

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts
Eine retrospektive Studie zu Saisonalität, Umweltfaktoren und Prognose

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Hoffmann
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt	6
Abstract	8
1 Einleitung	10
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Ätiologie	11
1.2 Klinik und Diagnostik	15
1.2.1 Klinik	15
1.2.2 Diagnostik	16
1.3 Tumoreigenschaften der SCCHN	17
1.3.1 Histomorphologie	17
1.3.2 TNM-Klassifikation	18
1.3.3 UICC-Stadien	20
1.3.4 Residualtumorklassifikation	20
1.4. Therapie	21
1.4.1 Chirurgische Therapie	21
1.4.2 Radiotherapie	25
1.4.3 Systemische Therapien	26
2 Zielsetzung der Arbeit	28
3 Material und Methoden	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	29
3.1.2 Datenerfassung	30
3.2 Statistische Methoden und Auswertungen	31
4 Ergebnisse	34
4.1 Deskriptive Statistik	34
4.1.1 Soziodemographische Faktoren des Patientenguts	34
4.1.2 Tumormerkmale	35
4.1.3 Epidemiologische Faktoren	42
4.2 Überlebenszeitanalyse	51
4.2.1 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren	51

4.2.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Risikofaktoren.....	53
4.2.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften.....	54
4.2.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapiemodalität.....	58
4.2.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Prognosefaktoren	59
4.2.4 Cox-Regressions-Modelle.....	62
5 Diskussion	66
5.1 Methodik und Limitierung der Studie.....	66
5.2 Prognose und Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit	67
5.3 Patientengut.....	68
5.4 Tumormerkmale.....	69
5.4.1 Tumorlokalisation.....	69
5.4.2 Histomorphologie.....	71
5.4.3 TNM-Klassifikation.....	72
5.4.4 Metastasierungsmuster.....	74
5.5 Umwelt- und Risikofaktoren	75
5.6 Therapiemodalitäten.....	80
5.7 Lymphknotenvariablen	82
5.8 Fazit	87
Literaturverzeichnis	89
Abbildungsverzeichnis	98
Tabellenverzeichnis	99
Eidesstattliche Versicherung	101
Curriculum Vitae.....	102
Danksagung.....	103

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
adj.	adjuvant
AK-Therapie	Antikörpertherapie
CCCC	<i>Charité Comprehensive Cancer Center</i>
CT	Computertomographie
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
cTNM	klinische Klassifikation
CUP	<i>cancer of unknown primary</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECS	extrakapsuläres Wachstum
EGFR	Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors
Gy	Gray
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 2016
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
J	Jahr
KI	Konfidenzintervall
LNR	Lymphknotenrate
M	Metastase
mRNA	<i>messenger</i> Ribonukleinsäure
MRND	modifizierte radikale <i>Neck Dissection</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Nodus (Lymphknoten)
N+	positiver Lymphknotenstatus

N0	negativer Lymphknotenstatus
ND	<i>Neck Dissection</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
OP	Operation
p	Signifikanz
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronenemissionstomografie
pTNM	pathologische Klassifikation
PY	<i>pack years</i>
RCT	Radiochemotherapie
R-Klassifikation	Residualtumorklassifikation nach chirurgischer Intervention
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i>
pRB	Retinoblastom-Protein
RND	radikale <i>Neck Dissection</i>
RT	Radiotherapie
s.	siehe
SCCHN	<i>Squamous cell carcinoma of the head and neck</i>
SD	Standardabweichung
SND	selektive <i>Neck Dissection</i>
STIKO	Ständige Impfkommission
T	Primärtumorgröße
Tab.	Tabelle
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Tumor Nodus Metastasen
TOLM	<i>transoral laser microsurgery</i>
TORS	<i>transoral robotic surgery</i>
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAKT

Hintergrund

Ziel der Studie war es, eine mögliche saisonale Variation in der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren unter Berücksichtigung der Tumorstadien und Risikofaktoren zu untersuchen. Die Patientencharakteristika sowie ihr onkologisches *Outcome* galt es mit der Literatur zu vergleichen. Gleichzeitig sollten prognosebestimmende Faktoren (Tumorcharakteristika, Therapie, Lymphknotenvariablen) identifiziert und kritisch hinterfragt werden.

Methodik

In der retrospektiven Studie wurden 2333 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtrakts eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 01.01.2012 und 31.12.2016 an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Es wurden soziodemographische Faktoren, tumorbezogene Daten (TNM-Klassifikation, Histologie, Lokalisation), die Behandlung und Risikofaktoren (Tabak- und Alkoholkonsum, p16^{INK4a}-Status) durch das klinische Krebsregister erfasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 25. Zur Analyse der Häufigkeitsverteilung von kategorialen Variablen fand der Chi-Quadrat-Test Anwendung. Anhand der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenszeitdaten wie das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben für verschiedene patienten- und tumorbezogene Variablen berechnet. Mit Hilfe von Cox-Regressions-Modellen wurden multivariate Überlebenszeitanalysen durchgeführt und unabhängige prognosebestimmende Faktoren identifiziert.

Ergebnisse

Im Patientenkollektiv befand sich ein hoher Anteil von Rauchern (64,7%) und Alkoholabhängigen (7,2%). 12% der Patienten mit Oropharynxkarzinom hatten einen positiven p16^{INK4a}-Status. Eine signifikante Saisonalität der Inzidenz lag weder im Gesamtkollektiv noch in der Subgruppenanalyse vor. Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben betrug 47% und das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben 64%. In der multivariaten Analyse zeigten sich die Lymphknotenrate ($p < 0,001$) sowie die Anzahl befallener Lymphknoten ($p < 0,001$) als hochsignifikante Prognosefaktoren, wohingegen das pN-Stadium keinen signifikanten Einfluss hatte. Ebenso erwiesen sich das Alter ($p < 0,001$), das T-Stadium ($p < 0,001$), das M-Stadium ($p < 0,0001$) und das extrakapsuläre Wachstum ($p = 0,023$) als prognosebestimmend.

Schlussfolgerung

Anerkannte Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholabusus sowie ein positiver p16^{INK4a}-Status zeigten im Patientenkollektiv eine hohe Prävalenz. Eine saisonale Variation in der Inzidenz, die für andere Tumorentitäten beschrieben wurde, ließ sich für Kopf-Hals-Malignome in der retrospektiven Analyse nicht bestätigen. Aufgrund der hohen Fallzahl der Studie, der epidemiologischen Repräsentativität des Patientenkollektivs und der ganzjährigen Patientenbetreuung an der Universitätsklinik kann hierbei von einem verlässlichen Ergebnis ausgegangen werden. Das onkologische Outcome des Patientenkollektivs gestaltete sich im nationalen Vergleich als gleichwertig. Bei chirurgischer Therapie stellten sich die Variablen Lymphknotenrate und Anzahl befallener Lymphknoten als bessere Prognoseparameter als das pN-Stadium dar. Die Erfassung jener Lymphknotenvariablen zur Risikostratifizierung neben der TNM-Klassifikation ist daher empfehlenswert.

ABSTRACT

Background

The aim of this study was to investigate a possible seasonal variation in the incidence of head and neck cancer considering tumor stages and risk factors. Furthermore, it is to examine the patients' characteristics and their oncologic results and compare them to the literature. This study also claims to identify and question predictors of survival (for example tumor characteristics, therapy, lymph node variables).

Methods

The records of 2333 patients suffering from squamous cell carcinoma of the head and neck and treated at the university hospital Charité Berlin between 1st January 2012 and 31st December 2016 were retrospectively analyzed. Therefore, the Charité Comprehensive Cancer Center registered socio-demographic data, tumor-related data, treatment and risk factors. Statistical analysis was performed by SPSS 25. Kaplan-Meier analysis was used to estimate survival function including overall survival and disease-free survival depending on various patient- and tumor-related values. Cox regression analysis was performed to identify independent predictors of survival.

Results

The study population was composed by a high percentage of smokers (64,7%) and alcohol addicts (7,2%). 12% of patients suffering from oropharyngeal cancer were p16^{INK4a} positive. There was no significant seasonality of incidence in the overall collective or subgroup analysis. The overall five-year survival rate was 47% and the five-year disease-free survival rate was 64%. In the multivariate analysis, lymph node ratio ($p < 0,001$) and the number of positive lymph nodes ($p < 0,001$) were highly significant prognostic factors, whereas N classification was not a significant predictor of survival. Likewise, variables independently prognostic were age ($p < 0,001$), T classification ($p < 0,001$), M classification ($p < 0,0001$) and extranodal extension ($p = 0,023$).

Conclusion

Well-established risk factors such as tobacco and alcohol consumption as well as a positive p16^{INK4a} status showed a high prevalence in the patient collective. A seasonal influence on the development of head and neck malignancies as it is described for other tumor entities could not be confirmed in the retrospective analysis. Due to the high number of cases in the study, the epidemiological representativeness of the patient

collective and the year-round patient care at the university hospital, a reliable result can be assumed. The oncological outcome of the patient collective turned out to be equivalent in a national comparison. In surgical therapy, the variables lymph node ratio and number of affected lymph nodes were better prognosis parameters than the pN stage. Therefore, the collection of those lymph node variables for risk stratification in addition to the TNM classification is recommended.

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

1.1.1 Epidemiologie

Tumore im Kopf-Halsbereich (SCCHN) bezeichnen eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren der Mundhöhle, des Pharynx, des Larynx, der Speicheldrüsen und der Nasennebenhöhlen. Plattenepithelkarzinome machen über 85% dieser Tumore aus.¹ Weltweit werden jährlich mehr als 550 000 Neuerkrankungen sowie 380 000 Sterbefälle verzeichnet.² Diese Tumoren sind somit bei Männern für 5,0% und bei Frauen für 2,3% der bösartigen Tumorerkrankungen verantwortlich. Neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden bestehen auch große geographische Disparitäten. In Europa stellten Malignome im Kopf- und Halsbereich mit ungefähr 250 000 Neuerkrankungen im Jahre 2012 4% der malignen Tumorerkrankungen dar.³ Die höchsten Inzidenzraten treten im asiatischen und osteuropäischen Raum auf und werden auf eine unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren zurückgeführt.⁴ In Hochrisikoländern wie Indien, Pakistan und Sri Lanka stellen Mundhöhlenkarzinome die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar.⁵ Nasopharynxkarzinome hingegen treten endemisch in Südchina und Hong Kong auf, wo sie Inzidenzen von 25 pro 100 000 jährlich erreichen.⁶

Während die Neuerkrankungen für Larynxkarzinome in den westlichen Ländern rückläufig sind, zeigte sich in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz für Oropharynxkarzinome, die mit einer Infektion mit Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomvirus (HPV) assoziiert werden.⁷ Laut Angaben des Robert Koch-Instituts (2017) ist die Inzidenz in Deutschland mit der gesamteuropäischen vergleichbar.⁸ In den letzten Jahren stellen sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Männern als rückläufig und bei Frauen als etwa konstant dar (s. Abb. 1).

Die altersstandardisierte Mortalität beträgt für die männlichen Erkrankten 7,2/100 000 und für die Frauen 1,9/100 000. Das mittlere Erkrankungsalter wird für Männer bei 63 und für Frauen bei 66 Jahren angegeben.

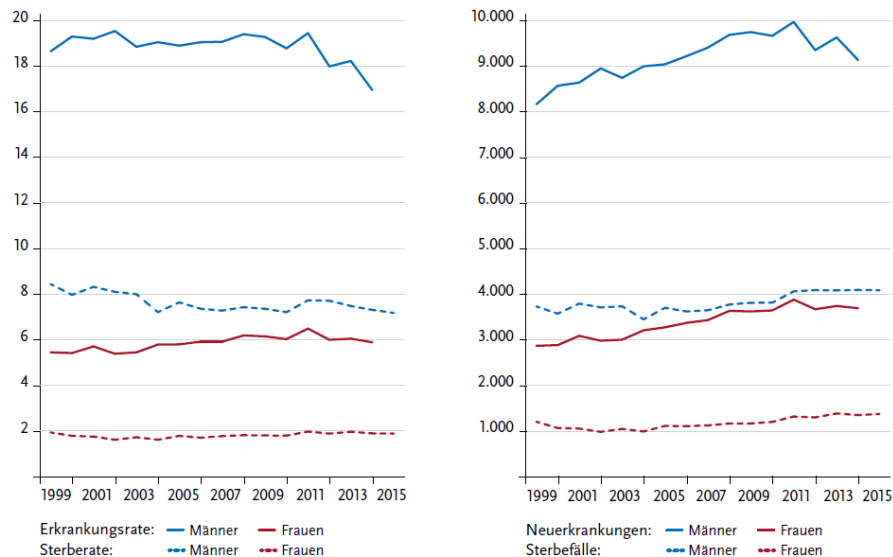


Abb. 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten und absolute Zahlen von Mundhöhlen- und Pharynxmalignomen in Deutschland von 1999-2015 nach Geschlecht

Dargestellt sind links die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland von 1999-2015 (Fälle pro 100 000 Einwohner, Europastandard) für Karzinome der Mundhöhle und des Pharynx nach Geschlecht sowie rechts die dazugehörigen absoluten Werte.

Aus: Robert Koch-Institut (2017) Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Auflage. ⁸

1.1.2 Ätiologie

Die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren liegt in einem multifaktoriellen, mehrstufigen Prozess begründet, dem sowohl endogene als auch exogene Faktoren zugrunde liegen. Alkohol- und Tabakkonsum sind hierbei als größte exogene Risikofaktoren anzusehen. Im Zigarettenrauch sind über 70 kanzerogene Substanzen enthalten, die dosisabhängig zu DNA-Veränderungen des Plattenepithels führen.⁹ Durch den Verlust von zellulären Reparaturmechanismen kommt es zu einer Schädigung der gesamten Mukosa des oberen Aerodigestivtrakts und der Ausbildung multifokaler präkanzeröser Areale.¹⁰ Im Sinne des Konzepts der Feldkanzerisierung nach Slaughter befinden sich diese Läsionen in unterschiedlichen Stadien und werden durch die Einwirkung von Noxen in ihrer malignen Entartung zu metachronen Tumoren beschleunigt.¹¹ Starker Tabakkonsum ist hierbei mit einem fünf- bis 25-fachen Erkrankungsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern verbunden, wobei sich das Risiko mit steigendem Konsum erhöht.¹² Auch rauchfreier Tabakkonsum wie Kau- und Schnupftabak ist mit dem Auftreten von SCCHN verbunden.¹³

Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Atrophie der bukkalen Mukosa, behindert zelluläre Reparaturmechanismen und erleichtert das Eindringen anderer Karzinogene.¹⁴ Polymorphismen in der Alkoholdehydrogenase, die Ethanol in das kanzerogene

Acetaldehyd umwandelt, scheinen dabei eine Rolle zu spielen.¹⁵ Die toxische Wirkung des Alkoholkonsums ist dosisabhängig¹⁶ und steht vor allem mit dem Konsum von hochprozentigem Alkohol in Zusammenhang.¹⁷ Der kombinierte Missbrauch von Alkohol und Tabak scheint dabei eine multiplikative Auswirkung auf die Entwicklung von SCCHN zu haben, wobei das Risiko um den Faktor 100 steigt.^{18,19}

Verschiedene virale Infektionen zeigen eine Assoziation zu Kopf-Hals-Tumoren, im Besonderen das Hepatitis-C- (HCV), das Herpes-simplex- (HSV), das Epstein-Barr- (EBV) und das Humane Papillomvirus (HPV). Der kausale Zusammenhang zwischen einer Infektion mit den *high-risk* HPV-Subtypen 16, 18 und 33 und dem Auftreten von oropharyngealen Karzinomen wurde durch zahlreiche molekulare und epidemiologische Studien bewiesen.²⁰ Die Übertragung erfolgt primär durch ungeschützte sexuelle Kontakte.²¹ Die Infektion vollzieht sich dabei an den Basalzellen des Epithels, vor allem am Kryptenepithel der Tonsillen und des Zungengrunds. Typischerweise sind jüngere Patienten mit fehlenden traditionellen Risikofaktoren wie Alkohol und Tabak betroffen.²² Die Prävalenz von HPV bei Oropharynxkarzinomen variiert dabei je nach Land und Nachweismethode zwischen 5 und 85%.²¹ Die viralen Onkogene E6 und E7 sind verantwortlich für die maligne Entartung und Immortalisierung der infizierten Zellen.²³ E6 induziert den Abbau des Tumorsuppressorgens p53 und verhindert damit die Einleitung der Apoptose bei Anhäufung von DNA-Mutationen.²⁴ Durch die Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins (pRB) durch E7 wird die Synthese von viraler DNA induziert.²⁵ Der Kinaseinhibitor p16^{INK4a} wird negativ durch pRB rückreguliert, weshalb es durch die Hemmung von pRB zu einer Überexpression von p16^{INK4a} kommt. Der immunhistochemische Nachweis von p16^{INK4a} kann somit als Surrogatmarker für eine HPV-Infektion verwendet werden.²⁶

Das endemische nichtverhornende Nasopharynxkarzinom in Südchina ist primär mit einer latenten EBV-Infektion assoziiert.²⁷ Ein Nachweis von EBV-DNA gelingt in fast allen Tumorzellen. Aufgrund der geographisch sehr heterogenen Verteilung von Nasopharynxkarzinomen wird zusätzlich von einer genetischen Prädisposition zum Verlust von Tumorsuppressorgenen ausgegangen. Bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen konnte in mehreren Studien eine erhöhte Prävalenz einer Hepatitis-C-Infektion nachgewiesen werden. Hierbei charakteristisch waren unter anderem ein junges Alter bei Diagnosestellung²⁸ und eine Assoziation zu HPV-positiven Oropharynxkarzinomen.²⁹ Bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen konnten außerdem

höhere Spiegel an Immunglobulin M Antikörpern gegen HSV-1 gemessen werden als in Kontrollpersonen. Eine HSV-1 Infektion wurde in Tierversuchen als Kofaktor der Karzinogenese nach Noxenexposition identifiziert.³⁰

Immunsuppression als Folge einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) sowie nach Organtransplantationen ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von SCCHN verbunden. So haben HIV-Positive ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Kopf-Hals-Tumore als Nicht-Infizierte und sind bei Diagnosestellung signifikant jünger.³¹ Das Auftreten dieser Tumore scheint dabei nicht durch opportunistische Koinfektionen mit HPV, HSV oder EBV begünstigt zu werden.³² Bei Organtransplantierten wurden nach einer Latenzzeit von einigen Jahren vermehrt SCCHN festgestellt, die durch ein aggressives Wachstum gekennzeichnet waren.³³

Die berufliche Exposition zu Schadstoffen (zum Beispiel Lösungsmittel, Asbest und Schwermetalle) ist ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz für Kopf-Hals-Tumore verbunden. So wurde in alkohol- und tabakadjustierten Studien ein Zusammenhang zwischen der Anstellung in der Bau-, Maler-, Papier- und Gummiindustrie und dem Vorkommen von SCCHN gefunden.³⁴ Formaldehyd wurde aufgrund seiner Assoziation zu Pharynxmalignomen als karzinogen eingestuft.³⁵

Das Kauen von Betelnüssen, eine weitverbreitete Praxis im westpazifischen und südostasiatischen Raum, stellt einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Mundhöhlenmalignomen dar.³⁶ Begünstigt durch einen Beginn des Konsums in schon jungem Alter bestehen in diesen Regionen bis zu dreimal höhere Inzidenzen für Mundhöhlenkrebs. Einen protektiven Einfluss haben eine vitaminreiche Ernährung mit einem hohen Verzehr von Obst und Gemüse sowie eine gute Zahnhygiene.³⁷ Ein mangelhafter Zahnstatus und chronische Paradontitis führen hingegen durch persistierende Inflammation zur Krebsentstehung in der Mundhöhle.³⁸ Eine vorherige Bestrahlung der Kopf-Hals-Region ist nach mehrjähriger Latenzzeit mit einem leichten Anstieg der Inzidenz von SCCHN verbunden.³⁹

Eine saisonale Variation im Auftreten von Krebs wurde für die Karzinome der Schilddrüse, der Mamma und der Prostata sowie für maligne Melanome durch epidemiologische Studien bereits untersucht.⁴⁰ Als Ursache dafür werden saisonale Einflüsse auf die Regulierung der Tumorzellproliferation, der DNA-Synthese und auf den Hormonhaushalt diskutiert.⁴¹ Weitere Untersuchungen könnten hilfreich für die Planung von Screening und

Therapie sein. Ähnliche Studien zum saisonalen Verhalten der Inzidenz von Kopf-Hals-Malignomen liegen derzeit nur für sehr kleine Patientenkollektive vor, in denen keine Subgruppenanalyse für Tumorstadien, Nikotinabusus, HPV-Status und Tumorlokalisationen durchgeführt wurden.^{42,43}

Jüngste Studien, die sich dem *Next Generation Sequencing* (NGS) bedienen, konnten multiple genomische Alterationen als endogene Faktoren der Karzinogenese von Kopf-Hals-Tumoren identifizieren. *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) charakterisierte 2015 279 Patienten mit SCCHN und identifizierte hierbei verschiedene häufige Genmutationen, epigenetische Veränderungen und *copy number alterations* (CNA).⁴⁴ Die betroffenen Gene wurden dabei in vier funktionale Gruppen eingeteilt; im Zusammenhang stehend mit Zellproliferation und -überleben (TP53, EGFR, HRAS und PIK3CA), Zellzykluskontrolle (CDKN2A), Zelldifferenzierung (NOTCH1) und Adhäsion (FAT1).⁴⁵ Während tabak-assoziierte Tumore mit einem nahezu generellen Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens TP53 und Inaktivierung des Zellzyklusregulators CDKN2A einhergingen, so fehlten diese Veränderungen in HPV-assoziierten Karzinomen.⁴⁴ Letztere imponierten vor allem durch Mutationen im Onkogen PIK3CA und dem antiviralen Regulator TRAF3.⁴⁶ Die Aktivierung des Rezeptors des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) wurde in den meisten SCCHN beobachtet und ging mit einer schlechten Prognose einher.⁴⁷ Die Blockade dieses Rezeptors bildete die erste zugelassene molekulare Therapie. Mutationen im PIK3- und NOTCH1-Signalweg bildeten den Ansatzpunkt verschiedener zielgerichteter Inhibitoren, die sich derzeit in klinischer Entwicklung befinden.^{47,48} Studien zur Untersuchung einer familiären Prädisposition zu Kopf-Hals-Tumoren bei jüngeren Erkrankten ohne klassische Risikofaktoren kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen und sind aufgrund kleiner Fallzahlen und fehlender Subgruppenstratifikationen noch zu vertiefen.⁴⁹ Insgesamt sind also weitere weltweite genomische Studien nötig, um die Tumorgenese der sehr heterogenen Kopf-Hals-Tumore zu verstehen und daraus molekulare Therapieansätze ableiten zu können.

