibson D. Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: an interim report. CHART Steering Committee. *Br J Cancer* 1996;73(12):1455-1462.
63. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-854.
64. Budach V, Stromberger C, Poettgen Ch, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, Marnitz S, Olze H, Wernecke K-D, Ghadjar P. Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO-95-06 randomized phase III trial: Clinical Investigation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(5):916-924.
65. Stuschke M, Thames HD. Fractionation sensitivities and dose-control relations of

head and neck carcinomas: Analysis of the randomized hyperfractionation trials. *Radiother Oncol* 1999;51:113-121.

66. Bentzen SM, Tucker SL. Quantifying the position and steepness of radiation dose-reponse curves. *Int J Radiat Biol* 1997;71:531-542.
67. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives E, Geoffrois L, Daly-Schveitzer N, Sen S, Tuchais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, Blanchard P, Aupérin A. Concomitant chemotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;3:145-153.
68. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
69. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, Kim H, Silverman C, Raben A, Galloway TJ, Fortin A, Gore E, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Gillison ML, List M, Le QT. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858-3866.
70. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A Meta-Analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006;6:28-39.

71. Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, Cordier R, Koetsenruijter KWJ, Swan K, Bogaardt H. Dysphagia, speech, voice, and trismus following radiotherapy and/or chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: review of the literature. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-24.
72. Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, Raaijmakers CP, Schipper M, Terhaard CH. Long-term parotid gland function after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):659-664.
73. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-136.
74. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, Teknos TN, Chepeha DB, Hogikyan ND, Terrell JE, Wolf GT. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):23-28.
75. Hutcheson KA, Barringer DA, Rosenthal DI, May AH, Roberts DB, Lewin JS. Swallowing outcomes after radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(2):178-183.
76. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2636-2643.
77. Hutcheson KA, Lewin JS, Barringer DA, Lisec A, Gunn GB, Moore MW, Holsinger

- FC. Late dysphagia after radiotherapy-based treatment of head and neck cancer. *Cancer* 2012;118(23):5793-5799.
78. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Francis P, Worden FP, Feng M, Moyer JS, Prince ME, Carey TE, Wolf GT, Bradford CR, Douglas B, Chepeha DB, Eisbruch A. Intensity-modulated chemoradiotherapy aiming to reduce dysphagia in patients with oropharyngeal cancer: clinical and functional results. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2732-2738.
79. Schwartz DL, Hutcheson K, Barringer D, Tucker SL, Kies M, Holsinger FC, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Garden AS, Dong L, Lewin JS. Candidate dosimetric predictors of long-term swallowing dysfunction after oropharyngeal intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(5):1356-1365.
80. Pagh A, Vedtofte T, Lynggaard CD, Rubek N, Lonka M, Johansen J, Andersen E, Kristensen CA, von Buchwald C, Andersen M, Godballe C, Overgaard J, Grau C. The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta Oncol.* 2013;52(2):277-284.
81. 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.
82. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;15:994-1001.
83. NIH, National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. (Zugriff am 25.04.2017, unter [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2007/#contents](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2007/#contents))

84. Shaaban, AM, Blodgett TM, Clark PB, Heilbrun M, Rezvani M. Diagnostic Imaging – Oncology. 1. Auflage:Lippincott Williams & Wilkins, 2011:195.
85. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med 2001;345:1890-1900.
86. Lee DH, Roh JL, Baek S, Jung JH, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Second cancer incidence, risk factor, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149(4):579-586.
87. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, Rosen FR, Jovanovic B, Vokes EE. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2004;10:1956-1962.
88. Harbeck, N, Rody, . Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), Mamma Kommission (Hrsg.). Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Prognostische und prädiktive Faktoren, Version 2017. (Zugriff am 25.04.2017, unter <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma/>)
89. Niedobitek, G. Einfluss der Pathologie: Welche Faktoren können eine Rolle spielen? State of the Art: Therapie des Plattenepithelkarzinoms: Wann Standard, wann Individualisierung? Vortrag 32. Deutscher Krebskongress, Berlin, 2016.
90. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Perie S. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. Bull Cancer 2009;96:369-378.
91. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Levèbre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent

postoperative radiation plus chemotherapy trial of the EORTC (#22931) und RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843-850.

92. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):1198-1205.
93. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 2001;23(4):273-279.
94. Rotbøl Bøje C, Dalton SO, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Overgaard J. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiotherapy and Oncology* 2014;110:91-97.
95. Charlson Komorbiditäts-Index, Erkrankung Bewertung Punkte. (Zugriff am 20.04.2017, unter <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatriische-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf>)
96. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status. 2016. (Zugriff am 20.04.2017, unter <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> )
97. Jeremic B, Milicic B. Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2009;32:163-168.