1.2 Klinik und Diagnostik

1.2.1 Klinik

Die klinischen Hinweise auf einen Kopf-Hals-Tumor variieren stark je nach anatomischer Lokalisation und können zu Beginn oftmals völlig fehlen. In Abbildung 2 dargestellt sind die anatomischen Regionen des Kopf-Hals-Bereichs.⁵⁰

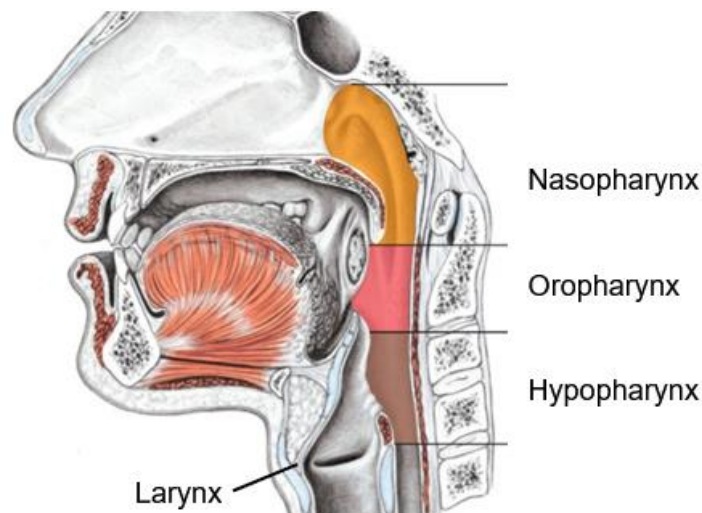


Abb. 2: Anatomie des Pharynx im medianen Sagittalschnitt des Kopfes

Dargestellt sind die Etagen des Pharynx im medianen Sagittalschnitt modifiziert nach Zilles/Tillmann Anatomie (2010).⁵⁰

Die Mundhöhle umschließt Lippen, Mundboden, die vorderen zwei Drittel der Zunge, die Wangen, die Alveolarkämme, den harten Gaumen sowie den Kieferwinkel. Der Pharynx gliedert sich in Naso-, Oro- und Hypopharynx, wobei der Oropharynx unter anderem die Gaumentonsillen, den Zungengrund und den weichen Gaumen umfasst. Larynxkarzinome können sich im supraglottischen, glottischen und subglottischen Kehlkopfbereich befinden. Hinweisend auf eine Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich sind vor allem neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen im Halsbereich, persistierende Hauteffloreszenzen und Schmerzen.⁵¹ Durch die Beteiligung von benachbarten Nervenstrukturen kann es zu Funktionsausfällen der Hirnnerven kommen. Brennende Schmerzen im Ohrbereich (Otalgie) durch Beeinträchtigung der Hirnnerven V, VII, XI oder X stellen ein Warnsymptom der SCCHN dar.⁵²

Tumore der Mundhöhle präsentieren sich durch Schmerzen im Mundbereich, Dysphagie sowie persistierende Mundulzerationen. Die klinischen Begriffe der Leuko- und Erythroplakie bezeichnen präkanzeröse Läsionen in Form von weißlichen beziehungsweise rötlichen, nicht abwischbaren Veränderungen der Mundschleimhaut.

Leukoplakien ohne dysplastische Veränderungen sind dabei mit einem malignen Entartungsrisiko von bis zu 5% assoziiert, wohingegen dysplastische Erythroplakien in bis zu 40% der Fälle in Karzinome übergehen.⁵³

Oropharynxkarzinome imponieren nach einer klinisch meist inapparenten Phase durch Dysphagie, Otalgie und eine kloßige Sprache. Hypopharynxmalignome zeigen oft erst bei fortgeschrittenem Wachstum Symptome und werden daher spät diagnostiziert.⁵⁴ Die Patienten fallen dann durch Gewichtsverlust, Schluckbeschwerden und Lymphknotenschwellungen auf. Larynxkarzinome zeigen je nach anatomischer Lokalisation unterschiedliche Symptome. Glottische Tumore imponieren schon im frühen Stadium durch persistierende Heiserkeit. Sub- und supraglottische Karzinome hingegen führen meist erst durch Spätsymptome wie Stridor, Dysphagie und Fremdkörpergefühl zur Diagnosestellung.

1.2.2 Diagnostik

Die initiale klinische Untersuchung bei Verdacht auf eine Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich umfasst die Inspektion und Palpation der entsprechenden Region und der dazugehörigen Lymphknotenlevel. Eine anschließende Panendoskopie erbringt Informationen über die Ausbreitung des Primärtumors, dient der Biopsiegewinnung und ermöglicht die Erfassung möglicher Zweitkarzinome im oberen Aerodigestivtrakt.^{55,56} Eine routinemäßige Panendoskopie ist vor allem für Hochrisiko-Patienten mit ausgeprägter Alkohol-/Tabakanamnese sinnvoll, da das Auftreten eines metachronen Zweittumors erhebliche Auswirkungen auf die anschließende Wahl der Therapie hat.⁵⁷

Eine Feinnadelbiopsie der Halslymphknoten ermöglicht besonders bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor eine initiale Diagnosesicherung mit hoher Spezifität und Sensitivität.⁵⁸ Die Sonographie stellt ein überall verfügbares, aussagekräftiges Verfahren zum Tumorstaging und als Verlaufskontrolle dar.⁵⁴ Die B-Bild-Sonographie ermöglicht die Darstellung von Gefäßwand- und Lymphknoteninfiltrationen. Tiefer gelegene Strukturen wie die retropharyngealen Lymphknoten können mittels Ultraschall jedoch nicht ausreichend beurteilt werden.⁵⁹ Durch den Einsatz von kontrastverstärktem Ultraschall können Lymphknotenmetastasen hochsensitiv erkannt sowie die Durchblutung des umliegenden Gewebes beurteilt werden.⁶⁰

Das Lymphknotenstaging sollte vor Therapiebeginn durch eine Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) komplettiert werden.⁶¹ Je nach anatomischer

Lokalisation und Fragestellung ist entweder der Einsatz einer CT- oder MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Tumordinfiltration und zur Suche nach Fernmetastasen indiziert.⁶² Die CT-Diagnostik eignet sich durch die kurze Untersuchungszeit zur Diagnostik von Mundboden-, Zungen- und Larynxmalignomen und zur Beurteilung von knöchernen Strukturen. Erste Studien zeigten, dass das Dual-Energy-CT im Vergleich zum konventionellen CT eine bessere Beurteilung von Knorpelinfiltrationen des Larynx sowie eine Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten ermöglicht.^{63 64}

Ein MRT kann durch den besseren Weichteilgewebekkontrast ergänzende Informationen zu einer CT-Untersuchung liefern⁶⁵ und im diffusionsgewichteten Modus Lymphknotenmetastasen detektieren.⁶⁶ Die Positronenemissionstomografie (PET) stellt durch die Aufnahme von F-18-Fluorodesoxyglukose in die Zellen Gewebe mit einem gesteigerten Glukosestoffwechsel wie Tumorgewebe oder Entzündungen dar.⁶⁷ Das kombinierte PET-CT scheint zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen, metachronen Zweitumoren, Fernmetastasen⁶⁸ und Tumorrezidiven der konventionellen MRT- und CT-Diagnostik überlegen.⁶⁹ Falsch-positive Ergebnisse können durch Muskelaktivitäten, Entzündungen und degenerative Prozesse verursacht werden, weshalb ein PET-CT vor invasiven Prozeduren durchgeführt werden sollte.⁷⁰

1.3 Tumoreigenschaften der SCCHN

1.3.1 Histomorphologie

Mehr als 80% der Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region sind klassische verhornende oder nichtverhornende Plattenepithelkarzinome.⁵⁴ Seltene Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms bilden den restlichen Teil. Die verrukösen Karzinome stellen hierbei etwa 3% dar und sind durch ihr exophytisches, verhornendes Wachstum gekennzeichnet. Dieses hochdifferenzierte Karzinom ist mit einer günstigen Prognose verbunden.⁷¹ Basaloide Karzinome sind nicht-keratinisierende Tumore mit hoher Kernpleomorphie. Sie sind oftmals HPV-assoziiert und treten vorwiegend im Oropharynx auf.⁷² Spindelzellkarzinome sind rare Tumore, die sich vorwiegend in Hypopharynx und Larynx präsentieren und differentialdiagnostisch von Sarkomen abgegrenzt werden müssen. Die spindelzelligen Karzinome zeigen meist hohe Mortalitätsraten.⁷³ Lymphoepitheliale Karzinome treten bevorzugt im Nasopharynx auf und sind ätiologisch mit EBV assoziiert. Pathognomonisch sind die Infiltration von T-Lymphozyten und die hohe Rate an Lymphknotenmetastasen.⁷⁴

Tumore der gleichen histologischen Einteilung können sich anhand ihres Differenzierungsgrads erheblich voneinander unterscheiden. Das sogenannte Grading teilt die Tumorgewebe anhand ihrer zytologischen und histologischen Eigenschaften in verschiedene Malignitätsgrade ein.⁷⁵ Grundsätzlich entspricht ein Tumor mit einer hohen Ähnlichkeit zu seinem Ursprungsgewebe einem niedrigen Malignitätsgrad und zeigt eine Tendenz zu langsamen Wachstum und eine geringe Metastasierungsrate.⁷⁶ In Tabelle 1 dargestellt sind die durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierten Differenzierungsgrade für Tumore. In der 4. Auflage der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2017 wird neuerdings zwischen noxen- und virus-assoziierten (HPV/EBV) Tumorentitäten unterschieden.⁷⁷ Abgrenzend zum konventionellen SCCHN manifestieren sich virus-assoziierte Karzinome nicht selten initial als Karzinome unbekannter Herkunft (CUP). Für HPV-assoziierte Karzinome der Gaumentonsillen und des Zungengrunds wird keine Malignitätsgraduierung mehr vorgenommen, da ihre morphologischen Tumormerkmale meist nicht mit ihrem biologischen Verhalten korrelieren. Sie weisen eine distinkte nicht-keratinisierende Morphologie auf und werden grundsätzlich als invasiv eingestuft.⁷⁸

Tab. 1: Histomorphologisches Grading der WHO ⁷⁹

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

1.3.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) teilt maligne Tumore in Stadien ein, wobei T (Tumor) die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, N (Nodus) das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und M (Metastase) das Auftreten von Fernmetastasen beschreibt.⁸⁰ Die cTNM-Klassifikation wird klinisch anhand der Untersuchung und dem Einsatz von bildgebenden Verfahren ermittelt und stellt somit die prätherapeutische Einteilung dar. Die pTNM-Klassifikation bezeichnet die histopathologische, postoperative Beurteilung und kann demnach nur durch einen invasiven Eingriff bestimmt werden. Sie erfordert die Resektion beziehungsweise adäquate Biopsie des Primärtumors sowie eine ausreichende Entfernung und Untersuchung der Lymphknoten. Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation ist seit 2017 in Kraft und bezieht sich demnach nicht auf die in dieser Arbeit verwendete

TNM-Klassifikation, die nach der 7. Auflage vorgenommen wurde. Für die Kopf-Hals-Tumore besteht die größte Neuerung in der Einführung vom immunhistochemischen Nachweis von p16 als Einteilungskriterium von Oropharynxkarzinomen.⁸¹ Für p16-negative Oropharynx-, Mundhöhlen-, Hypopharynx-, und Larynxkarzinome wurde außerdem das extrakapsuläre Wachstum (ECS) von Lymphknotenmetastasen in die Ermittlung des N-Stadiums miteinbezogen. Für das N-Stadium von p16-positiven Oropharynxkarzinomen spielt hingegen nur die Anzahl von Lymphknotenmetastasen (≤ 4 oder >4) eine Rolle. In Tabelle 2 ist exemplarisch die pTNM-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen dargestellt, dessen N-Klassifikation derer von Hypopharynx-, Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen entspricht.⁸²

Tab. 2: pTNM-Klassifikation für p16-negative Oropharynxkarzinome

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor >2 cm bis 4cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor >4 cm in größter Ausdehnung oder bis zur Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediales Pterygoid, harten Gaumen oder Mandibula
T4b	Tumor infiltriert lateralen Nasopharynx, Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die Arteria carotis interna
N	Lymphknotenstadium
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm und ECS (-)
N2a	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm und ECS (+) oder >3 cm und ≤ 6 cm und ECS (-)
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine >6 cm und ECS (-)
N2c	Metastasen in bi- oder kontralateralen Lymphknoten, keine >6 cm und ECS (-)
N3a	Metastase(n) in Lymphknoten >6 cm und ECS (-)
N3b	Metastase in solitärem ipsilateralen Lymphknoten >3 cm und ECS (+) oder multiple ipsilaterale, bi- oder kontralaterale Metastasen und ECS (+) oder solitäre kontralaterale Metastase ≤ 3 cm und ECS (+)
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Dargestellt ist die pathologische TNM-Klassifikation für p16-negative Oropharynxkarzinome der UICC 2017.

ECS (+) = extrakapsuläres Wachstum

ECS (-) = kein extrakapsuläres Wachstum

Aus: Wittekind, C (2017) TNM-Klassifikation maligner Tumore, 8.Auflage. ⁸²

1.3.3 UICC-Stadien

Auf Grundlage der TNM-Klassifikation lässt sich für jede Tumorentität eine Stadieneinteilung nach UICC ableiten. Exemplarisch ist in Tabelle 3 die Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome dargestellt. Durch die Zusammenfassung von Patienten mit ähnlichen Charakteristika ist es möglich, homogene Gruppen zu bilden. Hierbei sollten Patienten des gleichen Tumorstadiums in etwa ähnliche Prognosen aufweisen. Die klinische Einteilung in Tumorstadien ist außerdem Ausgangspunkt der weiteren Therapieplanung.

Tab. 3: Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome

Stadium	TNM-Klassifikation		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
III	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4a	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVB	jedes T	N3	M0
IVB	T4b	jedes N	M0
IVC	jedes T	jedes N	M1

Dargestellt ist die Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome nach der UICC 2017.

Aus: Wittekind, C (2017) TNM-Klassifikation maligner Tumore, 8.Auflage. ⁸²

1.3.4 Residualtumorklassifikation

Die Residualtumorklassifikation (R-Klassifikation) gibt das Tumorstadium nach erfolgter Behandlung an (s. Tab. 4). Das Zurückbleiben von Resttumorgewebe beeinflusst maßgeblich die Prognose. Bei einer R0-Situation ist von einer potenziell kurativen Tumorentfernung auszugehen.⁸²

Tab. 4: Residualtumorklassifikation der UICC⁸²

RX	Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor

R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

1.4. Therapie

Bei der Planung der Therapie gilt es zwischen kurativen und palliativen Ansätzen zu entscheiden. Bei den oftmals bei Diagnosestellung lokal-fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sollte abgewogen werden zwischen einer vollständigen Tumoresektion und dem Erhalt der funktionellen Integrität und damit Lebensqualität des Patienten. Die Wahl der Therapie sollte in einem interdisziplinären Team aus Chirurgen, Onkologen und Strahlentherapeuten unter Einbeziehung des Patientenwunsches erfolgen und patientenbezogene Faktoren wie Komorbiditäten und Alter miteinbeziehen. Die Lokalisation und Größe des Primärtumors, seine Resektabilität sowie Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung spielen hierbei ebenso eine wichtige Rolle. Die Säulen der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren bilden die operative Therapie, die Radiotherapie und systemische Therapien wie Chemotherapie und zielgerichtete Antikörpertherapien.

1.4.1 Chirurgische Therapie

Die operative Therapie spielt in der Behandlung von SCCHN seit Anfang des letzten Jahrhunderts eine herausragende Rolle. Sie gliedert sich in die Resektion des Primärtumors, die Ausräumung der Halslymphknoten (Neck Dissektion) und die Rekonstruktion. Eine Indikation zur primären Tumoresektion ist bei allen kurativ resektablen Tumoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten gegeben.⁸³ Gleichzeitig kann ein operativer Eingriff auch in einer palliativen Situation der Verbesserung der mittelfristigen Lebensqualität dienen. Phonation, Artikulation sowie Kauen und Schlucken sollten nach dem Eingriff noch gewährleistet sein. Prinzipiell können traditionelle offene Resektionsverfahren mittels Skalpell von mikrochirurgischen und robotergestützten Verfahren abgegrenzt werden. Die transorale laserchirurgische Tumoresektion (TOLM) ist bei Malignomen des Larynx sowie kleineren gut einstellbaren Tumoren der Mundhöhle, des Hypopharynx und des Oropharynx indiziert. Vorteile gegenüber einer offenen Resektion sind die simultane Koagulation von Blutgefäßen, ein besserer Funktionserhalt und eine verringerte Morbidität.⁵⁴ Die transorale robotergestützte Chirurgie (TORS) hat sich als *first-line* Behandlung bei T1 und T2 Tumoren des Larynx und Pharynx etabliert.⁸⁴ Sie bietet im Vergleich zur primären Radiotherapie bei gleichem onkologischen Outcome eine geringere Langzeitmorbidität und ist deshalb vor allem bei jüngeren Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren geeignet.

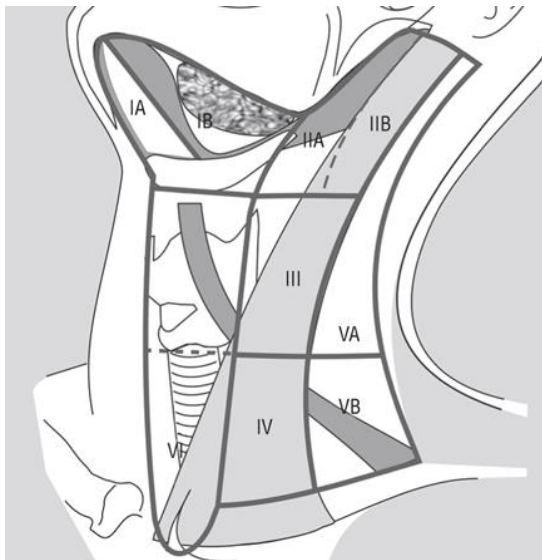
Ziel der chirurgischen Therapie sollte eine R0-Resektion bei erhaltener Funktionalität des Patienten sein, da der Resektionsstatus maßgeblich die Prognose beeinflusst.⁸⁵ Durch histologische Schnellschnittdiagnostik kann intraoperativ der mikroskopische Verbleib von Resttumorgewebe beurteilt werden. Aktuell wird ein minimaler pathologisch gesicherter Sicherheitsabstand von 0,5 cm bei Kopf-Hals-Tumoren empfohlen.⁵⁴ Eine Ausnahme bilden kleine auf die Stimmlippen begrenzte Tumore bei denen ein Abstand von wenigen Millimetern genügt.

Größere Defekte nach chirurgischer Tumorsektion erfordern die funktionelle und ästhetische Rekonstruktion des verlorengegangenen Gewebes. Hierfür stehen je nach individuellen Bedürfnissen und vorhandenen strukturellen Ressourcen verschiedene primäre und sekundäre Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung. Bei den ortsfremden Gewebetransplantaten wird zwischen gestielten sowie freien mikrochirurgisch revascularisierten Lappenplastiken (*free flaps*) unterschieden.⁵⁴ Zur Rekonstruktion im Kopf-Hals-Bereich haben sich der freie Gewebettransfer von fasziokutanen (Radialis-Unterarm), myokutanen (Latissimus dorsi, anterolateraler Oberschenkel) und osteokutanen Transplantaten (Fibula, Crista iliaca, Scapula) etabliert.⁸⁶ Obwohl die Rekonstruktion durch freie Lappenplastiken mit langen Operationszeiten und Funktionseinschränkungen im Gewebeentnahmebereich verbunden ist, gilt sie heutzutage mit Erfolgsraten von 96% als Standardtherapie.⁸⁷ Derzeitige Forschungsschwerpunkte der rekonstruktiven Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich umfassen die virtuelle Operationsplanung, die Entwicklung von alloplastischen Transplantaten sowie Verfahren des *Tissue engineerings*.⁸⁸

Bei lokoregionärem Rezidiv von Kopf-Hals-Tumoren nach primärer Radio- oder Chemotherapie kann eine *salvage* Chirurgie („Rettungschirurgie“) durchgeführt werden. Trotz ihrer prinzipiell kurativen Intention ist sie allerdings nur mit geringen Fünf-Jahres-Überlebensraten bei hohen Komplikationsraten verbunden.⁸⁹

Bedingt durch die hohe Metastasierungstendenz von Kopf-Hals-Tumoren in die zervikalen Lymphknoten hat die operative Halslymphknotenausräumung oder Neck Dissection (ND) neben der Tumorsektion eine hohe prognostische Signifikanz. Bei klinischem Nachweis oder dem Verdacht auf einen Lymphknotenbefall, einem sogenannten N+ Hals, besteht die Indikation zu einer kurativen ND.⁵⁴ Eine elektive prophylaktische ND kann zur Aufdeckung okkulter Metastasen im Falle eines inapparenten Lymphknotenstatus, einem N0 Hals, vorgenommen werden. Die

Halslymphknoten lassen sich je nach anatomischer Region in Gruppen einordnen, die sich an den tumorspezifischen Metastasierungsmustern orientieren.⁹⁰ Die am weitesten verbreitete Einteilung der *American Head and Neck Society* enthält sechs Kompartimente, wovon drei noch jeweils in Subgruppen gegliedert werden (s. Abb. 3). Bei Malignomen der Mundhöhle kommt es typischerweise zu Metastasen in den Leveln I-III, wohingegen Tumore des Pharynx und Larynx überwiegend die Lymphknotengruppen II, III und IV betreffen.⁸³



- Level I: submentale/ submandibuläre Gruppe
- Level II: kraniojuguläre Gruppe
- Level III: mittlere juguläre Gruppe
- Level IV: kaudojuguläre Gruppe
- Level V: posteriores Halsdreieck
- Level VI: anteriore Gruppe (prä- und paratracheal, präkrikoidal, perithyreoidal)

Abb. 3: Lymphknotenlevelleinteilung nach der American Head and Neck Society

Dargestellt sind die Kompartimente der zervikalen Lymphknoten aus der revidierten Einteilung der American Head and Neck Society (2008).⁹⁰

Eine ND findet meist zeitgleich zur Tumorresektion statt und kann sowohl uni- als auch bilateral durchgeführt werden. Seit Erstbeschreibung der radikalen Neck Dissection (RND) Anfang des letzten Jahrhunderts wurden zur Minimierung der Morbidität mehrere abgewandelte Variationen eingeführt. Hierbei wird nach Robbins grundsätzlich zwischen den kompletten ND und den selektiven ND unterschieden.⁹⁰ Zu den kompletten ND gehören die radikale, die modifizierte radikale und die extendierte radikale Form. Die radikale Neck Dissection beinhaltet die Resektion der Lymphknoten der Level I-V inklusive der Vena jugularis interna, des Nervus accessorius und des Musculus sternocleidomastoideus. Bei der modifizierten radikalen ND (MRND) erfolgt ebenfalls die Resektion der Level I-V unter Schonung einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen (meist Erhalt des Nervus accessorius). Alternativ hierzu besteht die selektive Neck Dissection (SND) in der Resektion von weniger als fünf Lymphknotenleveln abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Sie wird unterteilt in die

supraomohyoidale SND (Level I-III), die anterolaterale SND (Level II-IV) und die posterolaterale SND (Level II-V). Die RND hat heutzutage an Bedeutung verloren, da die MRND bei einem N+ Hals meist eine vergleichbare Tumorkontrolle erzielt.⁸³ Derzeit fehlen ausreichende prospektive Daten, um eine SND ohne adjuvante Behandlung bei klinischem Lymphknotenbefall zu empfehlen. Bei klinisch unauffälligem Lymphknotenbefund können entweder regelmäßige Verlaufskontrollen, eine prophylaktische Radiotherapie oder eine elektive SND durchgeführt werden. Wegweisend für die Therapieplanung sind unter anderem Tumorlokalisierung, Tumorgöße und Infiltrationstiefe. Das Risiko einer okkulten Metastasierung bei initialem N0 Hals wird mit mehr als 20% angegeben.⁹¹ In einer Metaanalyse zum Vergleich zwischen elektiver ND und Nachbeobachtung bei Patienten mit Karzinom der Mundhöhle und klinischem N0 Hals konnte ein Überlebensvorteil zugunsten der elektiven ND gezeigt werden.⁹² Die Leitlinien des Mundhöhlenkarzinoms sprechen deshalb auch in einer N0 Situation eine Empfehlung zur prophylaktischen ND aus.⁸³ Durch Sentinel-Node-Biopsie können laut einer prospektiven noch in der Auswertung befindlichen Studie zuverlässig mikroskopische Lymphknotenmetastasen detektiert werden.⁹³ Die Beurteilung des Wächterlymphknotens ermöglicht eine Risikostratifizierung der Patientengruppen und könnte in Zukunft einen klinischen N0 Befund verifizieren.

Es wird kontrovers diskutiert, welche Lymphknotenvariable den größten prognosebestimmenden Einfluss bei einer ND hat. In einer retrospektiven Kohortenstudie konnte ein signifikanter Einfluss der Anzahl der bei einer ND entnommenen Lymphknoten auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.⁹⁴ So wiesen Patienten mit <18 entfernten Lymphknoten ein 18% höheres Letalitätsrisiko auf als die Patientengruppe mit ≥18 entfernten Lymphknoten. Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten könnte somit als Qualitätsparameter einer ND dienen. In anderen Studien wird die Lymphknotenrate als Quotient aus der Anzahl der befallenen und der entnommenen Lymphknoten als signifikanter Prognosefaktor eingestuft.⁹⁵ Sie gibt demnach nicht nur Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium, sondern bewertet gleichzeitig auch die chirurgische und pathologische Qualität. In Meta-Analysen werden unterschiedliche *cut-off* Werte diskutiert, wobei eine höhere Lymphknotenrate generell mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist. Laut anderen Studien ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten die wichtigste prognostische Lymphknotenvariable und damit sogar der Lymphknotenrate und dem N-Stadium überlegen.⁹⁶

1.4.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie stellt eine weitere wichtige Säule im Behandlungskonzept der SCCHN dar. Sie bedient sich ionisierender Strahlung, die durch die Bildung von freien Radikalen im Zielgewebe zu Schädigungen der DNA führt. Dadurch kommt es zum Zelltod. Dies kann entweder primär zur Reduktion des Tumolvolumens, postoperativ zur Zerstörung verbliebener Tumorzellen (adjuvante Therapie) oder palliativ zur Linderung tumorbedingter Symptome genutzt werden.⁸³ Da es durch die Behandlung auch zur Zerstörung gesunden Gewebes kommt, ist innerhalb von zwei bis drei Wochen mit akuttoxischen und nach drei Monaten mit spättoxischen Nebenwirkungen zu rechnen. Hierzu zählen unter anderem Xerostomie, Dysgeusie, Mukositis sowie Osteoradionekrosen. Die Schäden sind dabei abhängig von der Einzeldosis, der Gesamtdosis und der Gesamtbehandlungsdauer. Die Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren kann je nach Tumorentität perkutan, durch Brachytherapie oder interstitielle und intrakavitäre Verfahren appliziert werden.⁵⁴ Die individuelle CT-basierte Planung ist dabei Grundvoraussetzung. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) ermöglicht die simultane Bestrahlung des Zielgewebes in unterschiedlichen Dosen, wodurch die Strahlenintensität im normalen Gewebe reduziert werden kann. In randomisierten Studien konnte die IRMT im Vergleich zur konventionellen dreidimensionalen Strahlentherapie signifikant weniger Nebenwirkungen (vor allem Xerostomie) bei gleicher lokoregionärer Tumorkontrolle erzielen.⁹⁷

Die primäre Radiotherapie ist in frühen Tumorstadien (T1-T2, N0) einer primären Resektion hinsichtlich Fünf-Jahres-Überleben gleichwertig und stellt eine realistische kurative Option dar.⁸³ Die Indikation wird unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, der zu erwartenden Nebenwirkungen und der Tumorentität getroffen. Bei der primären kurativen Radiotherapie wird meist eine konventionelle Fraktionierung mit einer Gesamtdosis von 70 Gy (fünfmal 1,8-2,0 Gy pro Woche) angewendet.⁸³ Abweichungen von diesem Schema stellen die Akzelerierung (Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit bei erhöhter Gesamtdosis) und die Hyperfraktionierung (gesteigerte Gesamtdosis bei Verringerung der Einzeldosis und gleicher Behandlungsdauer) dar.⁹⁸ Sie werden vorwiegend bei lokal-fortgeschrittenen Tumorstadien (T3-T4, N+) angewendet. In randomisierten Studien konnte für lokal-fortgeschrittene SCCHN durch hyperfraktionierte Strahlentherapie (zweimal 1,2 Gy pro Tag bis 81 Gy) eine signifikante Senkung der Rezidivraten und ein verbessertes

Gesamtüberleben im Vergleich zum konventionellen Schema gezeigt werden.⁹⁸ Gleichzeitig waren jedoch erhöhte Akuttoxizitäten zu verzeichnen.⁹⁹ Derzeit sind prospektive randomisierte Studien zur deeskalativen *low-dose* Radiotherapie bei lokal-fortgeschrittenen p16^{INK4a}-positiven Oropharynx Tumoren in der Durchführung.

Für lokal-fortgeschrittene, resezierte Kopf-Hals-Tumore kann je nach individuellem Rezidivrisiko eine adjuvante Radiotherapie indiziert sein. Mit einem hohen Rezidivrisiko nach Resektion assoziiert sind R1- und R2-Resektionen, extrakapsuläres Wachstum der Lymphknoten sowie Perineuralscheiden- und Lymphangiainvasion.¹⁰⁰ Der Beginn der adjuvanten Radiotherapie sollte spätestens sechs Wochen nach Resektion liegen und bis 13 Wochen postoperativ abgeschlossen sein, um Rezidive zu vermeiden.¹⁰¹ In der postoperativen Situation werden Gesamtdosen von 60-66 Gy in konventionell fraktioniertem Schema empfohlen.⁵⁴ Für Hochrisiko-Patienten mit positiven Schnitträndern und extrakapsulärem Wachstum zeigte sich in randomisierten Studien eine adjuvante Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich des Rezidivrisikos überlegen.¹⁰²

1.4.3 Systemische Therapien

Systemische Therapien finden vor allem bei lokal-fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren Anwendung. SCCHN sind grundsätzlich hochgradig chemotherapiesensible Malignome.⁵⁴ Während eine Induktionstherapie nur einen geringen Nutzen erzielt, so belegen zahlreiche Studien die Wirksamkeit der primären kombinierten Radiochemotherapie in der Therapie von lokal-fortgeschrittenen Karzinomen.¹⁰³ In der MACH-NC-Metaanalyse stellte sich nach fünf Jahren ein absoluter Überlebensvorteil von 4,5% durch simultane Radiochemotherapie im Vergleich zu alleiniger lokoregionärer Therapie dar.¹⁰⁴ Dieser Effekt war für alle Tumorentitäten vorhanden. Durch den simultanen Einsatz aus Radio- und Chemotherapie wird die Reparatur der durch die Radiotherapie verursachten DNA-Schäden inhibiert und Zellen in strahlenresistenten Zellzyklusphasen abgetötet. In der Radiochemotherapie haben sich sowohl der mono- als auch der polychemotherapeutische Ansatz bewährt. Zu den meistverwendeten Substanzen zählen Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin), 5-Fluorouracil, Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Mitomycin C.⁵⁴

Neben dem Einsatz der Radiochemotherapie untersuchen aktuelle Studien verschiedene Antikörper, die den EGFR-Signalweg an unterschiedlichen Stellen unterbrechen. So kann

der Rezeptor selbst blockiert werden (Cetuximab, Panitumumab) oder die Signalkaskade durch Kinaseinhibitoren (Afatinib, Erlotinib) unterbrochen werden.¹⁰⁵ Bisher liegt jedoch lediglich eine Zulassung für den monoklonalen Antikörper Cetuximab vor. Er richtet sich gegen den EGF-Rezeptor, der in den meisten Kopf-Hals-Tumoren überexprimiert wird. Seine Wirksamkeit bei platinrefraktären Tumoren konnte in mehreren Phase-II-Studien gezeigt werden.¹⁰⁶ Der kombinierte Einsatz von Cetuximab und Radiotherapie kann bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bestehender Kontraindikation zur Radiochemotherapie diskutiert werden.¹⁰⁵ In randomisierten Phase-II-Studien zeigte sich ein vergleichbares Ansprechen und Gesamtüberleben bei einem höheren Nebenwirkungsprofil im Therapiearm mit Cetuximab.¹⁰⁷

In einem palliativen Konzept bei primär metastasierten Patienten oder Rezidiv kommt die alleinige Chemotherapie oder die kombinierte Antikörper-Chemotherapie in Betracht.⁵⁴ Für Patienten mit ausreichendem Allgemeinzustand empfiehlt sich die Kombination aus Cisplatin (Carboplatin), 5-Fluorouracil und Cetuximab. In der Phase-III-Studie EXTREME konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich krankheitsfreiem und Gesamtüberleben (10,1 versus 7,4 Monate) für die kombinierte Antikörper-Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie gezeigt werden.¹⁰⁸ Derzeit wird die Wertigkeit des p16^{INK4a}-Status als prognostischer Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit EGFR-Signalweg-Inhibitoren kontrovers diskutiert. Die Phase-III-Studie SPECTRUM postulierte demnach, dass der kombinierte Einsatz von Chemotherapie und Panitumumab nur für p16^{INK4a} negative Patienten einen Überlebensvorteil erbrachte.¹⁰⁹

Ein weiterer neuer Therapieansatz liegt in der Behandlung mit Immun-Checkpoint-Modulatoren.¹¹⁰ Hierzu zählen Substanzen, die Immun-Checkpoints wie PD-1 und CTLA-4 blockieren. Dadurch können dysfunktionale T-Zellen reaktiviert und eine antitumorale Immunantwort ermöglicht werden. Der PD-1-Antikörper Nivolumab ist seit 2017 als Monotherapie zur Behandlung platinrefraktärer rezidivierender oder metastasierter Kopf-Hals-Tumore zugelassen. Grundlage dafür war eine Studie, in der durch den Einsatz von Nivolumab ein signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zur Monochemotherapie beziehungsweise Cetuximab (7,5 versus 5,1 Monate) erzielt werden konnte.¹¹¹ Das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzen umfasst vor allem autoimmunitäre Endokrinopathien.¹¹⁰

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Untersuchung eines Patientenkollektivs mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts, die im Zeitraum vom 01.01.2012 – 31.12.2016 an der Charité Universitätsmedizin Berlin diagnostiziert und behandelt wurden. Bei der Auswertung der Daten lag der Fokus darauf, die epidemiologischen und prognosebestimmenden Elemente des Patientenkollektivs mit den Daten aus anderen Kliniken sowie mit der internationalen Literatur zu vergleichen. Zum Beispiel wurde ein saisonal gehäuftes Auftreten von Karzinomen durch Akslen et al. für Schilddrüsenkarzinome beschrieben.⁴¹ Subjektiv wurde auch für das zu untersuchende Patientenkollektiv im Verlauf der letzten Jahre ein saisonaler Peak der Inzidenz der Kopf-Hals-Tumore verzeichnet, den es zu analysieren galt. Es ergaben sich somit folgende Fragestellungen:

1. Welche Risiko- und Umweltfaktoren ließen sich bei der Entstehung der Tumore im Patientenkollektiv beobachten?
2. Bestand eine saisonale Variation bezüglich der Inzidenz der Plattenepithelkarzinome bei diesen Patienten?
3. Wie gestaltete sich die Verteilung der Patienten hinsichtlich Tumorlokalisierung, TNM-Klassifikation und Histomorphologie der Tumoren?
4. Wie gestaltete sich das onkologische Outcome der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung, der Tumorstadien, der angewandten Therapiemodalität und der Risikofaktoren?
5. Welche Lymphknotenvariable hatte bei einer chirurgischen Therapie den besten prognosebestimmenden Wert?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Stattgabe des Ethikantrags mit der Nummer EA4/201/17 erfolgte die erste Sichtung der Patientendaten. Das Patientenkollektiv umfasste dabei zunächst alle Patienten mit Malignomen im Kopf- und Halsbereich, die in den Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin seit 1980 behandelt wurden. Die Datenerfassung erfolgte durch das klinische Krebsregister des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC). Das CCCC ist für die fristgerechte Meldung aller Tumorpatienten der Charité Universitätsmedizin Berlin an das klinische Krebsregister Brandenburg-Berlin verantwortlich und verfügt somit über umfangreiche Datensätze aller betreuten Personen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen, wurde der Zeitraum für diese Studie auf den 01.01.2012 - 31.12.2016 beschränkt und folgende Ein- und Ausschlusskriterien angewendet.

Einschlusskriterien:

- Primäres, histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches
- Diagnostik und Therapie an der Charité Universitätsmedizin Berlin

Ausschlusskriterien:

- Vorbehandlung
- Melanome, Basalzellkarzinome, Sarkome und Knochentumore des Kopf- und Halsbereichs
- Plattenepithelkarzinome der Nase und Nasennebenhöhle
- Rezidivtumore
- Carcinoma in situ (Tis)
- schwere, relevante Begleiterkrankungen

Insgesamt reduzierte sich das Gesamtpatientenkollektiv durch die Anwendung dieser Kriterien von 8057 auf 2333 Patienten (s. Tab. 5).

Tab. 5: Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs von 1980-2017

Gesamtzahl des Patientenkollektivs	8057
Nicht erfüllter Zeitraum	5634
Erfüllte Ausschlusskriterien	90
Eingeschlossene Patienten	2333

3.1.2 Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte durch das klinische Krebsregister. Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten anonymisiert und einer eindeutigen Patientenidentifizierung zugeordnet. Die Erfassung des täglichen Alkohol- und Tabakkonsums erwies sich als schwierig, da diese sensiblen Angaben oftmals nicht realitätsgetreu angegeben werden. Für den Alkoholgebrauch konnte lediglich die Diagnose „Alkoholabhängigkeit“ in den Begleiterkrankungen als Aussage über die Alkoholanamnese dienen. Angaben über den Zahnstatus der Patienten wurden ebenfalls aus der Nebendiagnose „Krankheit der Zähne und des Zahnhalteapparates“ abgeleitet. Die Nikotinanamnese wurde in Pack years (PY) angegeben, wofür die Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen mit den Raucherjahren multipliziert wird. Einige Variablen waren nicht für alle Patienten vollständig zu erheben, da zum Beispiel die Bestimmung des HPV-Status mittels PCR als kostspieliges Verfahren nur für bestimmte Subgruppen des Patientenkollektivs durchgeführt wurde.

Im Krebsregister wird grob differenziert abgefragt, welche Therapiemodalität angewendet wurde. Hierbei waren die Kategorien Operation, Radiotherapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie möglich. Das genaue Operationsverfahren beziehungsweise die applizierten Strahlungsdosen und Chemotherapeutika wurden nicht vermerkt.

Zur Auswertung der Patientendaten wurden folgende Variablen erhoben:

- Geburtsdatum, Geschlecht
- Diagnose nach ICD-10
- Datum der Erstdiagnose
- Meldekreis
- Tumorhistologie
- Grading
- Tumorlokalisierung
- TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC
- Lymphknotenstatus

- Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten
- Nikotinanamnese
- HPV- und p16^{INK4a}-Status
- Begleit- und Vorerkrankungen
- Therapiemodalität und -datum
- R-Klassifikation
- Nachbeobachtungszeitraum

Da sich die TNM-Klassifikation der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich im eingeschlossenen Zeitraum nicht verändert hat, sind die Zuteilungen zu den jeweiligen Stadien in dieser Arbeit vergleichbar. Die in dieser Analyse verwendete TNM-Klassifikation bezieht sich auf die 7. Auflage, da die aktuelle 8. Auflage erst seit Dezember 2016 in Kraft getreten ist.¹¹² Die Untergruppen der Lymphknotenstadien (zum Beispiel N2a, N2b, N2c) wurden zur besseren Übersicht zusammengefasst. Bei einer chirurgischen Therapie wurde die pTNM-Klassifikation verwendet und bei einem konservativen Ansatz die cTNM-Einteilung.

3.2 Statistische Methoden und Auswertungen

Die vom Krebsregister erfassten Krankheitsdaten wurden zur weiteren Verarbeitung in einer Excel-Tabelle archiviert und mithilfe des Statistikprogramms IBM Statistics SPSS 25 analysiert. Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet, wobei absolute und relative Häufigkeiten, Mediane und Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) berechnet wurden. Für den Vergleich von Gruppen (zum Beispiel unterschiedliche Tumorlokalisationen) wurden Kreuztabellen verwendet. Der Chi-Quadrat-Test fand Anwendung im Vergleich von Häufigkeiten von nominalskalierten Variablen.

Im Falle fehlender Daten für einen Patienten (zum Beispiel N-Stadium) wurde in der statistischen Auswertung zunächst der Anteil unbekannter Werte angegeben. Für die anschließende Darstellung der prozentualen Verteilung im Gesamtkollektiv wurden nur die bekannten Werte eingeschlossen und dementsprechend die abweichenden Fallzahlen angegeben. Falls nicht anders angegeben beziehen sich die statistischen Auswertungen auf das Gesamtkollektiv.

Zur Visualisierung der geographischen Verteilung des Patientenkollektivs innerhalb Berlins diente das Programm Adobe Photoshop. Hierfür wurden die angegebenen Meldekreise den jeweiligen Berliner Bezirken zugeordnet und farblich codiert dargestellt.

Da nur vereinzelt Patienten außerhalb Berlins gemeldet waren, wurde auf eine über die Stadtgrenzen hinausgehende Darstellung verzichtet. Für die Analyse der saisonalen Variation der Inzidenz wurde für jeden Patienten der Monat der histologischen Erstdiagnose verwendet.

Die Lymphknotenrate (LNR) wurde durch den Quotienten aus der Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Anzahl der entnommenen Lymphknoten multipliziert mit 100 berechnet. Die Einteilung in die unterschiedlichen Gruppen erfolgte nach Durchsicht der bestehenden Literatur.⁹⁵

Die univariaten Überlebenszeitanalysen wurden durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.¹¹³ Für deren Erstellung wird für jeden Patienten der Zeitraum bis zum Eintreten eines festgelegten Endpunktes berechnet. Hierdurch wird die Tatsache berücksichtigt, dass zum Analysezeitpunkt nicht für jeden Patienten das Endereignis eingetreten ist und einige Patienten während der Nachsorge aus der Studie austreten. Als Endpunkt für das Gesamtüberleben wurde der Tod der einzelnen Individuen und für das krankheitsfreie Überleben das Auftreten eines Rezidivs betrachtet. Im Gesamtkollektiv variierten die Nachbeobachtungszeiträume zwischen 8 und 68 Monaten, sodass sich in den Kurven eine hohe Zahl von zensierten Fällen befand. Aus diesem Grund war teilweise kein medianes Überleben ermittelbar, da für den beobachteten Zeitraum noch nicht die Hälfte der Patienten verstorben war.

Für die Berechnung der Überlebenskurven wurde der Gesamtüberlebenszeitraum verwendet, der alle tumorabhängigen und tumorunabhängigen Sterbefälle berücksichtigt. Das tumorspezifische Überleben, welches nur die tumorbedingten Todesfälle einschließt, ging aus den Daten des Registers nicht hervor. Für das krankheitsfreie Überleben wurde der Zeitraum zwischen dem Tag der Tumorfreiheit (zum Beispiel R0-Resektion) und dem Auftreten eines Rezidivs (lokal, lokoregionär oder metachrone Metastasierung) berechnet. Mittels Log-Rank-Test wurde auf signifikante Unterschiede in den Überlebensraten in Abhängigkeit der untersuchten Variablen getestet.

Zur Evaluierung des gleichzeitigen Einflusses prognostischer Parameter wurden Cox-Regressions-Modelle verwendet.¹¹⁴ Durch Cox-Regressions-Modelle werden Vorhersagemodelle auf Grundlage der bereits vorliegenden Daten erstellt. Die erzeugte Überlebensfunktion gibt dabei Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit mit der das zu untersuchende Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintreten wird. Zur Berechnung

werden simultan mehrere Kovariaten, die kategorial oder intervallskaliert sein können, verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die operativ versorgten Patienten in das Modell eingeschlossen, um die verschiedenen Lymphknotenvariablen untersuchen zu können. Hierbei wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht alle in der univariaten Analyse als signifikant identifizierte Variablen in die Modelle eingeschlossen. Zur Schätzung des Einflusses der Variablen auf die Überlebenszeit wurden Hazard Ratios berechnet. Die statistische Signifikanz wurde durch p-Werte angegeben, bei denen eine statistische Signifikanz bei einem $p < 0,05$ angenommen wurde. Für die Überlebenszeitanalysen wurde das Konfidenzintervall (KI) auf 95% festgelegt und punktweise in den jeweiligen Berechnungen angegeben.

Da es sich um retrospektiv erfasste Patientendaten handelt, erfolgte die statistische Auswertung explorativ. Die Ergebnisse geben demnach nur einen Trend wieder und sind somit nicht als Kausalität für die jeweiligen Zusammenhänge anzusehen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Soziodemographische Faktoren des Patientenguts

Das eingeschlossene Patientenkollektiv für den Zeitraum von 2012 – 2016 umfasste 2333 Patienten und setzte sich aus 1734 Männern (74%) und 599 Frauen (26%) zusammen. In Abbildung 4 dargestellt sind die in etwa konstant bleibenden Fallzahlen pro Jahr und der in etwa konstant bleibende Frauenanteil.

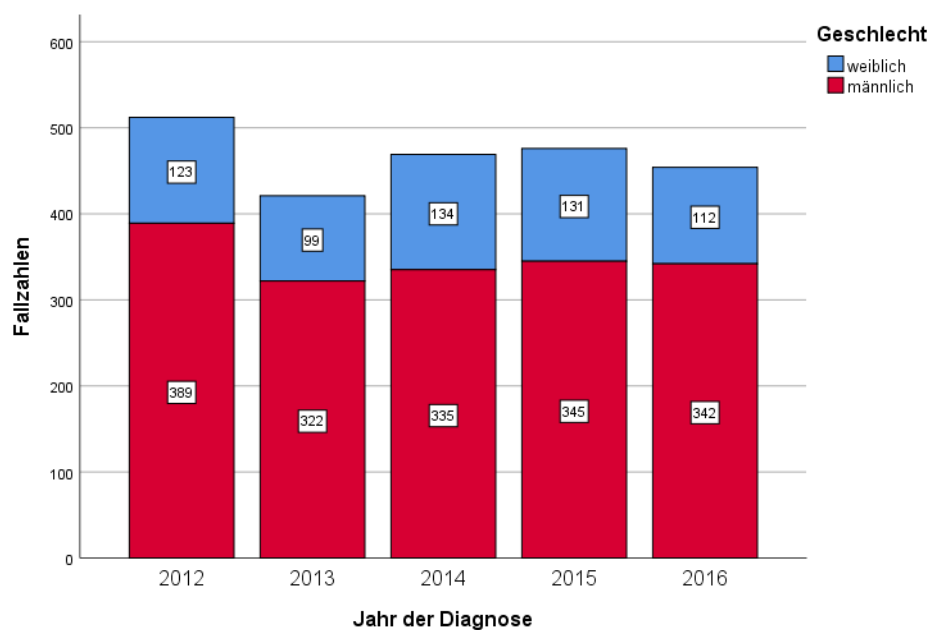


Abb. 4: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs über die Zeit

Der Mittelwert der Gesamaltersverteilung lag bei 62,8 Jahren (SD=11,2 +/-), wobei der jüngste Patient 14 und der älteste Patient 96 Jahre alt waren. Der Erkrankungsbeginn lag für Männer im Median bei 62 und für Frauen bei 65 Jahren. Die Unterschiede in der Altersverteilung je nach Geschlecht sind in Abbildung 5 dargestellt.