98. Langius JAE, Bakker S, Rietveld DHF, Kruizenga HM, Langendijk JA, Weijs PJ, Leemans CR. Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Brit J Cancer* 2013;109:1093-1099.
99. Ghadjar P, Hayoz S, Zimmermann F, Bodis S, Kaul D, Badakhshi H, Bernier J, Studer G, Plasswilm L, Budach V, Aebersold DM. For the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiation Oncology* 2015;10:21:1-7.
100. Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, Cooper JS. Radiation Therapy Oncology Group. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck*. 2006;28(4):287-296.
101. Chang SS, Califano J. Current status of biomarkers in head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:640-643.
102. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, Solomon B, Choi J, O'Sullivan B, Kenny LM, McArthur GA. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4142-4148.
103. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-420.
104. Kumar B, Cipolla MJ, Old MO, Brown NV, Kang SY, Dziegielewski PT, Durmus K,

Ozer E, Agrawal A, Carrau RL, Schuller DE, Leon ME, Pan Q, Kumar P, Wood V, Burgers J, Wakely PE Jr, Teknos TN. Surgical management of oropharyngeal squamous cell carcinoma: Survival and functional outcomes. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1794-1802.

105. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):djv344.
106. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, Ringash J, Bayley A, Kim J, Hope A, Cho J, Giuliani M, Hansen A, Irish J, Gilbert R, Gullane P, Perez-Ordonez B, Weinreb I, Liu FF, O'Sullivan B. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015;33(8):836-845.
107. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, Westra WH, Gilbert J, Bauman JE, Wagner LI, Trevarthen DR, Balkrishna J, Murphy BA, Agrawal N, Colevas AD, Chung CH, Burtness B. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx – ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol.* 2016;35(5):490-497.
108. Trotti AM, Gillison M. Radiation Therapy Oncology Group. ClinicalTrials.gov. Radiation Therapy With Cisplatin or Cetuximab in Treating Patients With Oropharyngeal Cancer (NCT01302834). (Zugriff am 25.04.2017, unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302834>)
109. Wolff HA, Bosch J, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H. High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in primary radio(chemo)therapy for locally advanced, inoperable head and neck

cancer. *Strahlenther Onkol.* 2010 May;186(5):262-268.

110. Wolff HA, Daldrup B, Jung K, Overbeck T, Hennies S, Matthias C, Hess CF, Roedel RM, Christiansen H. High-grade acute organ toxicity as positive prognostic factor in adjuvant radiation and chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Radiology* 2011;258(3):864-871.
111. Link H, Hohloch K. Tumortherapie induzierte Anämie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.0, 2016;39-65. AWMF Registernummer: 032/054OL. (Zugriff am 03.12.2016, unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>)
112. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. Review article. *Acta Oncol* 2012;51(4):419-432.
113. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69-76.
114. Fukada J, Shigematsu N, Takeda A, Ohashi T, Tomita T, Shiotani A, Kuneida E, Kawaguchi O, Fujii M, Kubo A. Weekly low-dose docetaxel-based chemoradiotherapy for locally advanced oropharyngeal or hypopharyngeal carcinoma: a retrospective, single institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:417-424.
115. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000, 5(Suppl 2):13-18.

116. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 2008;13(Suppl 3):21-26.
117. Becker A, Stadler P, Lavey RS, Hansgen G, Kuhnt T, Lautenschlager C. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:459-466.
118. Swartz JE, Pothen AJ, Stegeman I, Stefan M, Willems SM, Grolman W. Clinical implications of hypoxia biomarker expression in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cancer Med.* 2015;4(7):1101-1116.
119. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors. *Semin Radiat Oncol.* 1996;6(1):3-9.
120. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottis larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1345-1350.
121. Hoff CM, Lassen P, Eriksen JG, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Johansen J, Bentzen J, Andersen L, Evensen JF, Overgaard J. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trial. *Acta Oncol* 2011;50:1006-1014.
122. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-1030.
123. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:881-886.

124. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews* 2013;39:534-540.
125. Kawakita D, Tada Y, Yoriyama H, Imanishi Y, Beppu S, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Sato Y, Fushimi C, Takase S, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Shimura T, Hanazawa T, Murakami S, Nagao T. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan. *Oncotarget* 2016:1-9.
126. Selzer E, Grah A, Heiduschka G, Kornek G, Thurnher D. Primary radiotherapy or postoperative radiotherapy in patients with head and neck cancer: Comparative analysis of inflammation-based prognostic scoring systems. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2015;191:486-494.
127. Tsai YD, Wang CP, Chen CY, Lin LW, Hwang TZ, Lu LF, Hsu HF, Chung FM, Lee YJ, Hwang JY. Pretreatment circulating monocyte count associated with poor prognosis in patients with oral cavity cancer. *Head Neck* 2014;36:947-953.
128. Ghadjjar P, Simcock M, Studer G, Allal AS, Ozsahin M, Bernier J, Töpfer M, Zimmermann F, Betz M, Glanzmann C, Aebbersold DM. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):524-531.
129. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-2221.