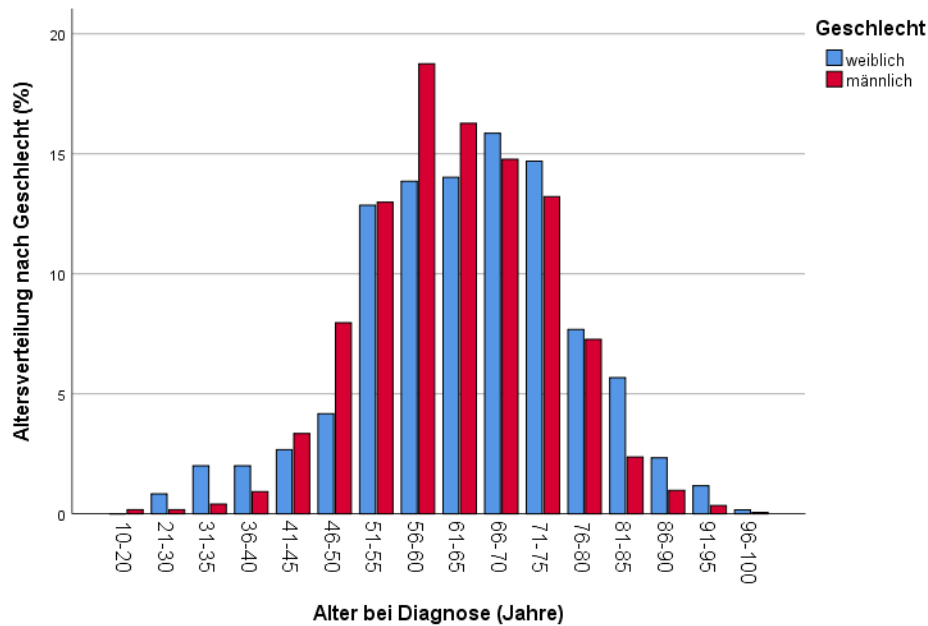


Abb. 5: Altersverteilung nach Geschlecht bei Diagnose

Das mediane Diagnosealter war nicht nur geschlechts- sondern auch lokalisationspezifisch. So konstatierte man den frühesten Erkrankungsbeginn für Nasopharynx- (s. Tab. 6) und den spätesten für Hypopharynxkarzinome.

Tab. 6: Tumorspezifisches Diagnosealter nach Geschlecht

Lokalisation	Geschlecht	
	weiblich (Diagnosealter Median)	männlich (Diagnosealter Median)
Mundhöhle	66	61
Nasopharynx	57	60
Oropharynx	64	61
Hypopharynx	64	65
Larynx	62	64
Gesamt	65	62

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede gestalteten sich groß bei Karzinomen der Mundhöhle und kleiner bei Larynxkarzinomen.

4.1.2 Tumormerkmale

4.1.2.1 Tumorlokalisation

Der größte Anteil der Tumorentitäten des Gesamtkollektivs entfiel auf Karzinome der Mundhöhle (38,1%) und des Oropharynx (33,3%) (s. Abb. 6). Nasopharynxkarzinome stellten hingegen nur einen sehr kleinen Anteil (2,4%) dar.

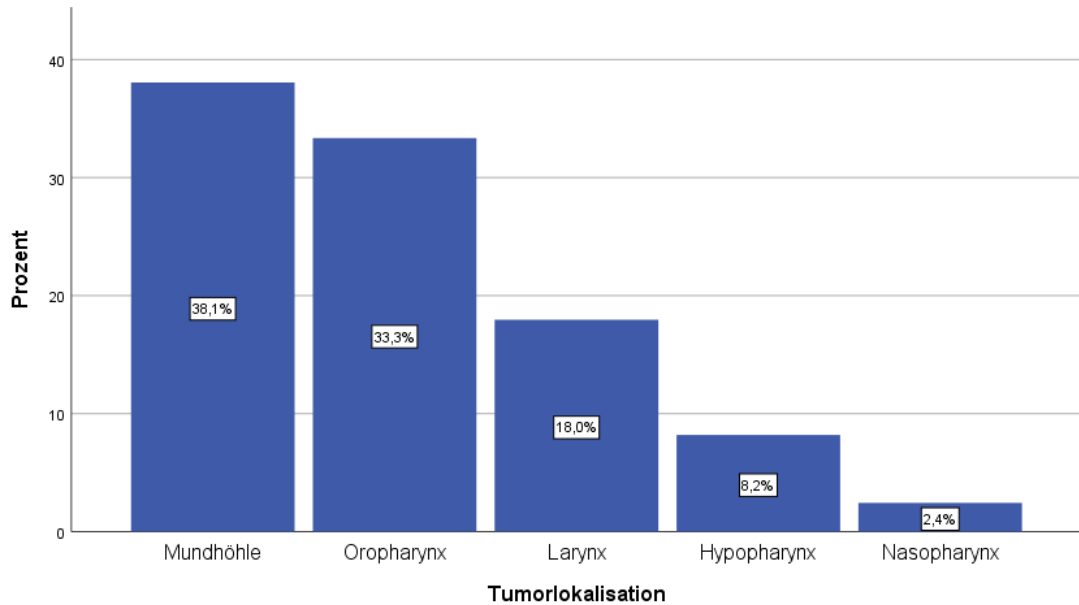


Abb. 6: Tumorlokalisation der Karzinome (n=2333)

Im Patientenkollektiv bestanden unterschiedliche Lokalisierungspräferenzen je nach Geschlecht (s. Abb. 7). Während in etwa die Hälfte der Frauen an einem Karzinom der Mundhöhle erkrankten, so war dies nur für ein Drittel der Männer der Fall. Die Verteilung für Pharynxkarzinome war vergleichbar, wohingegen prozentual mehr Männer als Frauen an Larynxkarzinomen litten.

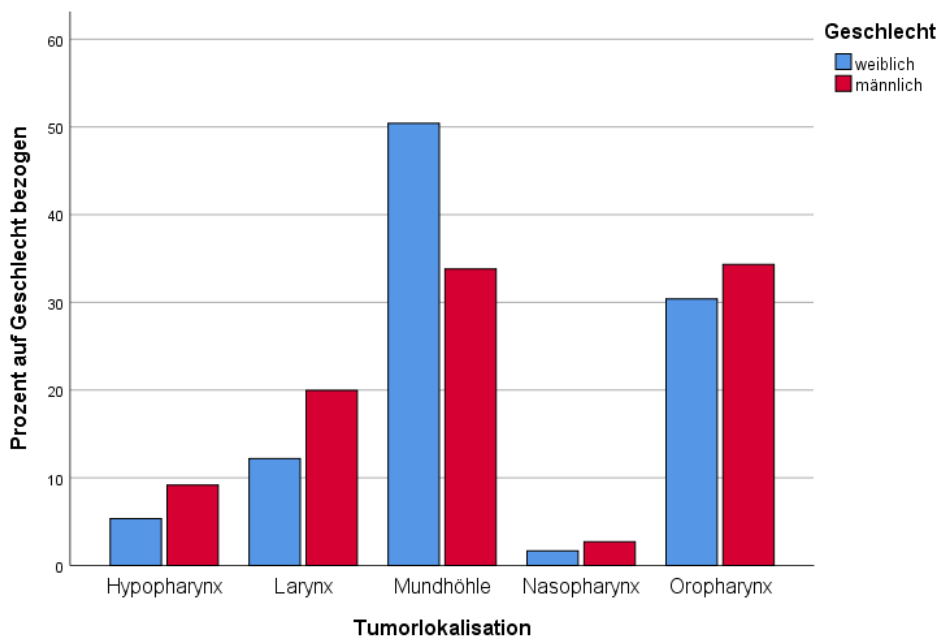


Abb. 7: Tumorlokalisation nach Geschlecht (n=2333)

4.1.2.2 Histomorphologie

Die Tumorentitäten des Gesamtkollektivs entsprachen zu 96,7% typischen verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen (s. Tab. 7). Der restliche Anteil entfiel auf Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms wie das verruköse, das lymphoepitheliale und das basaloide Karzinom.

Tab. 7: Histologische Verteilung der Tumorentitäten

Histologie	n	Prozent
Plattenepithelkarzinom	2256	96,7
verruköses Karzinom	27	1,2
lymphoepitheliales Karzinom	19	0,8
basaloides Karzinom	23	1,0
Spindelzellkarzinom	2	0,1
adenoides Karzinom	3	0,1
Gesamt	2333	100,0

Die histomorphologische Malignitätserfassung zeigte für etwa zwei Drittel der Tumore ein mäßig differenziertes Gewebe (Grad 2) mit spärlichen Interzellularbrücken (s. Abb. 8). Histologische Ähnlichkeit zu regulär ausdifferenzierter Plattenepithelschleimhaut (Grad 1) wiesen 7,3% der Tumore auf. Hochgradige Kernpleomorphien und eine hohe mitotische Aktivität (Grad 3 und 4) waren für 27,3% der Tumore charakteristisch.

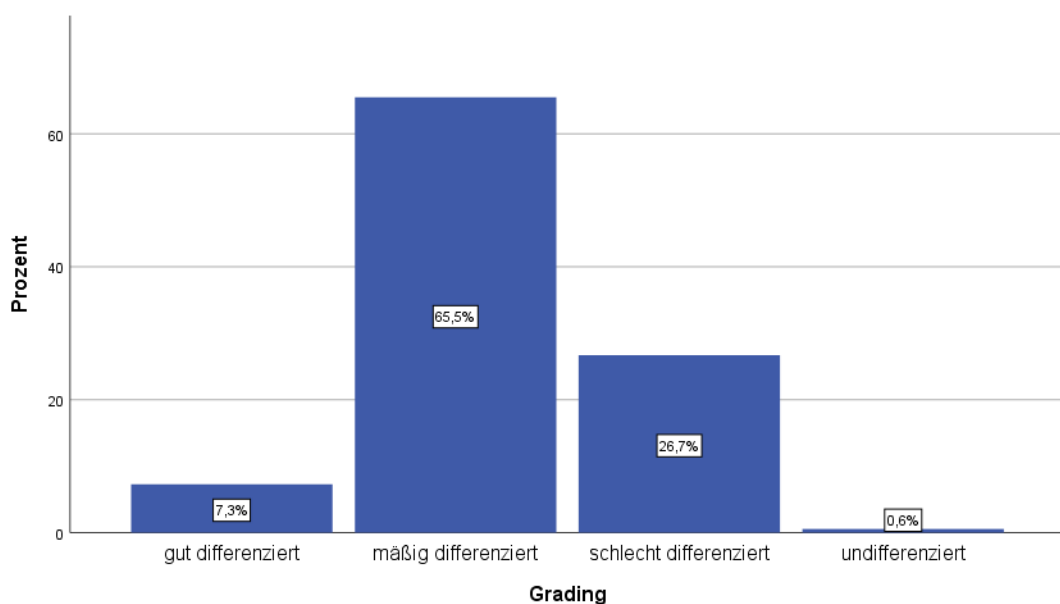


Abb. 8: Differenzierungsgrad der Tumorentitäten (n=1993)

4.1.2.3 TNM-Klassifikation

Die T-Stadien im Gesamtkollektiv waren wie folgt verteilt: T1 13,7%, T2 19,0%, T3 17,3%, T4 23,1%, TX 26,9%. Unter Ausschluss des unbekanntes Anteils TX ergab sich die in Abbildung 9 aufgeführte Verteilung der Primärtumorgößen. Hierbei wird das Überwiegen der fortgeschrittenen Stadien T3 (23,6%, n=403) und T4 (31,7%, n=540) deutlich.

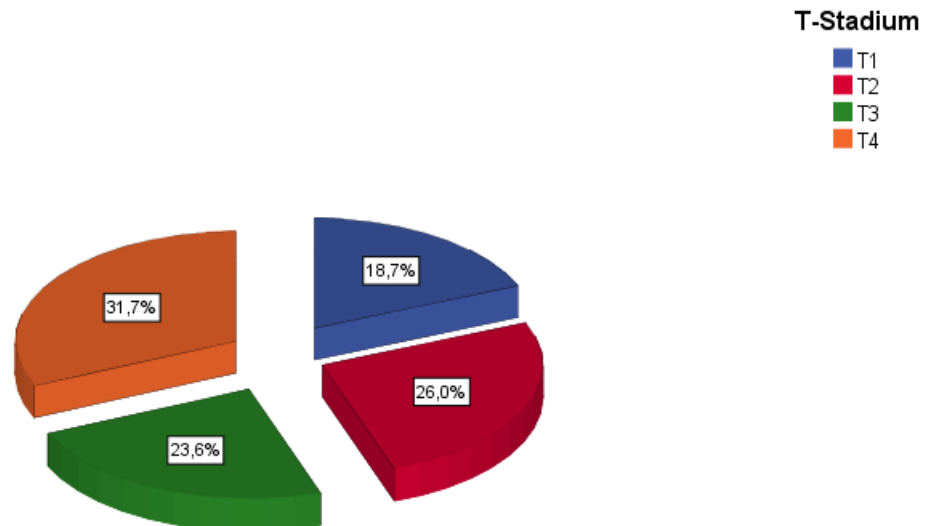


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der T-Stadien (n=1706)

In Tabelle 8 ersichtlich ist die Verteilung der T-Stadien in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. Die Hypopharynxkarzinome befanden sich in fast 40% bei Erstdiagnose schon in der T4-Kategorie. Larynxkarzinome hingegen zeigten sich in fast einem Drittel der Fälle noch im kleinsten T-Stadium.

Tab. 8: Verteilung der T-Stadien nach Tumorlokalisation

Lokalisation	T-Stadium					
	n	T1%	T2%	T3%	T4%	TX%
Mundhöhle	616	19,0	27,4	12,0	31,7	9,9
Nasopharynx	54	18,5	16,7	29,6	27,8	7,4
Oropharynx	627	12,4	25,7	27,6	31,4	2,9
Hypopharynx	168	6,0	21,4	29,8	39,3	3,6
Larynx	336	31,0	20,5	26,8	19,9	1,8

Die Verteilung auf die verschiedenen Lymphknotenstadien zeigte sich wie folgt: N0 25,6%, N1 6,5%, N2 34,6%, N3 3,1%, NX 30,6%. Unter Ausschluss des unbekanntes Anteils NX fiel auf, dass nur für etwa ein Drittel der Patienten bei Erstdiagnose noch kein Befall der regionären Lymphknoten vorlag (s. Abb. 10). Die Hälfte der Patienten befanden sich demnach bereits im Stadium N2. Mit steigender Primärtumorgöße, erhöhte sich die

Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls. Während sich im T1-Stadium noch 66% im N0-Stadium befanden, so war dies für T4-Tumore nur noch in 18% der Fall.

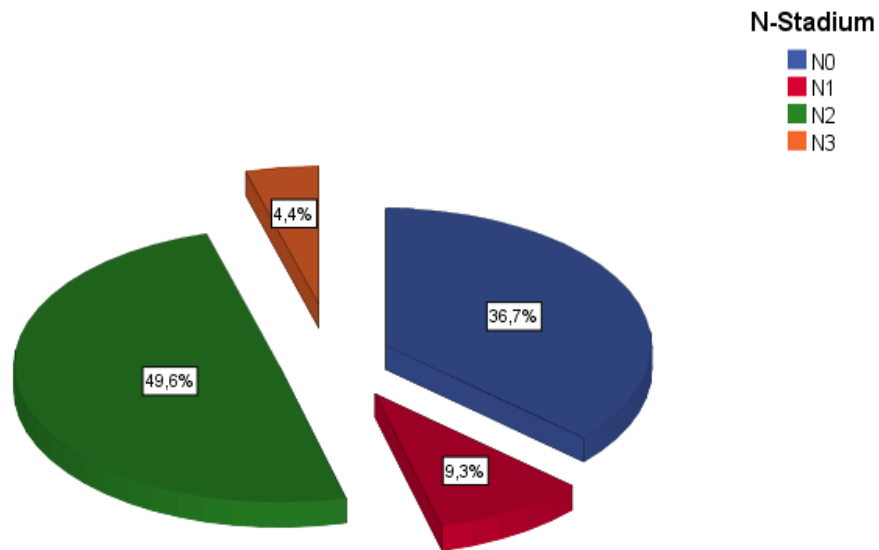


Abb. 10: Prozentuale Verteilung der N-Stadien (n=1628)

Die Verteilung der Rate an Fernmetastasen bei Diagnosestellung im Gesamtkollektiv stellte sich wie folgt dar: M0 70,5%, M1 3,8%, MX 25,8%. Nach Ausschluss der unbekanntem Fälle MX zeigten sich für 94,9% der Erkrankten keine Metastasen bei Erstdiagnose (s. Abb. 11).

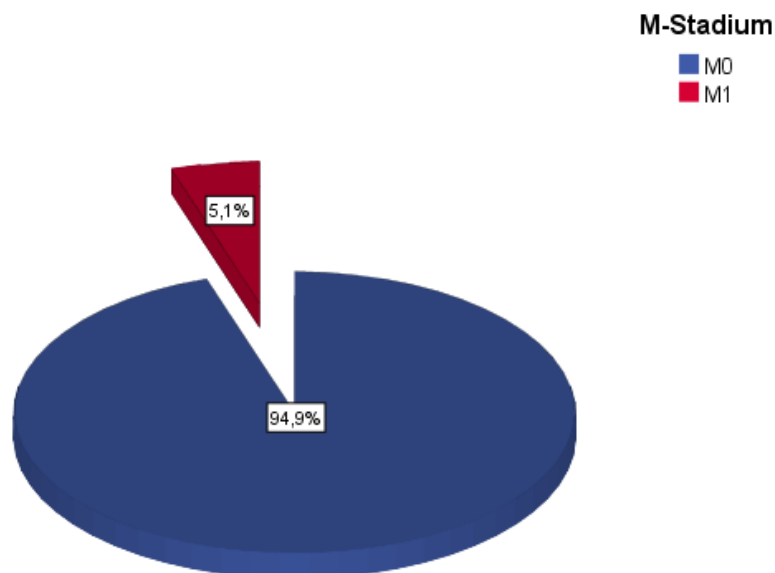


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der M-Stadien (n=1732)

Der Befall von Lymphknoten und die Rate der Fernmetastasierung differierten ebenfalls in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (s. Tab. 9). Die Pharynxkarzinome zeigten hierbei mit mehr als zwei Dritteln einen hohen Befall regionärer Lymphknoten,

wobei dies bei Mundhöhlen- und Larynxtumoren nur in weniger als 30% der Fall war. Primäre Fernmetastasen waren im Patientenkollektiv ebenfalls eher mit Pharynxkarzinomen assoziiert.

Tab. 9: Verteilung der N- und M-Stadien nach Lokalisation

Lokalisation	N-Stadium			M-Stadium		
	N0%	N+%	NX%	M0%	M1%	MX%
Mundhöhle	27	29	43	63	2	35
Nasopharynx	16	72	12	86	7	7
Oropharynx	14	63	22	73	5	22
Hypopharynx	14	66	19	79	7	14
Larynx	50	26	24	76	3	21

4.1.2.4 Stadieneinteilung

Unter Ausschluss der Fälle in denen keine Ermittlung des Tumorstadiums möglich war (n=609) bildeten die niedrigen UICC-Stadien I und II zusammen etwa ein Viertel des Gesamtkollektivs. Mehr als zwei Drittel der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung bereits im zusammengefassten Tumorstadium IV (s. Abb. 12).

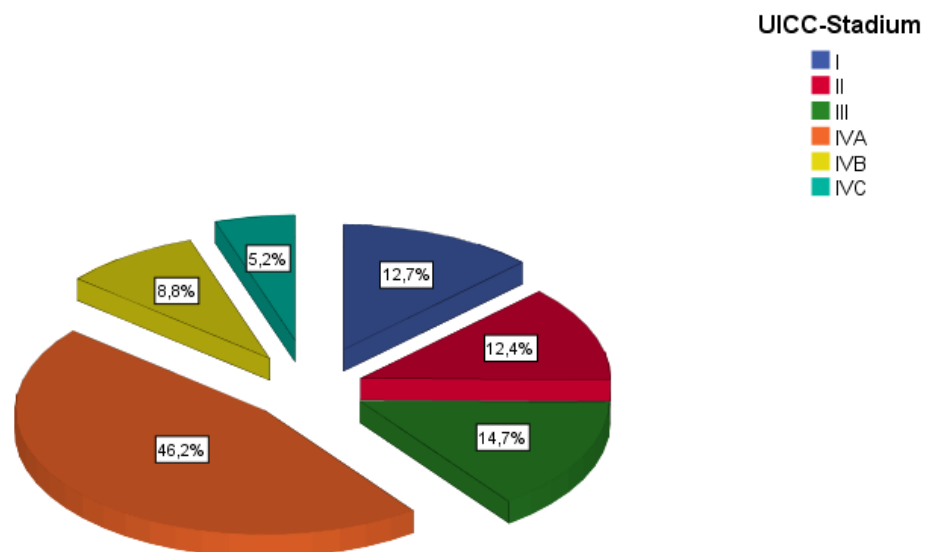


Abb. 12: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien (n=1724)

Im Vergleich zwischen den durch klinische Untersuchungen erhobenen UICC-Stadien und den jeweiligen postoperativen, histopathologischen Äquivalenten zeigten sich insbesondere für die Stadien II und III Abweichungen (s. Tab. 10). So wurde zwar in der Mehrzahl der Fälle die klinische Einschätzung postoperativ bestätigt, allerdings wurden auch in etwa gleich viele Patienten einem pathologisch niedrigeren oder fortgeschrittenerem Stadium hinzugerechnet.

Tab. 10: Vergleich der klinischen und pathologischen UICC-Stadien

klinisches UICC-Stadium	pathologisches UICC-Stadium					
	I	II	III	IVA	IVB	IVC
I	127	17	16	3	1	0
II	36	50	24	20	0	0
III	10	19	32	27	0	0
IVA	9	10	33	124	3	1
IVB	0	0	0	5	0	0
IVC	1	0	2	8	0	6

4.1.2.5 Fernmetastasen

Im Gesamtkollektiv lagen prätherapeutisch bei 88 Patienten Fernmetastasen vor. Hierbei entfielen mehr als die Hälfte auf pulmonale Metastasen (n=49), zu jeweils in etwa 10 % auf ossäre Metastasen (n=9), extrazervikale Lymphknoten (n=8) und Lebermetastasen (n=7) (s. Abb. 13). Nach erfolgter Therapie zeigten sich während des Nachbeobachtungszeitraums (zwischen 8 und 68 Monate) bei 84 Patienten aus dem Gesamtkollektiv (n=2333) Fernmetastasen. Diese zeigten ähnliche Lokalisationstendenzen wie die prätherapeutischen Fernmetastasen (s. Abb. 14). So entstanden die Fernmetastasen nach Therapieabschluss hauptsächlich in den extrazervikalen Lymphknoten (n=25), der Lunge (n=23) und der Leber (n=8).

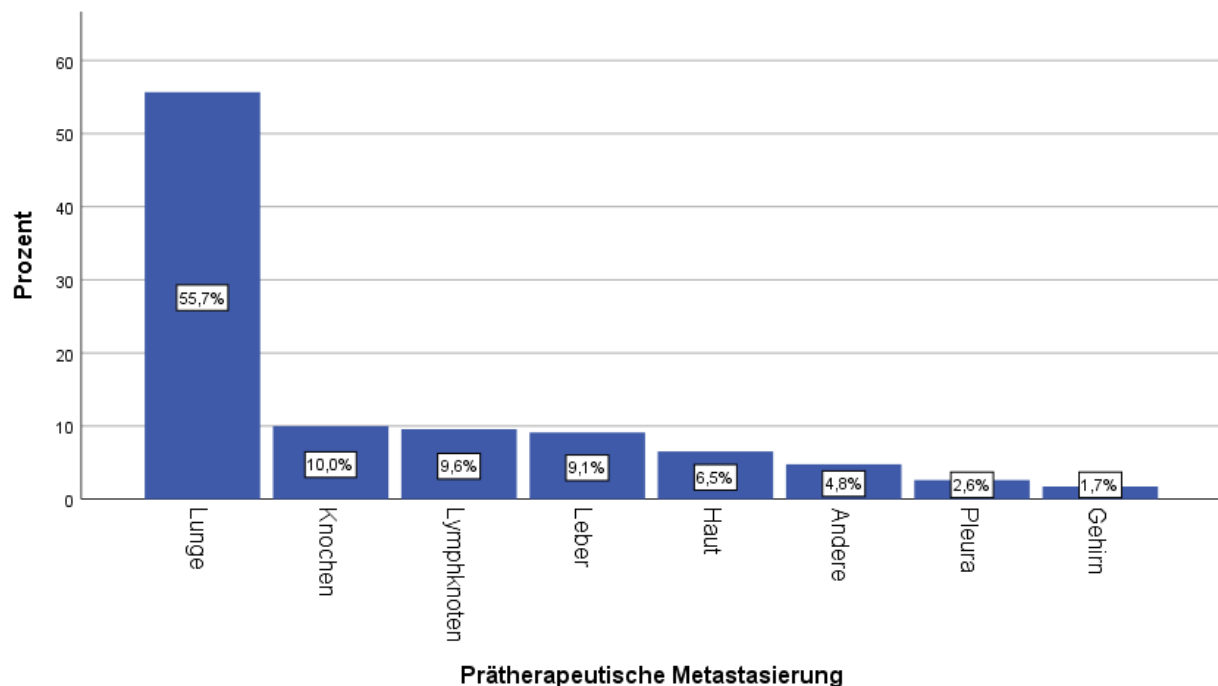


Abb. 13: Häufigkeit und Lokalisation der Fernmetastasierung der Tumore bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv (n=88)

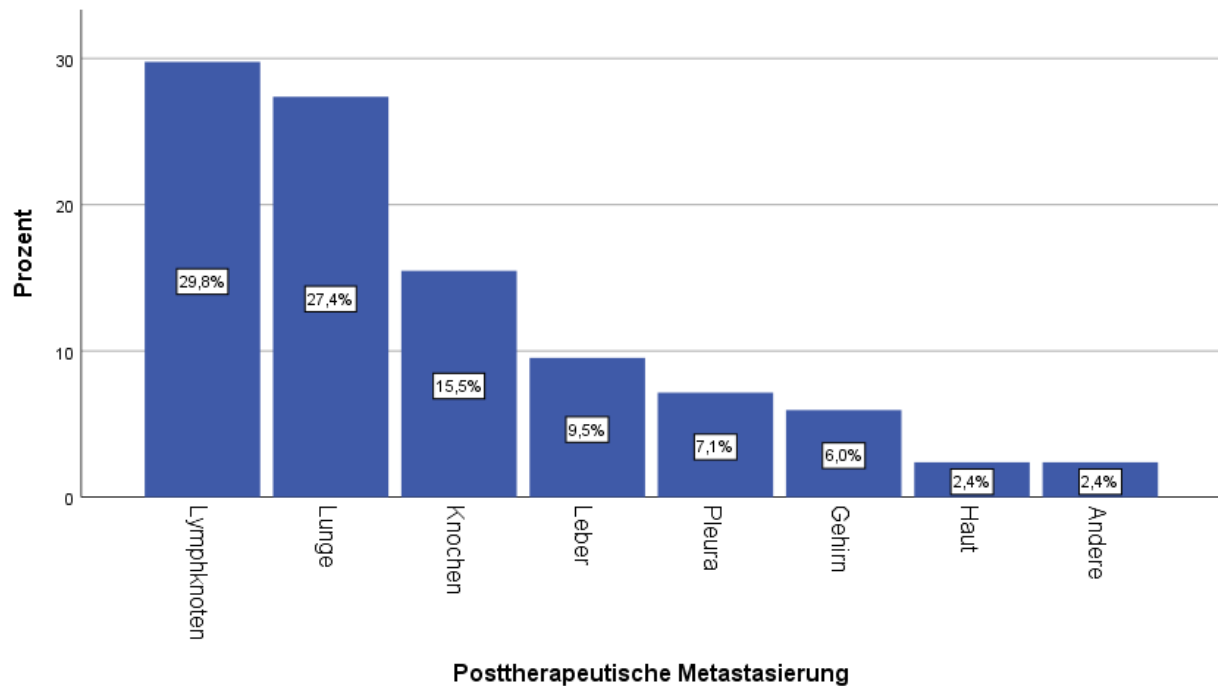


Abb. 14: Posttherapeutische Fernmetastasierungslokalisationen der Tumoren im Gesamtkollektiv (n=84)

4.1.3 Epidemiologische Faktoren

4.1.3.1 Saisonale und geographische Verteilung

In der Darstellung der Inzidenz im Jahresverlauf zeigte sich ein leichter Peak im Monat Juli in dem rund 10% (n=232) der Erstdiagnosen gestellt wurden (s. Abb. 15). Im Monat April erkrankten mit 7,3% (n=171) die wenigsten Patienten. Diese Differenz ist nicht signifikant ($p=0,32$). Nach Zusammenfassung der Inzidenzen für die vier Jahreszeiten zeigte die Zahl der Neuerkrankungen zeigte auch ein Maximum im Sommer, stellte sich jedoch insgesamt als in etwa konstant dar. Die Signifikanz beträgt 0,38.

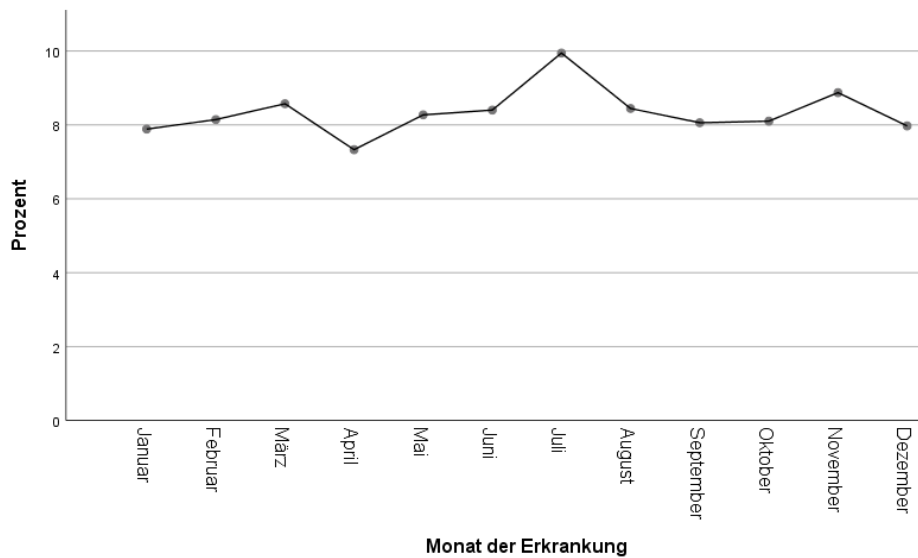


Abb. 15: Saisonale Variation der Inzidenz im Gesamtkollektiv

Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Neuerkrankungen im Gesamtkollektiv im Jahresverlauf; dargestellt für die einzelnen Monate.

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich weder in Abhängigkeit des Tumorstadiums ($p=0,948$), des Nikotinabusus ($p=0,455$), des HPV-Status ($p=0,270$) noch der Tumorlokalisation ($p=0,113$) eine signifikante Differenz.

Die Abbildung 16 stellt die absoluten Fallzahlen für die verschiedenen Berliner Bezirke dar. Die höchste Zahl der Neuerkrankungen ergaben sich hierbei für die Bezirke Charlottenburg-Wilmersdorf, Mitte und Reinickendorf. Insgesamt stammten die Patienten der Charité Universitätsmedizin eher aus den westlichen und zentralen Bezirken, wohingegen die östlichen peripheren Bezirke geringere Fallzahlen repräsentierten.

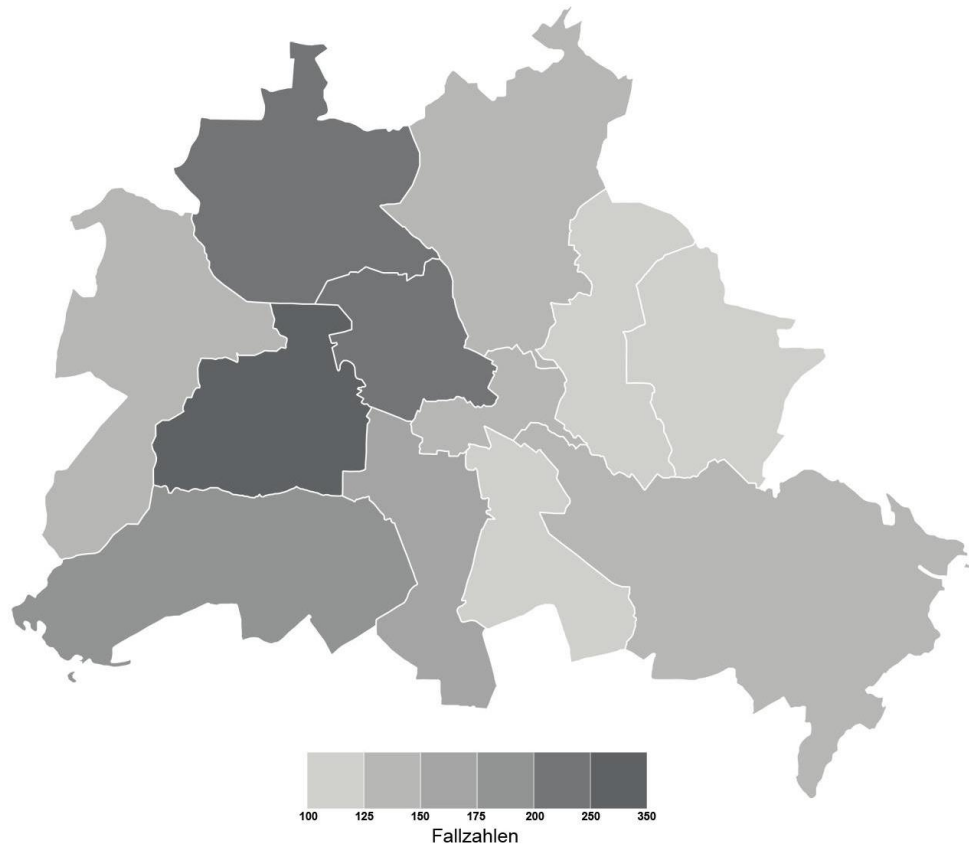


Abb. 16: Verteilung der Fallzahlen auf die Berliner Bezirke

Dargestellt sind die absoluten Fallzahlen des Patientenkollektivs aufgeschlüsselt nach Berliner Bezirken.

4.1.3.2 Alkohol- und Tabakkonsum

Im Gesamtkollektiv befanden sich 597 Raucher, 326 Nichtraucher und für 1410 Patienten blieb der Tabakkonsum unbekannt. Somit ergab sich ein Raucheranteil von fast zwei Dritteln (s. Abb. 17).

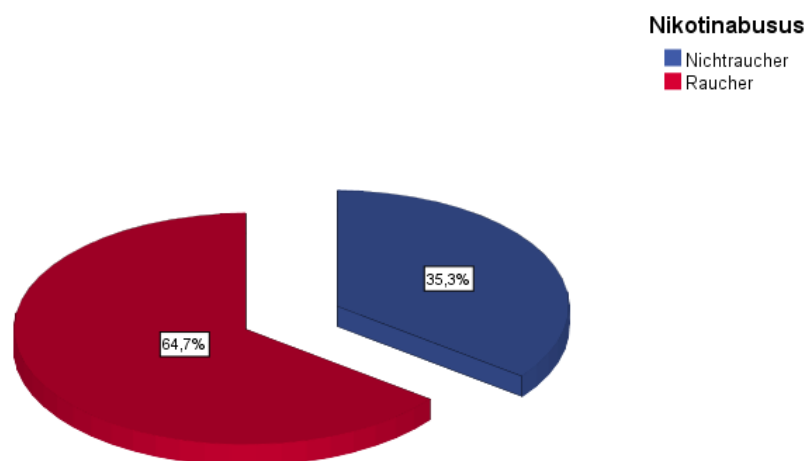


Abb. 17: Prozentuale Verteilung des Raucherstatus (n=923)

Da die Karzinogenese der SCCHN in einem Dosis-Wirkungsprinzip mit der Höhe des Tabakkonsums steht, wurde in Abbildung 18 der Tabakkonsum quantifiziert dargestellt.

Hierbei zeigte sich, dass weniger als ein Viertel der Raucher weniger als 20 PY akkumuliert hatten. Über 10% der Raucher hatten bei Diagnosestellung hingegen schon mehr als 60 PY konsumiert.

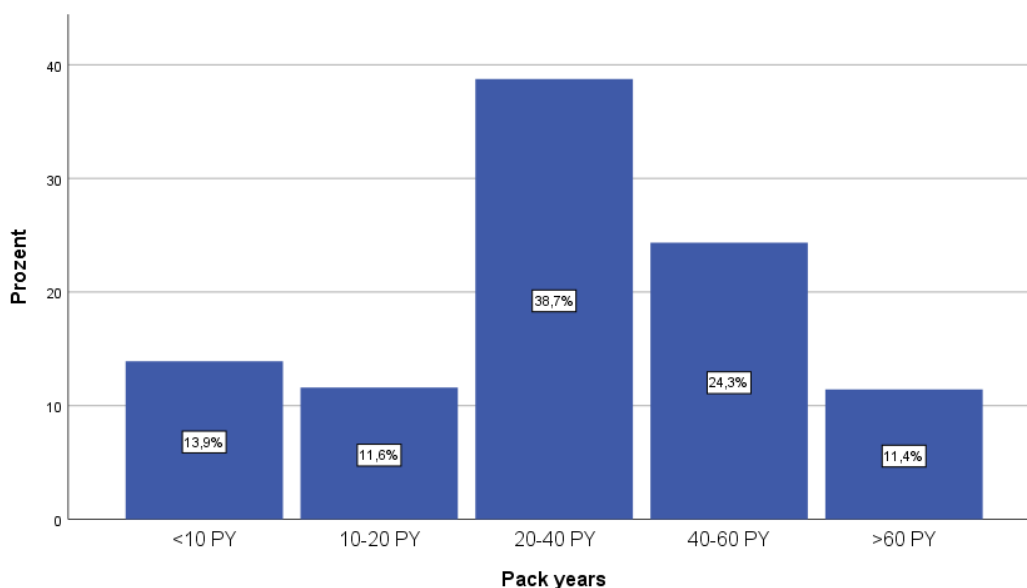


Abb. 18: Prozentuale Verteilung der Pack years der Raucher (n=597)

7,2% der Patienten (n=169) litten an einem Alkoholabhängigkeitssyndrom. Eine chronische Erkrankung der Zähne und des Zahnhalteapparats war bei 4,9% der Patienten (n=115) festzustellen. Im Patientenkollektiv war eine Kumulation der einzelnen Risikofaktoren auffällig. So waren beispielsweise 11% der Raucher (n=68) alkoholabhängig, aber nur 5% der Nichtraucher (n=17) (s. Tab. 11). 4% der Raucher, die ein Alkoholabhängigkeitssyndrom hatten, litten gleichzeitig an einer Erkrankung der Zähne oder des Zahnhalteapparats aufgrund einer schlechten Mundhygiene (s. Tab. 12).

Tab. 11: Verteilung von Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (n=2333)

Nikotinabusus	Alkoholabhängigkeit		schlechte Zahnhygiene	
	nein	ja	nein	ja
Nichtraucher	309	17	311	15
Raucher	529	68	562	35
unbekannt	1326	84	1375	65

Tab. 12: Verteilung von kumulativen Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (n=2333)

Nikotinabusus	Alkoholabhängigkeit			
	nein		ja	
	schlechte Zahnhygiene		schlechte Zahnhygiene	
	nein	ja	nein	ja
Nichtraucher	296	13	15	2

Raucher	497	32	65	3
unbekannt	1272	65	74	10

Im Patientenkollektiv lag der Anteil der aufgrund von einer HIV-Infektion oder im Zuge einer Organtransplantation Immunsupprimierten bei 1,5% (n=34). Der Nikotinabusus unterschied sich in dieser Subgruppe nicht signifikant vom restlichen Kollektiv (p=0,23). An einer bekannten chronischen Hepatitis C litten 0,5% der Patienten (n=12).

4.1.3.3 HPV- und p16^{INK4a}-Status

Insgesamt gab es im Patientenkollektiv 31 HPV-Positive von denen 71% unter 60 Jahre alt waren. 128 Patienten hatten einen positiven p16^{INK4a}-Status. 48% von ihnen waren bei Diagnosestellung jünger als 60 Jahre. Der Anteil der Raucher und Alkoholabhängigen war tendenziell bei den HPV- beziehungsweise p16^{INK4a}-positiven Tumoren niedriger. So waren 62% der HPV-Positiven Raucher (n=8) und keiner Alkoholiker, wohingegen sich in der HPV-negativen Gruppe 70% Raucher (n= 16) und 8% Alkoholabhängige (n=2) befanden. Die Gegenüberstellung des HPV- und des p16^{INK4a}-Status zeigte keine völlige Übereinstimmung (s. Tab. 13). So waren 6% der HPV-Positiven für p16^{INK4a} negativ und 2% der HPV-Negativen für p16^{INK4a} positiv. Insgesamt blieb der Status für 90% der Patienten für beide Kategorien unbekannt.

Tab. 13: Gegenüberstellung von HPV- und p16^{INK4a}-Status im Kollektiv (n=2333)

HPV- Status	p16 ^{INK4a} -Status					
	negativ		positiv		unbekannt	
	n		n		n	
negativ	16	34%	1	2%	30	64%
positiv	2	6%	12	39%	17	55%
unbekannt	119	5%	115	5%	2021	90%
Gesamt	137	6%	128	5%	2068	89%

Der p16^{INK4a}-Status wurde vor allem für die Patienten mit Oropharynxkarzinomen bestimmt und zeigte bei diesen mit 12% (n=93) den höchsten positiven Wert (s. Tab. 14). Ein positiver HPV-Status zeigte sich ebenfalls für diese Subgruppe am häufigsten (3%, n=24).

Tab. 14: HPV- und p16^{INK4a}-Status nach Tumorlokalisation (n=2333)

Lokalisation	HPV-Status			p16 ^{INK4a} -Status		
	negativ	positiv	unbekannt	negativ	positiv	unbekannt
Mundhöhle	21	2	865	68	22	798
Nasopharynx	4	0	53	10	1	46
Oropharynx	13	24	741	32	93	653
Hypopharynx	5	1	185	7	5	179
Larynx	4	4	411	20	7	392

Ein positiver p16^{INK4a}- und HPV-Status waren im Patientenkollektiv mit dem klassischen und dem basaloiden Plattenepithelkarzinom assoziiert (s. Tab. 15). So waren 5% (n=120) der Patienten mit klassischem Plattenepithelkarzinom sowie 22% (n=5) der Patienten mit basaloidem Karzinom für p16^{INK4a} positiv.

Tab. 15: HPV- und p16^{INK4a}-Status nach Tumorhistologie (n=2333)

Histologie	HPV-Status			p16 ^{INK4a} -Status		
	negativ	positiv	unbekannt	negativ	positiv	unbekannt
Plattenepithelkarzinom	45	22	2189	128	120	2008
verruköses Karzinom	0	0	27	1	0	26
lymphoepitheliales Karzinom	0	0	19	1	2	16
basaloides Karzinom	2	3	18	1	5	17
Spindelzellkarzinom	0	0	2	0	0	2
adenoides Karzinom	0	0	3	0	0	3

4.1.4 Therapie

In den eingesetzten Therapieverfahren zeigte sich mit 71,3% (n=1536) eine Dominanz der chirurgischen Therapie (s. Abb. 19). Hierbei wurde entweder eine alleinige Operation (OP) oder eine zusätzliche adjuvante Therapie durchgeführt. 37% (n=797) der Patienten erhielten zusätzlich zur Operation eine adjuvante Therapie durch Radiotherapie (RT), Radiochemotherapie (RCT) oder eine Antikörpertherapie (AK-Therapie). 28,7% (n=621) wurden primär konservativ durch eine Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie behandelt. Für 7,5% (n=176) des Gesamtkollektivs war keine eingesetzte Therapieform eruiert beziehungsweise eine Therapie wurde abgelehnt oder war kontraindiziert.

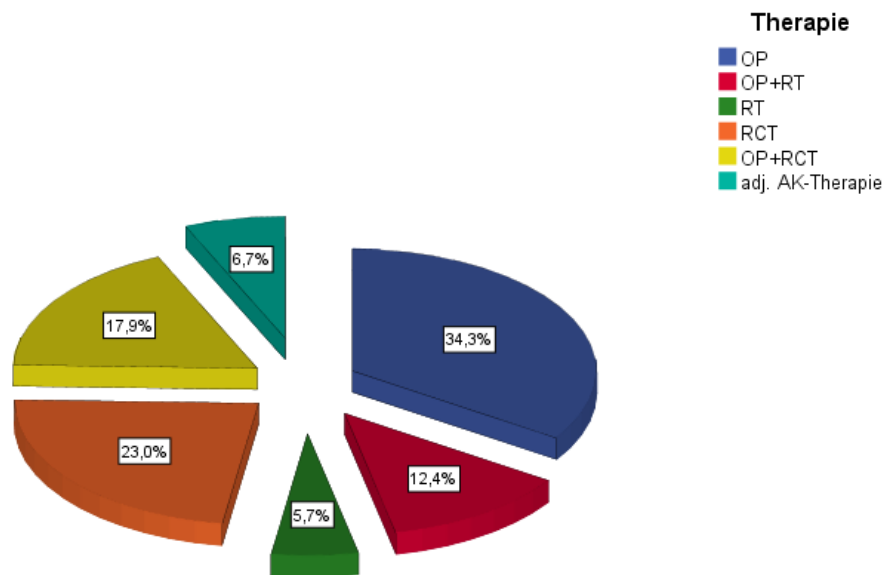


Abb. 19: Prozentuale Verteilung der Therapiemodalitäten (n=2157)

4.1.4.1 Therapie nach Tumoreigenschaften

Bei der Verteilung der Therapiemodalitäten nach den UICC-Stadien zeigte sich, dass in den niedrigen Stadien vorwiegend operativ vorgegangen wurde und in den lokal fortgeschrittenen Stadien zunehmend konservativ therapiert wurde (s. Tab. 16). In Stadium I wurden 85% (n=177) der Patienten nur operativ behandelt und 11% (n=23) erhielten zusätzlich eine Radio- oder Radiochemotherapie. Patienten in Stadium III wurden nur zu 20% (n=47) allein chirurgisch versorgt und 38% (n=69) erhielten eine adjuvante Therapie.

Tab. 16: Verteilung der Therapiemodalitäten nach UICC-Stadien (n=1724)

UICC-Stadium	Therapie					
	OP	OP+RT	OP+RCT	RCT	RT	adj. AK-Therapie
I	177	16	6	2	7	1
II	114	18	26	24	11	10
III	47	39	34	98	12	18
IVA	74	64	168	298	61	66
IVB	4	2	21	66	16	21
IVC	11	5	12	9	10	14

Außerdem zeigte sich je nach Tumorentität eine Präferenz von operativen oder konservativen Verfahren. Patienten mit Mundhöhlen- und Larynxkarzinomen erhielten in etwa der Hälfte der Fälle eine alleinige chirurgische Intervention (s. Tab. 17).