130. Vaupel P, Mayer A, Hockel M. Impact of hemoglobin levels on tumor oxygenation: The higher, the better? *Strahlenther Onkol* 2006;182:63-71.
131. Van Acht MJ, Hermans J, Boks DE, Leer JW. The prognostic value of hemoglobin and a decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992;23:229-235.
132. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:1528-36.
133. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, Hyde C, Engert A, Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003407.
134. Blanc B, Finch CA, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser* 1968;405:1-40.
135. Herold G. Erkrankungen der roten Blutzellen. In: *Innere Medizin 2010 – Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold, : Gerd Herold 2010:27.
136. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, Allard S, Thomas D, Walsh T. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160(4):445-464.
137. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, Gernsheimer T, Holcomb JB, Kaplan LJ, Katz LM, Peterson N, Ramsey G, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AAR. Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016;316(19):2025-2035.

138. Hoppe JD, Scriba PC, Klüter H. Erythrozytenkonzentrate. Aus: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014;10-19. Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats. (Zugriff am 01.12.2016, unter <http://www.bundesaerztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/>)
139. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MA. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311(13):1317-26.
140. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: a systemic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;350:1354-1368.
141. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2013;127:124-131.
142. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, Fleisher L, Beaupre L, Macaulay W, Rhoads GG, Paris B, Zagorin A, Sanders DW, Zakriya KJ, Magaziner J. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1183-1189.
143. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC, for the TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372(11):997-1008.

144. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-225.
145. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, Mueller BU, O'Brien SH, Pasquini M, Sarode R, Solberg LJr, Haynes AE, Crowther MA. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013;122(24):3879-3883.
146. Pronzato P. Cancer-related anaemia management in the 21st century. *Cancer Treat Rev* 2006;32(Suppl 2):1-3.
147. Portilla D, Li S, Nagathu KK, Megyesi J, Kaissling B, Schnackenberg L, Safirstein RL, Beger RD. Metabolic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2006;69:2194-2204.
148. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1713-1721.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniela Joos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **“Lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren – Prognostischer Wert von prätherapeutisch erhobenem Hämoglobin und Kreatinin für die Langzeittumorkontrolle nach simultaner Radiochemotherapie oder alleiniger Radiotherapie”** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

**Auszüge der vorliegenden Arbeit wurden als Poster am Krebskongress in Berlin 2016 präsentiert und in unten stehender Zeitschrift veröffentlicht.**

**Die Lizenz zur Nutzung der Abbildungen 2 und 3 sowie der Tabellen 1-10 wurde beim Springer-Verlag / Strahlentherapie und Onkologie am 28.05.2017 eingeholt.**

Frau Daniela Joos hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Sie war direkt an der Konzeption des Projekts beteiligt und hat mit Literaturrecherche zur Definition der Fragestellung beigetragen.

Sie war direkt an der Datenanalyse beteiligt und steuerte wichtige medizinische Beiträge bei, die der Gruppierung der einzelnen Variablen für die statistische Analyse dienten.

Sie war direkt an der Interpretation der Ergebnisse beteiligt.

Sie war direkt am Schreiben des Manuskripts beteiligt, indem Sie das Manuskript entworfen hat und dann bei der Weiterentwicklung beteiligt war.

Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, Hayoz S, Baumann M, Bodis S, Budach W, Studer G, Stromberger C, Zimmermann F, Kaul D, Plasswilm L, Olze H, Bernier J, Wust P, Aebersold DM, Budach V on behalf of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Hemoglobin and Creatinine values as prognostic factors for the outcome of concurrent radiochemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancers: secondary results of two European randomized phase III trials (ARO 95-06, SAKK 10/94). Poster, Krebskongress Berlin, 2016.

Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, Hayoz S, Baumann M, Bodis S, Budach W, Studer G, Stromberger C, Zimmermann F, Kaul D, Plasswilm L, Olze H, Bernier J, Wust P, Aebersold DM, Budach V. Haemoglobin and creatinine values as prognostic factors for outcome of concurrent radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancers: Secondary results of two European randomized phase III trials (ARO 95-06, SAKK 10/94). Strahlenther Onkol. 2016 Aug;192(8):552-560.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der veröffentlichten Version aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.











## **Danksagung**

Meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund danke ich von ganzem Herzen für ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihre liebevolle Unterstützung. Ich möchte an dieser Stelle vor allem meinen Eltern für den Rückhalt in allen Lebenslagen danken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht mehr zustande gekommen.

Meinem Doktorvater, Herr Priv.-Doz. Dr. med. Pirus Ghadjar, danke ich dafür, mir noch eine Chance gegeben zu haben und für die Motivation und Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.