Hypopharynx- und Nasopharynxmalignome wurden hingegen zu mehr als 71% mit einer primären definitiven Radiochemotherapie behandelt. Die adjuvante Therapie mit Antikörpern wurde für die verschiedenen Tumorentitäten mit Werten zwischen 4 und 12% zu in etwa gleichen Anteilen angewandt.

Tab. 17: Verteilung der Therapiemodalitäten nach Tumorlokalisation (n=2157)

Lokalisation	Therapie					
	OP	OP+RT	OP+RCT	RT	RCT	adj. AK-Therapie
Mundhöhle	415	104	122	40	101	50
Nasopharynx	2	2	6	5	31	6
Oropharynx	122	103	166	46	225	61
Hypopharynx	12	14	46	13	79	12
Larynx	198	44	46	20	61	15

4.1.4.1 Chirurgische Therapie

Von den 1536 operativ versorgten Patienten war für 67,2% der Patienten (n=1032) im Tumorregister ersichtlich, wie viele Lymphknoten bei der Neck Dissection entnommen wurden. Hierbei wurden im Mittel 26,7 Lymphknoten entfernt (Median 24, Varianz 1-106). Hiervon stellten sich nach pathologischer Analyse im Mittel 1,46 als befallen heraus (Median 0, Varianz 0-41). Der Quotient aus befallenen und untersuchten Lymphknoten multipliziert mit 100 wird als Lymphknotenrate bezeichnet. Insgesamt ergab sich eine Lymphknotenrate von im Mittelwert 6,75%. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit positivem Lymphknotenstadium lag der Median der Lymphknotenrate bei 8,5%. Nach der Tumorresektion lag für die meisten Patienten ein R0-Befund vor (80,4%, n=1235, s. Abb. 20). Ein Residualtumor lag bei 12,6% (n=194) mikroskopisch und bei 1,1% (n=17) makroskopisch vor.

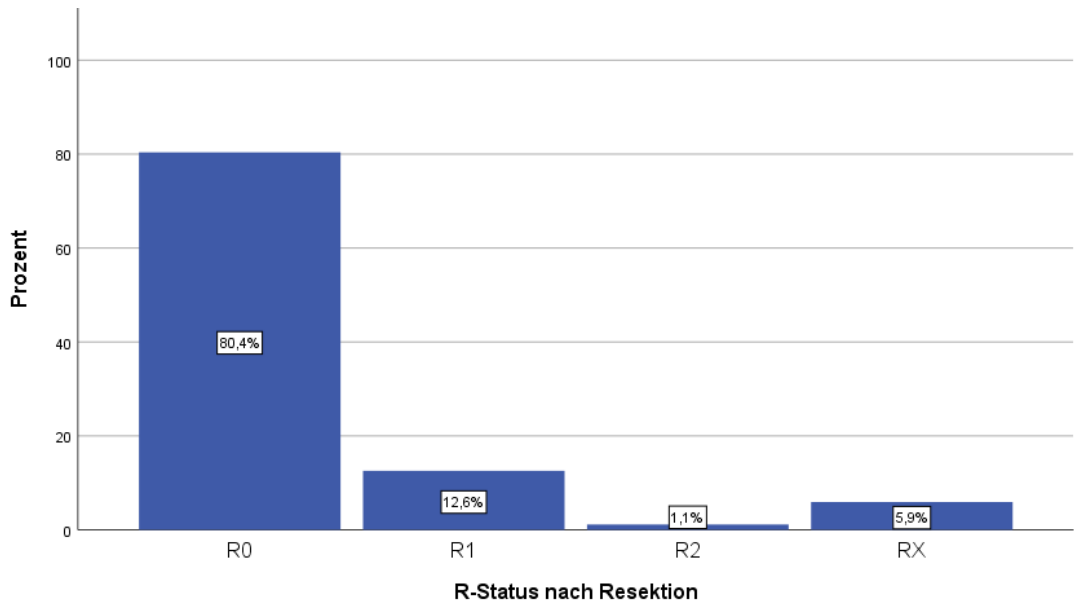


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der R-Klassifikation (n=1536)

In der ausschließlich operativ versorgten Patientengruppe lag der Anteil der R0-Resektionen erwartungsgemäß mit 66% (n=486) am höchsten, da bei einem Residualtumor die Indikation zu einer adjuvanten Therapie gegeben ist (s. Tab. 18).

Tab. 18: R-Klassifikation in Abhängigkeit von der Therapie (n=1536)

Therapie	R-Klassifikation			
	R0	R1	R2	RX
nur OP	486	49	4	200
OP+RT	151	8	1	107
OP+RCT	138	61	5	182
adj. AK-Therapie	10	5	1	128

4.2 Überlebenszeitanalyse

4.2.1 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren

Die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate im Patientenkollektiv betrug 47% und das krankheitsfreie Überleben nach fünf Jahren (5J) lag bei 64% (s. Abb. 21 und Tab. 19).

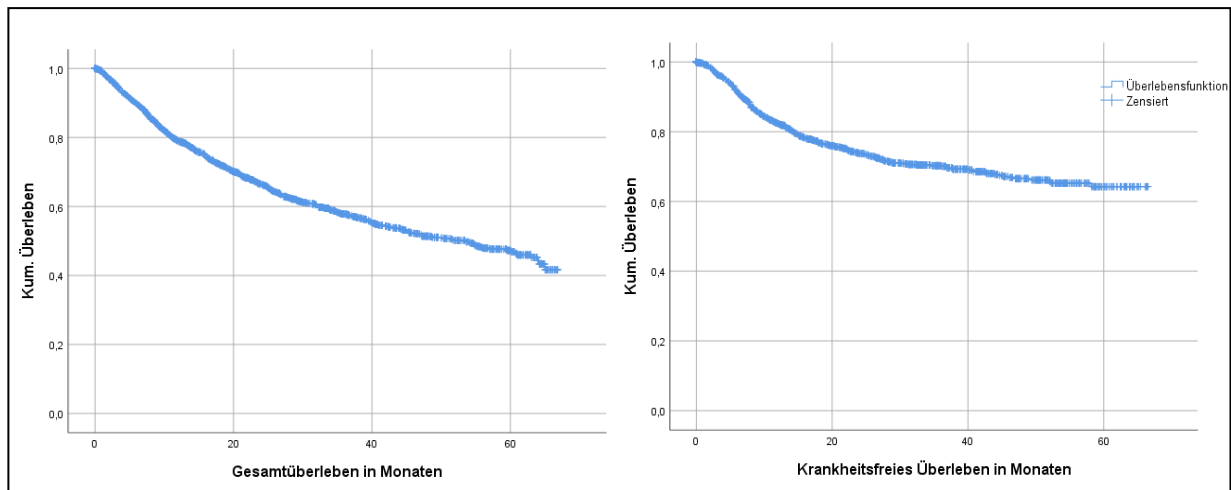


Abb. 21: Gesamt- und krankheitsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

Tab. 19: Überlebensstatistik des Gesamtkollektivs (n=2333)

	Überlebensraten			
	1J	3J	5J	Median
Gesamtkollektiv	79%	58%	47%	53 Monate
Krankheitsfreies Überleben				
	1J	3J	5J	
Gesamtkollektiv	82%	70%	64%	

Eine Progression nach fünf Jahren in Form eines lokalen beziehungsweise lokoregionären Rezidivs oder einer metachronen Metastasierung lag mit 38% für die Patienten mit einem Malignom der Mundhöhle am häufigsten vor (s. Tab. 20). 13 Monate nach Tumorfreiheit erlitten bereits ein Viertel der Patienten mit Hypopharynxkarzinom eine Progression, wohingegen dies bei Patienten mit Larynxkarzinom erst nach 25 Monaten der Fall war.

Tab. 20: Progression in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (n=2333)

Lokalisation	Progression nach 5 Jahren	Zeitdauer bis zur ersten Progression in Monaten 25%
Nasopharynx	9%	
Oropharynx	33%	24
Hypopharynx	37%	13
Larynx	35%	25
Mundhöhle	38%	19

Das mediane Überleben unterschied sich mit 51 Monaten für die Männer und 54 Monaten für die Frauen nicht signifikant ($p=0,319$) (s. Abb. 22 und Tab. 21).

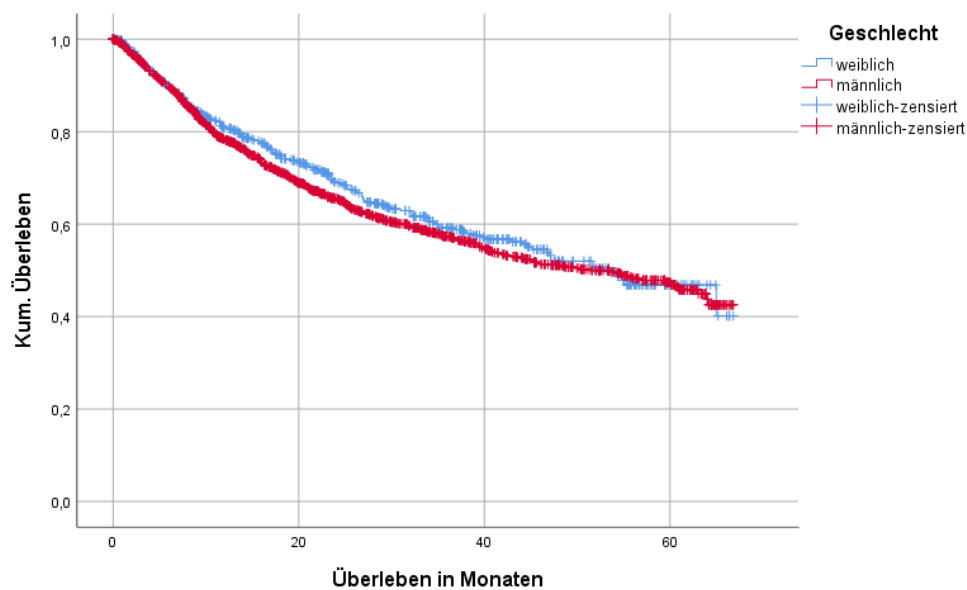


Abb. 22: Geschlechtsspezifische Überlebenskurve (n=2333)

Tab. 21: Geschlechtsspezifische Überlebensstatistik (n=2333)

Geschlecht	Überlebensraten			
	1J	3J	5J	Median
weiblich	81%	60%	47%	54 Monate
männlich	78%	57%	47%	51 Monate

Es erfolgte eine Einteilung des Gesamtkollektivs in eine Gruppe aus jüngeren (n=1006) und älteren (n=1327) Patienten (s. Abb. 23 und Tab. 22). Patienten, die bei Diagnosestellung ≤ 60 Jahre alt waren, zeigten mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 53% im Vergleich zu 43% bei den >60 -Jährigen ein signifikant besseres Überleben ($p<0,001$).

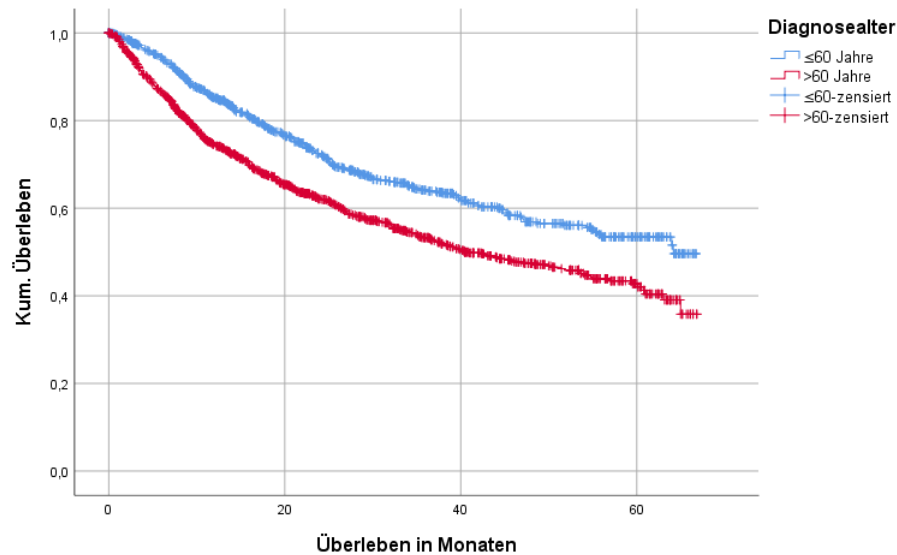


Abb. 23: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Diagnosealter (n=2333)

Tab. 22: Überlebensstatistik in Abhängigkeit vom Diagnosealter (n=2333)

Diagnosealter	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
≤60 Jahre	85%	64%	53%
>60 Jahre	74%	53%	43%

4.2.2 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Risikofaktoren

In der nach Tabakkonsum aufgeschlüsselten Überlebenszeitanalyse zeigte sich tendenziell ein schlechteres Überleben der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern ($p=0,06$) (s. Abb. 24 und Tab. 23).

Bei alleiniger Betrachtung der Raucher zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für Konsumenten mit weniger als 10 PY im Vergleich zu jenen mit mehr als 60 PY ($p=0,002$).

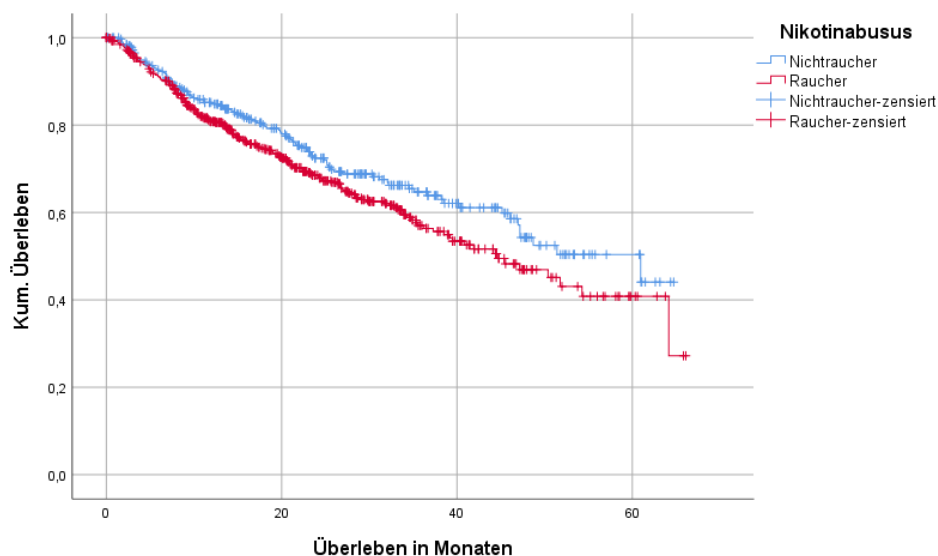


Abb. 24: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Tabakkonsum (n=923)

Tab. 23: Überlebensstatistik in Abhängigkeit vom Tabakkonsum (n=923)

Tabakkonsum	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
Nichtraucher	85%	65%	50%
Raucher	81%	57%	41%

Die Überlebenskurven in Abbildung 25 zeigen den deutlichen Einfluss des HPV-Status auf das Gesamtüberleben ($p=0,007$). So betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate für HPV-Positive 74% und für HPV-Negative nur 34% (s. Tab. 24). Der p16^{INK4a}-Status zeigte mit $p=0,08$ nur eine Tendenz auf.

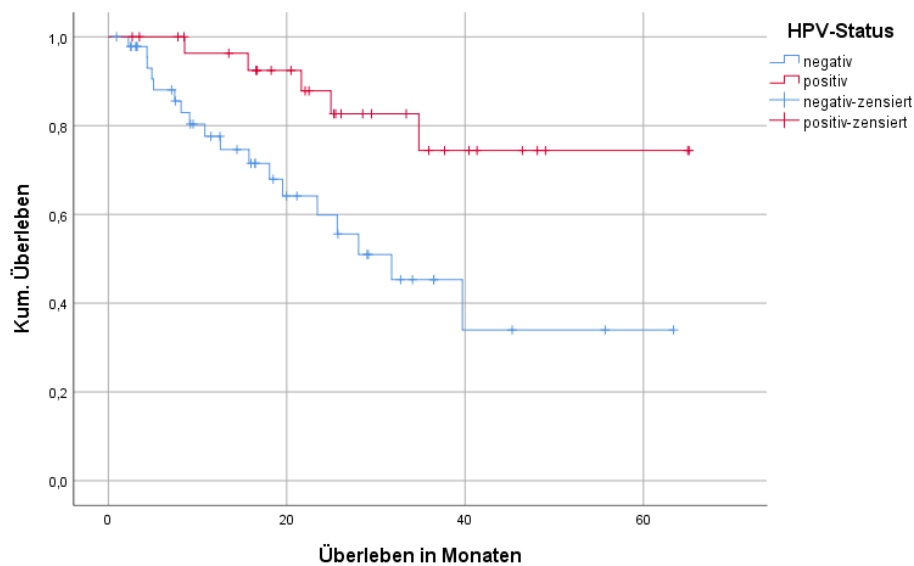


Abb. 25: Überlebenskurven in Abhängigkeit des HPV-Status (n=78)

Tab. 24: Überlebensstatistik in Abhängigkeit des HPV-Status (n=78)

HPV-Status	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
positiv	96%	74%	74%
negativ	78%	45%	34%

4.2.3 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften

Die verschiedenen Tumorentitäten zeigten signifikant unterschiedliche Überlebensraten ($p=0,01$) (s. Abb. 26 und Tab. 25). Die Patienten mit Larynxkarzinomen verzeichneten mit 59% die besten Fünf-Jahres-Überlebensraten. Die an Hypopharynxmalignomen Erkrankten hatten mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 35% nach 5 Jahren die schlechteste Prognose des Patientenkollektivs.

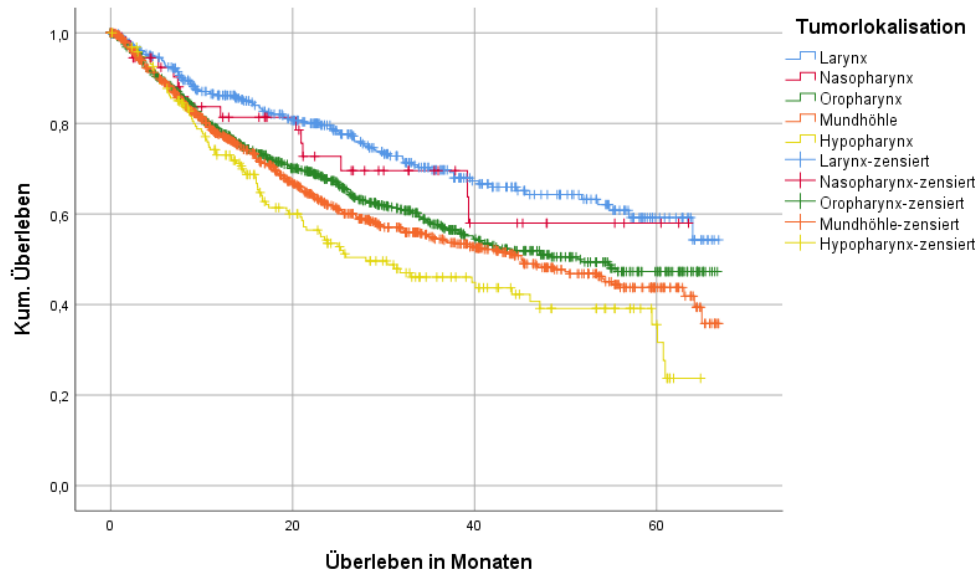


Abb. 26: Überlebenskurven der Tumorentitäten (n=2333)

Tab. 25: Überlebensstatistik der Tumorentitäten (n=2333)

Lokalisation	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
Larynx	86%	70%	59%
Nasopharynx	83%	70%	58%
Oropharynx	78%	58%	47%
Mundhöhle	77%	54%	44%
Hypopharynx	73%	46%	35%

Das Grading der Tumorentitäten hatte mit $p=0,02$ für den Vergleich zwischen G1 und G4 ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die mediane Überlebenszeit betrug somit für gut differenzierte Karzinome (G1) 64, für mäßig differenzierte (G2) 49, für schlecht differenzierte (G3) 45 und für undifferenzierte Karzinome (G4) 39 Monate. Das Gesamtüberleben von G2- und G3-Tumoren unterschied sich mit $p=0,659$ nicht signifikant.

Die Fünf-Jahres-Überlebensraten der einzelnen Primärtumorgrößen ergaben für T1 62%, für T2 51%, für T3 42% und für T4 27% (s. Abb. 27 und Tab. 26). Der Log-Rank-Test zeigte für den paarweisen Vergleich der angrenzenden T-Stadien jeweils hochsignifikante Unterschiede ($p<0,001$).

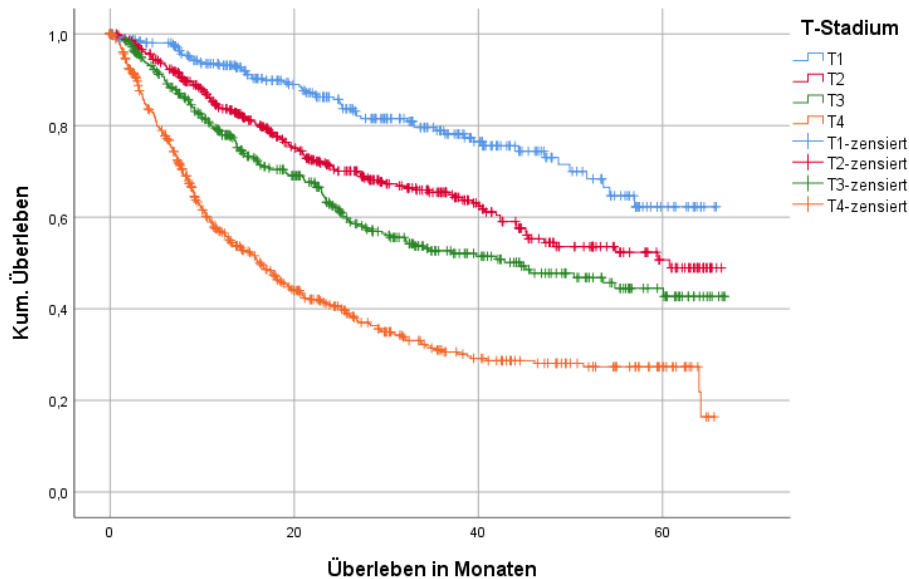


Abb. 27: Überlebenskurven der T-Stadien (n=1706)

Tab. 26: Überlebensstatistik der T-Stadien (n=1706)

T-Stadium	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
T1	93%	79%	62%
T2	84%	65%	51%
T3	79%	53%	45%
T4	57%	31%	27%

Abbildung 28 zeigt den deutlichen Einfluss des Lymphknotenstadiums auf das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs. So betrug die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne Lymphknotenbefall 55% und für Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus N+ 39%. Der Log-Rank-Test zeigte für den Vergleich von N0 und N3 einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) und auch die paarweisen Vergleiche der einzelnen Stadien blieben signifikant.

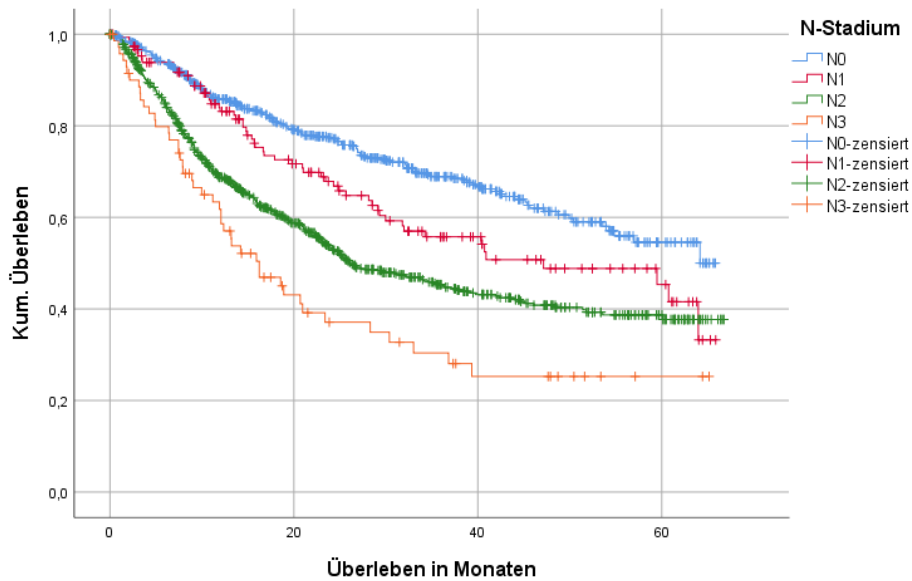


Abb. 28: Überlebenskurven der N-Stadien (n=1628)

Tab. 27: Überlebensstatistik der N-Stadien (n=1628)

N-Stadium	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
N0	86%	69%	55%
N1	83%	56%	45%
N2	69%	45%	39%
N3	62%	30%	25%

Erwartungsgemäß zeigte die Fernmetastasierungsrate einen hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben des Patientenkollektivs ($p < 0,0001$). Während das mediane Überleben für Patienten im M0 Stadium 48 Monate betrug, so reduzierte sich diese Zahl auf 13 Monaten bei Vorliegen einer Fernmetastasierung.

Die Fünf-Jahres-Überlebensanalyse zeigte für die niedrigen UICC-Stadien I und II hohe Werte von 58%, die sich signifikant von den fortgeschrittenen Stadien III und IV (39%) unterschieden ($p < 0,001$) (s. Abb. 29). Diese Unterschieden blieben auch bis auf den Vergleich zwischen Stadium II und III ($p = 0,447$) in den paarweisen Vergleichen signifikant.

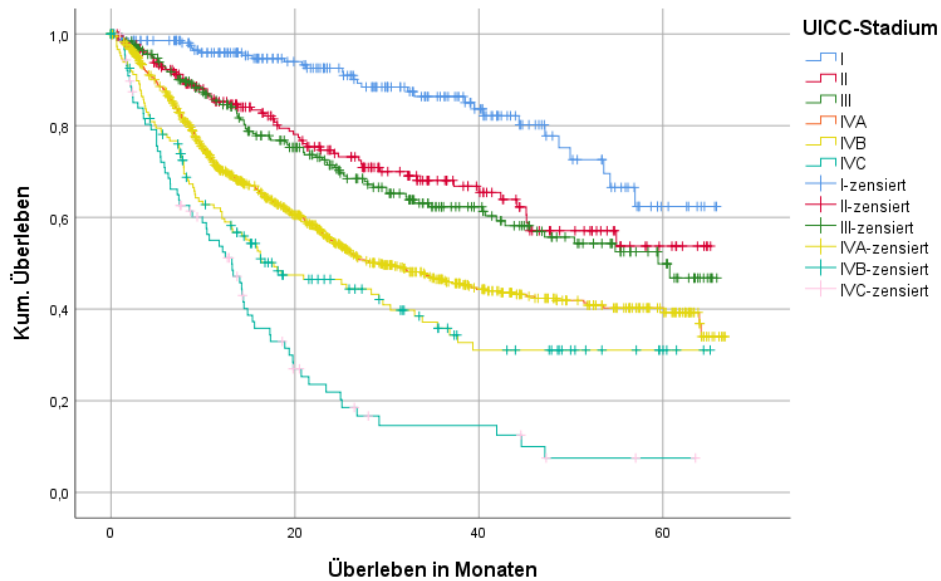


Abb. 29: Überlebenskurven der Tumorstadien (n=1724)

Tab. 28: Überlebensstatistik der Tumorstadien (n=1724)

UICC-Stadium	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
I	96%	86%	62%
II	85%	68%	54%
III	85%	62%	53%
IVA	70%	47%	40%
IVB	61%	36%	31%
IVC	54%	15%	8%

4.2.4 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

In der Betrachtung der Fünf-Jahres-Überlebensraten waren die chirurgischen Ansätze den primär konservativen Therapieverfahren überlegen ($p=0,003$) (s. Abb. 30 und Tab. 29). Innerhalb der operativen Verfahren zeigte sich nur für den Vergleich zwischen alleiniger Operation und OP+RCT ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$).

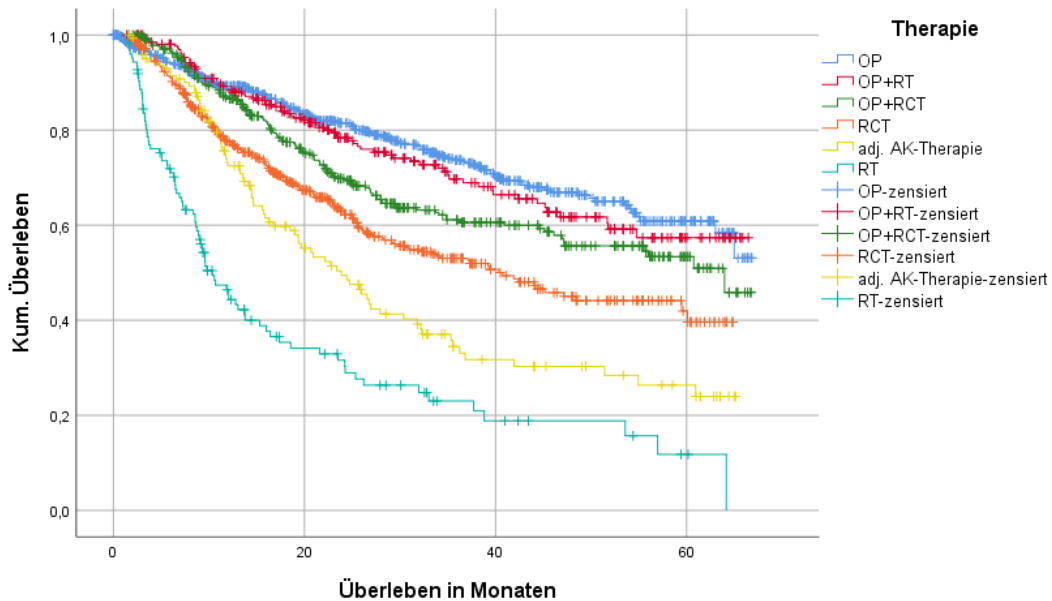


Abb. 30: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Therapiemodalität (n=2157)

Tab. 29: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von der Therapiemodalität (n=2157)

Therapie	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
OP	89%	74%	61%
OP+RT	89%	70%	57%
OP+RCT	87%	61%	53%
RCT	78%	53%	42%
adj. AK-Therapie	73%	35%	26%
RT	46%	23%	12%

4.2.5 Überlebenszeiten in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

Die Anzahl der nach pathologischer Aufarbeitung als positiv identifizierter Lymphknoten erwies sich als hochsignifikanter Prognosefaktor ($p < 0,001$) (s. Abb. 31 und Tab. 30). So lag das Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit zwischen einem und fünf befallenen Lymphknoten noch bei 55% und sank für Patienten mit mehr als fünf positiven Lymphknoten auf 38%.

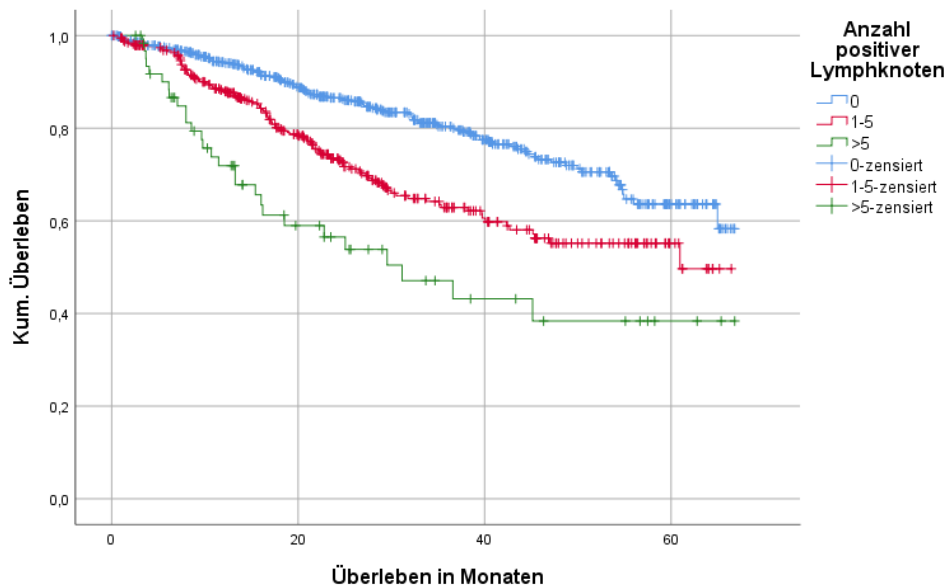


Abb. 31: Überlebenskurven in Abhängigkeit von positiven Lymphknoten (n=1032)

Tab. 30: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von positiven Lymphknoten (n=1032)

Anzahl positiver Lymphknoten	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
0	94%	80%	64%
1-5	88%	63%	55%
>5	72%	47%	38%

Die Lymphknotenrate stellt in der univariaten Analyse ebenfalls einen signifikanten Prognosefaktor dar. So zeigten Patienten mit einer Lymphknotenrate von 0% mit 64% ein signifikant besseres Fünf-Jahres-Überleben als Patienten mit einer Lymphknotenrate von >12,5% ($p < 0,001$) (s. Abb. 31 und Tab. 30).

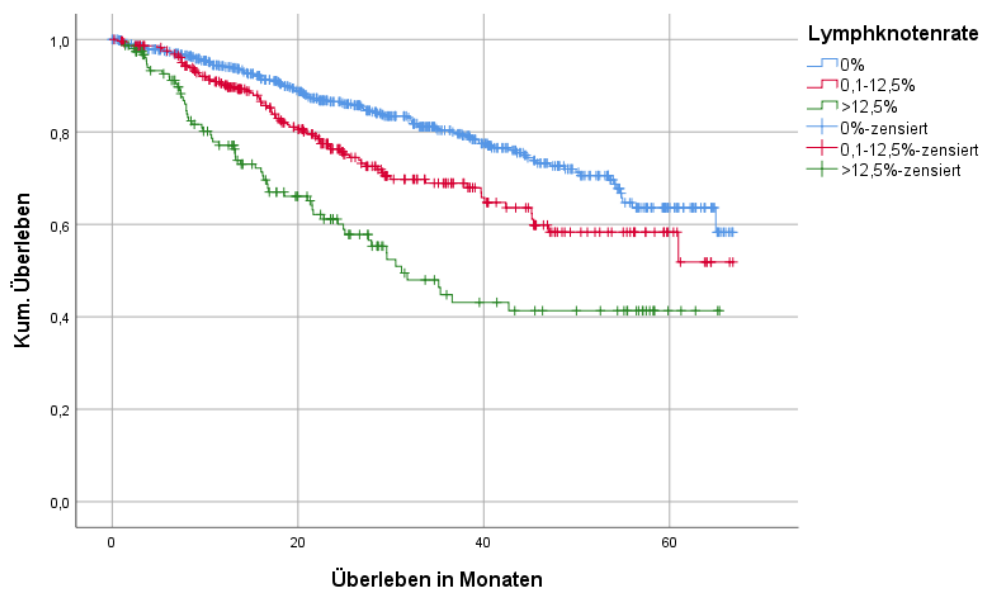


Abb. 32: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lymphknotenrate (n=1032)

Tab. 31: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von der Lymphknotenrate (n=1032)

Lymphknotenrate	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
0%	94%	80%	64%
0,1-12,5%	91%	69%	58%
>12,5%	77%	45%	41%

Die Anzahl der bei der Neck Dissection entnommenen Lymphknoten korrelierte im Patientenkollektiv nicht mit einer besseren Prognose. Bei der Überlebenszeitanalyse mit einem *cut-off* von 18 untersuchten Lymphknoten ergab sich kein signifikanter Unterschied für die beiden Gruppen ($p=0,98$).

Patienten mit einer R0-Resektion hatten mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 60% eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einem makroskopischen Residualtumor (37%, $p=0,005$) (s. Abb. 32 und Tab. 31).

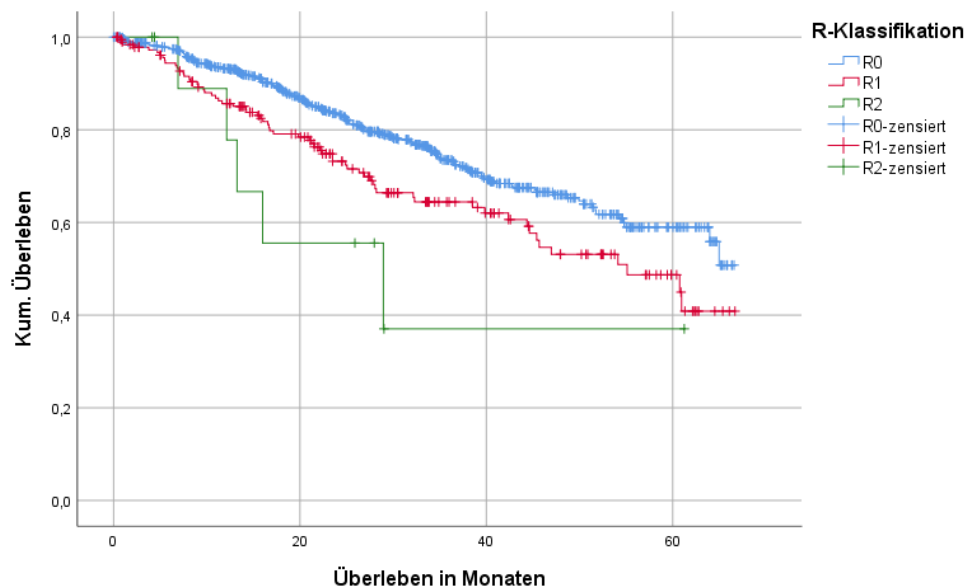


Abb. 33: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der R-Klassifikation (n=1536)

Tab. 32: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von der R-Klassifikation (n=1536)

R-Klassifikation	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
R0	93%	75%	60%
R1	81%	54%	39%
R2	89%	37%	37%

Das kapselüberschreitende Lymphknotenwachstum stellte im Patientenkollektiv einen weiteren prognosebestimmenden Faktor dar (s. Abb. 33 und Tab. 32). Patienten ohne extrakapsulären Befall hatten in den ersten vier Jahren nach Diagnosestellung einen Überlebensvorteil, der sich jedoch zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes

umkehrte. Insgesamt blieben die Überlebenswahrscheinlichkeit mit $p=0,05$ signifikant unterschiedlich.

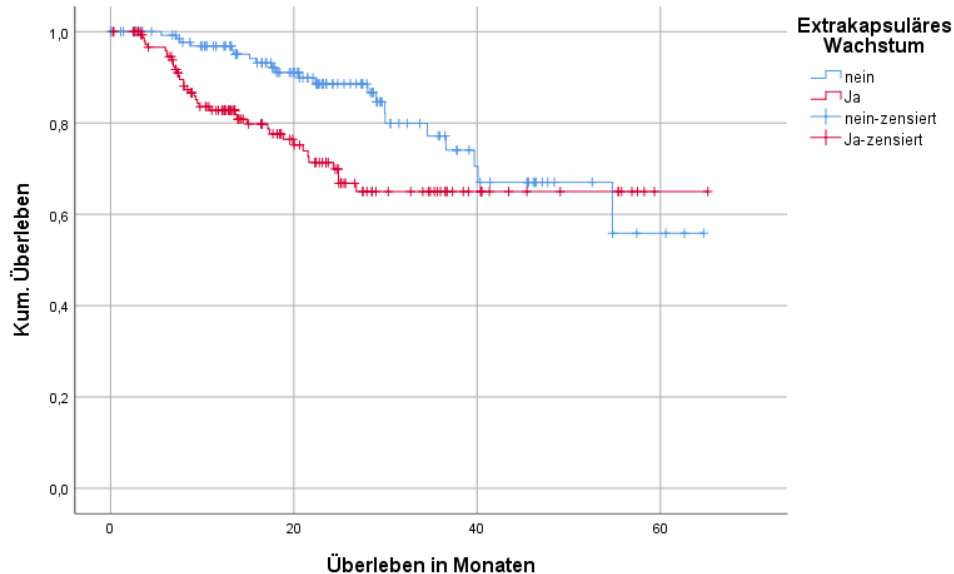


Abb. 34: Überlebenskurven in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums (n=297)

Tab. 33: Überlebensstatistik in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums (n=297)

extrakapsuläres Wachstum	Überlebensraten		
	1J	3J	5J
nein	97%	77%	56%
ja	83%	65%	65%

4.2.4 Cox-Regressions-Modelle

Um den gleichzeitigen Einfluss der in den univariaten Analysen als signifikante Prognosefaktoren identifizierten Variablen zu untersuchen, wurden zwei Cox-Regressions-Modelle aufgestellt. Um den Einfluss der Lymphknotenvariablen untersuchen zu können, wurden in diesen Modellen nur die chirurgisch versorgten Patienten eingeschlossen. Der HPV-Status wurde aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht untersucht.

Im ersten Modell wurde zunächst die Lymphknotenrate als Lymphknotenvariable verwendet (s. Tab. 33). Als unabhängige Prognosefaktoren stellten sich das Alter, die Primärtumorgröße, die Fernmetastasierungsrate, das extrakapsuläre Wachstum sowie die Lymphknotenrate dar. Patienten mit einer R1-Resektion hatten außerdem ein 2,02-mal so hohes Sterberisiko wie Patienten mit R0-Resektion. Da das Konfidenzintervall (CI) für R2-Resektionen die Zahl eins miteinschließt, konnte hier kein Signifikanzniveau erreicht werden. Die pN-Stadien hatten in diesem Modell keinen signifikanten Einfluss, sodass die Lymphknotenrate im eingeschlossenen Patientenkollektiv einen besseren

Prognosefaktor darstellte. So hatten Patienten mit einer Lymphknotenrate >12,5% ein 3,59-mal höheres Sterberisiko als Patienten mit einer Lymphknotenrate von 0%.

Tab. 34: Multivariate Analyse nach Lymphknotenrate (n=1032)

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	p
Alter		
≤60Jahre	1	
>60Jahre	1,74 (1,33-2,28)	<0,001
T-Stadium		
T1	1	
T2	1,99 (1,22-3,24)	0,006
T3	2,71 (1,55-4,75)	<0,001
T4	4,07 (2,25-7,35)	<0,001
pN-Stadium		
N0	1	
N1	1,17 (0,66-2,06)	0,594
N2	0,77 (0,48-1,25)	0,281
N3	0,83 (0,47-1,46)	0,510
M-Stadium		
M0	1	
M1	2,01 (1,42-2,86)	<0,001
Lokalisation		
Larynx	1	
Mundhöhle	2,33 (1,55-3,50)	<0,001
Oropharynx	1,08 (0,66-1,78)	0,754
Hypopharynx	1,47 (0,78-2,77)	0,230
Therapie		
nur OP	1	
OP+RT	1,06 (0,73-1,53)	0,781
OP+RCT	0,75 (0,51-1,11)	0,148
adj. AK-Therapie	0,98 (0,53-1,81)	0,943
extrakapsuläres Wachstum		
nein	1	
ja	2,00(1,08-3,71)	0,028
R-Klassifikation		
R0	1	
R1	2,02 (1,39-2,94)	<0,001
R2	2,11 (0,75-5,92)	0,156
Lymphknotenrate		
0%	1	
0-12,5%	1,83 (1,29-2,60)	0,001
>12,5%	3,59 (2,38-5,44)	<0,001

In einem zweiten Modell wurde die Anzahl der befallenen Lymphknoten als Lymphknotenvariable verwendet (s. Tab. 34). In diesem Modell stellten das Alter, die Primärtumorgröße, die Fernmetastasierungsrate, das extrakapsuläre Wachstum und die

Anzahl der positiven Lymphknoten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben dar. Analog zum ersten Modell erbrachte der Vergleich zwischen Patienten mit Larynx- und Mundhöhlenkarzinom sowie der Vergleich zwischen R0- und R1-Resektion hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,0001$). Die Anzahl befallener Lymphknoten hatte im Gegensatz zu den pN-Stadien ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss. Patienten mit mehr als fünf befallenen Lymphknoten hatten somit ein 3,53-mal höheres Sterberisiko als Patienten ohne Lymphknotenbefall.

Tab. 35: Multivariate Analyse nach Anzahl der befallenen Lymphknoten (n=1032)

Variable	Hazard Ratio (95% CI)	p
Alter		
≤60Jahre	1	
>60Jahre	1,73 (1,32-2,27)	<0,0001
T-Stadium		
T1	1	
T2	1,80 (1,11-2,92)	0,017
T3	2,39 (1,37-4,17)	0,002
T4	3,89 (2,16-6,99)	<0,001
pN-Stadium		
N0	1	
N1	1,15 (0,65-2,02)	0,632
N2	0,79 (0,49-1,27)	0,337
N3	0,84 (0,48-1,49)	0,553
M-Stadium		
M0	1	
M1	2,14 (1,51-3,04)	<0,0001
Lokalisation		
Larynx	1	
Mundhöhle	2,34 (1,56-3,52)	<0,0001
Oropharynx	1,14 (0,69-1,87)	0,604
Hypopharynx	1,56 (0,83-2,94)	0,168
Therapie		
nur OP	1	
OP+RT	1,03 (0,71-1,49)	0,888
OP+RCT	0,79 (0,54-1,18)	0,259
adj. AK-Therapie	0,99 (0,53-1,85)	0,991
extrakapsuläres Wachstum		
nein	1	
ja	2,05 (1,10-3,83)	0,023
R-Klassifikation		
R0	1	
R1	2,04 (1,39-2,98)	<0,0001
R2	1,89 (0,67-5,35)	0,229

**Anzahl positiver
Lymphknoten**

0	1	
1-5	2,08 (1,49-2,90)	<0,0001
>5	3,53 (2,11-5,91)	<0,0001

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie sollen die erhobenen Patientendaten der Charité Universitätsmedizin Berlin mit den Ergebnissen anderer deutscher Kliniken und der internationalen Literatur verglichen werden. Der folgende Abschnitt setzt sich dabei vor allem mit den an der Entstehung der Karzinome beteiligten Risikofaktoren, der Saisonalität sowie den Prognosefaktoren, die einen Einfluss auf das onkologische *Outcome* der Patienten hatten, auseinander. Die angewandten Methoden sollen dabei kritisch hinterfragt werden.

5.1 Methodik und Limitierung der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 2333 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts, die im Zeitraum vom 01.01.2012-31.12.2016 an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Die Erfassung der Daten erfolgte durch das klinische Krebsregister des *Charité Comprehensive Cancer Center*. Der Vorteil dieser flächendeckenden Erhebung bestand in der hohen Fallzahl der vorliegenden Studie, die insbesondere zur verlässlichen Untersuchung einer möglichen saisonalen Variation der Inzidenz unabdingbar war. Durch den retrospektiven Charakter der Studie waren die erfassten Daten allerdings vorgegeben, sodass die Auswertung von der Vollständigkeit der Daten abhängig war. Der HPV- und p16^{INK4a}-Status wurden nur für einen Teil der Patienten bestimmt, sodass die Aussagekraft als prognostischer Faktor eingeschränkt blieb. Die eingesetzten Therapiemodalitäten waren nur grob differenziert zu erfahren, sodass ein exakter Vergleich der angewandten Verfahren nicht möglich war. Das Vorhandensein von Risikofaktoren (Tabak- und Alkoholkonsum) und Begleiterkrankungen wurde nicht immer konsequent dokumentiert. Demnach ist beispielsweise von einer gewissen Dunkelziffer bezüglich der Rate an HIV- und Hepatitis-C-Erkrankungen im Patientengut auszugehen.

Die verwendete TNM-Klassifikation dieser Arbeit bezieht sich auf die 7. Auflage der UICC.⁸¹ Aufgrund der Veränderungen der 8. Auflage der TNM-Klassifikation sind die Ergebnisse nicht gänzlich mit neueren Daten vergleichbar.⁸² In die aktuelle TNM-Klassifikation haben der p16^{INK4a}-Status, das extrakapsuläre Lymphknotenwachstum sowie für bestimmte Tumorentitäten die Anzahl der befallenen Lymphknoten als wichtige Prognosefaktoren bereits Einzug erhalten. Da für konservativ therapierte Patienten die

cTNM-Klassifikationen verwendet werden musste, war beispielsweise das Vorliegen okkultes Lymphknotenmetastasen nicht eindeutig verifizierbar.

In der statistischen Analyse wurden die Daten zunächst deskriptiv ausgewertet und anschließend die Überlebensraten mittels Kaplan-Meier- und Cox-Regressions-Analyse berechnet. Die Überlebenszeitanalysen stützten sich hierbei auf das Gesamtüberleben, da keine tumorspezifischen Überlebensdaten vorlagen. Demnach ist eine Verzerrung durch nicht tumorbedingte Sterbefälle nicht auszuschließen. Das krankheitsfreie Überleben wurde in der vorliegenden Arbeit nur punktuell angegeben, da es nicht in allen Fällen einheitlich zu erfassen war. Aufgrund des teilweise unregelmäßigen Arzt-Patienten-Kontaktes gestaltete sich die Erfassung des letzten gesichert tumorfreien Zeitpunktes als schwierig. In diesem Fall wurde der Zeitpunkt der letzten Information über den Patienten (zum Beispiel Meldeamt) verwendet. Eine Bestätigung der tatsächlichen Tumorfreiheit war dann jedoch nicht gegeben. Das Cox-Regressions-Modell konnte nur für die operativ versorgten Patienten aufgestellt werden bei denen Informationen über die Anzahl der entnommenen Lymphknoten vorlagen (n=1032), da nur für diese die zu untersuchenden Lymphknotenvariablen vorlagen. Demnach gelten die in der multivariaten Analyse als unabhängige Prognosefaktoren identifizierten Variablen vorrangig für die chirurgisch therapierten Patienten.

Die Entscheidung über die gewählte Behandlung der Patienten wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gefällt. Hierbei handelt es sich um ein unabhängiges Expertengremium aus Onkologen, Chirurgen, Pathologen und Radiotherapeuten, welches unter Berücksichtigung der Leitlinien jeden Fall individuell prüft. Die Einbeziehung verschiedener Fachrichtungen, die als Grundlage für die Wahl des Behandlungsregimes die aktuellsten Erkenntnisse zur Hand nehmen, stellt meines Erachtens ein großes Qualitätsmerkmal der Studie dar. So ermöglicht das Tumorboard eine ganzheitliche Sicht auf die Krankengeschichte der Patienten und damit eine hochqualitative Entscheidungsfindung über die angewandten Therapien.

5.2 Prognose und Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit

Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs sind trotz wechselnder moderner Therapieansätze und multimodalen Behandlungsverfahren seit Jahrzehnten mit niedrigen Überlebensraten verbunden.¹¹⁵ Laut Angaben des Robert Koch-Instituts lagen die absoluten Fünf-Jahres-Überlebensraten in den Jahren 2013/2014 für Malignome der

Mundhöhle und des Rachens für Männer bei 43% und für Frauen bei 53%.⁸ Die Sterberate stellte sich dabei in Deutschland innerhalb der letzten 15 Jahre als in etwa konstant dar. In einer europaweiten populationsbezogenen Studie für den Zeitraum von 2000-2007 ergaben sich je nach Tumorentität relative Fünf-Jahres-Überlebensraten von 25% (Hypopharynx) bis 59% (Larynx).³ Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 47%. Das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben betrug 64%. Die Auswertung der Überlebensdaten des Thüringer Tumorregisters für SCCHN im Zeitraum von 1996-2011 kam mit einem Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 49,1% und einem krankheitsfreien Überleben von 67,7% auf ähnliche Werte.¹¹⁶ In der Auswertung der Daten des Tumorregisters München für den Zeitraum von 1998-2011 wird ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 46% angegeben.⁵⁴ Verschiedene patienten- und tumorbezogene Faktoren erwiesen sich in der Überlebenszeitanalyse als prognosebestimmend. Im Folgenden sollen die Eigenschaften des Patientenkollektivs, Umwelt- und Risikofaktoren sowie die angewandten Therapiemodalitäten, die maßgeblich die Prognose der Patienten beeinflussten, diskutiert werden.

5.3 Patientengut

Im Gesamtkollektiv befanden sich 1734 Männer und 599 Frauen, was einem Verhältnis von 2,9:1 entspricht. In der Literatur sind bezüglich der geschlechtsspezifischen Verteilung ähnliche Werte zu finden. Aus den Daten des Robert Koch-Instituts für 2013 geht eine Verteilung von 2,6:1 für Malignome der Mundhöhle und des Pharynx hervor.⁸ Weltweit erkrankten im Jahr 2013 375 002 Männer und 154 449 Frauen an SCCHN, was einer Verteilung von 2,4:1 entspricht.¹¹⁷ Die größten Unterschiede im Geschlechterverhältnis bestehen laut den Daten des Tumorzentrums München bei Hypopharynx- und Larynxkarzinomen (6,9:1).⁵⁴ Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich eine ähnliche Tendenz. Zurückzuführen sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede auf einen höheren Alkohol- und Tabakkonsum in der männlichen Bevölkerung.¹ Tendenziell haben sich die Erkrankungsraten für Frauen und Männer jedoch in den letzten Jahren aufgrund des steigenden Tabakkonsums der weiblichen Bevölkerung angeglichen.⁸ Das Geschlecht hatte im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Fünf-Jahres-Überleben von 47% für beide Geschlechter). In der Literatur werden für Frauen teilweise signifikant bessere Fünf-Jahres-Überlebensraten beschrieben, die jedoch meist mit einem niedrigeren

Tumorstadium bei Diagnosestellung als bei Männern einhergehen.^{94,3} Im Patientenkollektiv gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Tumorstadien. Die Patienten des Kollektivs waren im Mittel bei Diagnosestellung 62,8 Jahre alt. Die Männer waren dabei im Median 62 und die Frauen 65 Jahre alt. Diese Werte ähneln den Angaben anderer deutscher Krebsregister. So lag laut Robert Koch-Institut das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2013 für Männer bei 61 und für Frauen bei 65 Jahren.⁸ Das tumorspezifische Diagnosealter im Patientenkollektiv zeigte, dass Patienten mit Nasopharynxkarzinom die jüngsten waren (Median 57 beziehungsweise 60 Jahre). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede waren bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom am größten und beim Larynxkarzinom kaum vorhanden. Die gleichen geschlechts- und tumorspezifischen Tendenzen zeigen sich in den Daten des Tumorregisters München.⁵⁴ Somit sind Kopf-Hals-Tumore als Krebserkrankung des mittleren Alters anzusehen. Dies ist durch eine kumulative Einwirkung kanzerogener Noxen im Laufe des Lebens, die zu multiplen metachronen präkanzerösen Läsionen führen, zu erklären.¹¹ Nichtsdestotrotz wird ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz von Tumoren des Oropharynx bei jüngeren Patienten beobachtet.⁵ Ursächlich werden hierfür ein verändertes Sexualverhalten dieser Bevölkerungsgruppe und folglich eine Zunahme der Infektionen mit HPV angeführt. Im Patientenkollektiv waren 71% der HPV-Positiven (n=22) bei Diagnosestellung unter 60 Jahre alt. Patienten, die bei Diagnosestellung unter 60 Jahre alt waren, zeigten in der vorliegenden Studie sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse signifikant bessere Fünf-Jahres-Überlebensraten (53% vs. 43%). In der Literatur wurde dieser Zusammenhang mehrfach beschrieben.^{94,96} Eine mögliche Ursache besteht darin, dass die prognostisch günstigen HPV-assoziierten Karzinome wie bereits erwähnt vorrangig jüngere Patienten betreffen.²² Der Einfluss von Komorbiditäten ist jedoch sowohl in der vorliegenden als auch in anderen Studien nicht eindeutig geklärt. So spielen vorhandene Begleiterkrankungen bei der Wahl der Therapiemodalität und ihrer Radikalität eine wichtige Rolle.

5.4 Tumormerkmale

5.4.1 Tumorlokalisation

Die häufigste Tumorentität des Patientenkollektivs stellten Mundhöhlenkarzinome (38,1%, n=889) dar. Gefolgt wurden sie von Tumoren des Oropharynx (33,3%, n=777), des Larynx (18%, n=420), und des Hypopharynx (8,2%, n=191). Nasopharynx-tumore

machten mit 2,4% (n=56) den kleinsten Anteil aus. Die Zusammensetzung des untersuchten Patientenguts ist damit annähernd mit den Daten aus anderen deutschen Krebsregistern zu vergleichen. Laut Angaben des Krebsregisters Rheinland-Pfalz stellten Larynx-, Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinome mit jeweils in etwa 25% die häufigsten Tumorentitäten im Zeitraum von 2000-2009 dar.¹¹⁸ Das Tumorregister München registrierte im Zeitraum von 1998–2015 am häufigsten Tumore des Oropharynx (32%), der Mundhöhle (26%) und des Larynx (17%).⁵⁴ Die Daten aus den genannten Registern schließen im Gegensatz zur vorliegenden Studie Tumore der Speicheldrüsen, der Nase und der Lippe ein, wodurch die unterschiedlichen relativen Anteile erklärt werden. Das Nasopharynxkarzinom tritt wie im untersuchten Patientengut in der westlichen Welt nur sporadisch auf; stellt jedoch in Südchina die vierthäufigste Tumorerkrankung dar.⁶ In den letzten Jahrzehnten waren in den westlichen Ländern sinkende Inzidenzen für Larynxtumore und eine steigende Anzahl oropharyngealer Tumore zu verzeichnen.⁷ Dies könnte eine Erklärung für den niedrigen Anteil an Larynx- im Vergleich zu Oropharynxkarzinomen im untersuchten Patientenkollektiv sein. In der univariaten Überlebenszeitanalyse zeigten Tumore des Larynx mit 59% die besten und Tumore des Hypopharynx (35%) die schlechtesten Fünf-Jahres-Überlebensraten. Das relative Fünf-Jahres-Überleben gestaltete sich laut Angaben des Tumorregisters München ebenfalls für Tumore des Larynx am besten (66,4%) und für Malignome des Hypopharynx am ungünstigsten (32,9%).⁵⁴ Zu den gleichen Ergebnissen kam eine europaweite populationsbasierte Studie, die die Überlebensraten von SCCHN im Zeitraum von 1999-2007 untersuchte.³

In der multivariaten Überlebenszeitanalyse zeigte sich lediglich für Larynxtumore ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Malignomen der Mundhöhle. So ist davon auszugehen, dass die sehr niedrigen Überlebensraten von Tumoren des Hypopharynx sich zu einem Großteil auf differierende Tumorstadien bei Diagnosestellung zurückführen lassen. Aufgrund der reichen Lymphgefäßversorgung neigen Hypopharynxkarzinome zu einer frühen regionalen Streuung. Außerdem finden sich in 10-20% der Fälle metachrone Zweittumore.⁵⁴ Glottische Larynxtumore hingegen imponieren schon frühzeitig durch Heiserkeit, wodurch eine frühe Diagnosestellung ermöglicht wird.⁵² Das Auftreten von Progressionen variierte im Patientenkollektiv ebenfalls je nach Tumorlokalisation. So zeigten sich die meisten Rezidive nach fünf

Jahren bei Patienten mit einem Malignom der Mundhöhle (38%) oder des Hypopharynx (37%). Diese Ergebnisse decken sich mit der gängigen Literatur.⁵⁴

5.4.2 Histomorphologie

Die Tumorentitäten des untersuchten Kollektivs entsprachen zu 96,7% (n=2256) klassischen Plattenepithelkarzinomen. Der restliche Anteil entfiel auf Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms wie das verruköse, das lymphoepitheliale und das basaloide Karzinom. Andere histologische Entitäten der Kopf-Hals-Malignome wie Sarkome, Lymphome oder Adenokarzinome wurden durch die angewandten Einschlusskriterien schon zu Beginn ausgeschlossen. Laut Angaben der WHO entsprechen weltweit mehr als 90% der Kopf-Hals-Tumore Plattenepithelkarzinomen.⁷⁴ Adenokarzinome im Kopf-Hals-Bereich entstehen überwiegend in den Speicheldrüsen und den Nasennebenhöhlen. Die histomorphologisch vielfältigen Speicheldrüsentumore stellen 4-6% der Neoplasien des Kopf-Hals-Bereichs dar.^{54,119} Die Abgrenzung zwischen der klassischen Form des Plattenepithelkarzinoms und seinen Sonderformen dient vor allem prognostischen Zwecken. Das prognostisch günstige verruköse Karzinom betraf 1,2% des untersuchten Patientenguts. In der Literatur wird der Anteil der verrukösen Karzinome an den SCCHN mit 2-3% angegeben.¹²⁰ Das aggressive EBV-assoziierte lymphoepitheliale Karzinome war im Kollektiv analog zu anderen europäischen Studien nur für 0,8% der Tumore verantwortlich.¹²¹ In Südostasien wird diese Tumorentität zu den häufigsten Malignomen gezählt.¹²² In der vorliegenden Arbeit wurde eine Überlebenszeitanalyse der unterschiedlichen histologischen Entitäten aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht durchgeführt.

Gemäß der WHO werden die SCCHN nach zytologischen und histologischen Merkmalen anhand ihrer Ähnlichkeit zum Ausgangsgewebe eingeteilt. Im Patientenkollektiv zeigte sich mit 65,5% (n=1305) eine Prädominanz der mäßig differenzierten Karzinome (G2). G1-Tumore stellten 7,3% (n=145) und G3-Tumore 26,7% (n=532) dar. Die erhobenen Werte entsprechen damit den Daten der Literatur, nach denen Kopf-Hals-Tumore bei Diagnosestellung meist mäßig differenziert sind.^{116,123} Schlecht differenzierte Tumore gehen häufig mit einer erhöhten Rate an Lymphknoten- und Fernmetastasierungen und dadurch einer schlechteren Prognose einher.¹²⁴ Auch im Patientenkollektiv zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben von G1- im Vergleich zu G4-Tumoren (p=0,02). G2- und G3-Karzinome unterschieden sich prognostisch jedoch nicht signifikant (p=0,659). Das Graduierungsschema der SCCHN wird bezüglich seiner Relevanz zur

Prognoseeinschätzung kontrovers diskutiert.⁷⁷ Gemäß der WHO erfolgt das *Grading* aufgrund der Beurteilung qualitativer Merkmale ohne quantitative Wertung. Boxberg et al. schlagen für orale Plattenepithelzellkarzinome ein Graduierungsschema mit Einbeziehung der Größe der Tumorzellnester und der Anzahl der Tumorknospen vor.¹²⁵ Ein modifiziertes Malignitätsgrading könnte demnach eine verbesserte prognostische Risikostratifizierung ermöglichen. Ein Paradigmenwechsel vollzog sich bereits mit der Ausgliederung virus-assoziiertes Tumore in der aktuellen WHO-Klassifikation. Für HPV-assoziierte Zungengrund- und Gaumentonsillentumore wird demnach kein *Grading* mehr vorgenommen. Nach histologischen Kriterien wurden sie aufgrund ihres lymphoepithelialen Ursprungs bislang meist entdifferenzierten Karzinomen zugeordnet, wodurch ihre meist günstige Prognose nicht adäquat abgebildet wurde.⁷⁷

5.4.3 TNM-Klassifikation

Ein Kernanliegen der Krebsforschung liegt in der Erfassung von Prognoseparametern, die eine verlässliche Aussage über den weiteren Verlauf des Tumorleidens geben können. Die Einteilung anhand der TNM-Klassifikation und der Tumorstadien der UICC ermöglicht eine erste prätherapeutische Prognoseeinschätzung. Durch das *Staging* der Tumore wird außerdem eine Grundlage zur Therapieplanung geschaffen. Im untersuchten Patientengut befanden sich 18,1% (n=319) in T1, 26% (n=444) in T2, 23,6% (n=403) in T3 und 31,7% (n=540) in T4. Es zeigte sich, dass Hypopharynxtumore im Gegensatz zu Larynx Tumoren erst in einem späten T-Stadium diagnostiziert wurden. In anderen Studien wurde ebenfalls ein Überwiegen fortgeschrittener T-Stadien mit Werten von 11-40% für T1, 18-28% für T2, 10-20% für T3 und 21-50% für T4 je nach Tumorentität konstatiert.^{54,96,126} Die Dominanz fortgeschrittener T-Stadien bei Hypopharynx Tumoren sowie die frühzeitige Diagnose von Larynxmalignomen war auch hier charakteristisch. Dies lässt sich vor allem auf das Fehlen beziehungsweise Vorhandensein von Frühsymptomen zurückführen. Im Patientenkollektiv zeigte sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein signifikant verringertes Gesamtüberleben bei fortschreitendem T-Stadium ($p < 0,001$). Die Fünf-Jahres-Überlebensraten der einzelnen Primärtumorgrößen ergaben für T1 62%, für T2 51%, für T3 42% und für T4 27%. In der Literatur finden sich nur vereinzelt Auswertungen für die einzelnen T-Stadien und dies vor allem gesondert für jede Tumorentität. Aus den Daten des Tumorregisters München gehen ähnliche Abstufungen für die Überlebenswahrscheinlichkeiten hervor.⁵⁴ Eine europaweite Tumorregisterauswertung gab ein Fünf-Jahres-Überleben für alle SCCHN

von 68,7% für T1-Stadien und 33,7% für T4-Stadien an.³ In mehreren Studien wurde eine Korrelation zwischen steigender Primärtumorgröße und regionärem Lymphknotenbefall beschrieben. Je nach Tumorlokalisation wird die Wahrscheinlichkeit der prognostisch ungünstigen Lymphknotenmetastasierung für T1-Tumore mit 4-40% und für T4-Tumore mit bis zu 90% angegeben.¹²⁷ Zur Verbesserung der prognostischen Relevanz des TNM-Systems schlugen einige Autoren das zusätzliche Kriterium Tumordicke beziehungsweise Infiltrationstiefe für Tumore der Mundhöhle vor.¹²⁸ Howaldt et al. zeigten durch die Analyse von Daten aus dem Tumorregister der DÖSAK, dass für Tumore der Mundhöhle die Kombination aus Tumordurchmesser und Tumordicke eine höhere prognostische Relevanz hat.¹²⁹ Im Berliner Krebsregister waren keine Daten zur Tumordicke vorhanden, sodass diesbezüglich keine Auswertung vorgenommen werden konnte.

Im Patientenkollektiv lagen bei 36,7% (n=597) bei Diagnosestellung keine regionären Lymphknotenmetastasen vor (N0). Ein Lymphknotenbefall des Stadiums N1 fand sich bei 9,3% (n=151), des Stadiums N2 bei 49,6% (n=808) und des Stadiums N3 bei 4,4% (n=72). Ein positiver Lymphknotenbefall war gehäuft mit einer Tumorlokalisation im Pharynxbereich assoziiert. Diese Werte entsprechen größtenteils den Untersuchungen anderer deutscher Krebsregister. Laut Angaben des Tumorregisters München zeigte sich je nach Tumorentität bei 23,1-71,8% der Fälle ein negativer Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung.⁵⁴ Die Auswertung der Daten des Thüringer Krebsregisters im Zeitraum von 1996-2011 ergab ein N0-Stadium bei Diagnosestellung von 42,3% für alle SCCHN.¹¹⁶ Auch in diesen Analysen war der Lymphknotenbefall bei Tumoren des Larynx und der Mundhöhle weit weniger ausgeprägt als für Malignome des Pharynx. Eine Korrelation zwischen steigender Tumorgröße und der Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall wurde sowohl in der vorliegenden als auch in den genannten Studien beschrieben. In der univariaten Überlebenszeitanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss des N-Stadiums auf die Fünf-Jahres-Überlebensraten. So lagen diese für Tumore im Stadium N0 bei 55% und für Tumore im Stadium N+ nur noch bei 39%. In den Untersuchungen des Tumorregisters Thüringen lagen diese Werte mit 65% und 42% in einem ähnlichen Rahmen.¹¹⁶ In der multivariaten Analyse erwies sich das N-Stadium jedoch nicht mehr als signifikanter Prognoseparameter. Schon in der univariaten Überlebenszeitanalyse zeigte sich trotz Erreichen des Signifikanzniveaus ein punktuell Überlappen der Überlebenskurven der einzelnen N-Stadien. Zu ähnlichen Ergebnissen

kamen auch andere Studien, die die verschiedenen Lymphknotenvariablen bezüglich ihrer prognostischen Relevanz untersuchten.^{126,130} Anzumerken ist dabei, dass die TNM-Klassifikation in ihrer aktuellen Version bezüglich des N-Stadiums einige Modifikationen erfahren hat.⁸² Da die vorliegende Studie jedoch auf der 7. Auflage der TNM-Klassifikation basiert, können hier nur bedingt Aussagen über die prognostische Relevanz des N-Stadiums getroffen werden. Der Vergleich der verschiedenen Lymphknotenvariablen soll jedoch an späterer Stelle separat erfolgen.

5.4.4 Metastasierungsmuster

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich mit 5,1% (n=88) eine geringe Anzahl von Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung. Auch in der Literatur wird eine niedrige Rate an Fernmetastasen bei SCCHN im Vergleich zu anderen Tumoren angegeben. So verzeichnete das Tumorregister München je nach Tumorentität Werte zwischen 2,4 und 8,1%.⁵⁴ In anderen Studien wird der Prozentsatz von Fernmetastasen bei Diagnosestellung mit 1-2% angegeben.¹³¹ Die vergleichsweise hohe Rate an Fernmetastasen in der vorliegenden Studie lässt sich womöglich durch eine Verzerrung aufgrund des hohen Anteils unbekannter Werte MX (25,8%, n=601) erklären. Im Patientengut fanden sich primäre Metastasen am häufigsten bei Hypopharynxtumoren (7%) und nur in 2% der Fälle bei Mundhöhlenkarzinomen. Die gleiche Tendenz zeigte sich auch in anderen Tumorregistern.^{3,54} Ursächlich hierfür könnte die meist späte Diagnosestellung von Hypopharynxtumoren bei fehlenden Frühsymptomen sein. Patienten ohne Fernmetastasen zeigten erwartungsgemäß ein signifikant besseres Fünf-Jahres-Überleben als Patienten im M1-Stadium (52% vs. 10%). Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich das M-Stadium als hochsignifikanter Prognoseparameter. Diese Ergebnisse entsprechen weitestgehend den Daten anderer deutscher Tumorregister.^{54,116} Im Patientengut befanden sich die primären Metastasen in 55% pulmonal. In jeweils etwa 10% der Fälle zeigten sich Metastasen der Knochen, der Lymphknoten und der Leber. In der Literatur wurden Fernmetastasen bei SCCHN ebenfalls hauptsächlich in der Lunge (66%), den Knochen (22%), der Leber (10%) und der Haut beschrieben.^{116,132} Lange Zeit wurde angenommen, dass die Entwicklung von Fernmetastasen bei SCCHN ein passiver Prozess sei, der zwangsläufig mit dem vorherigen Befall regionärer Lymphknoten einhergehe.¹²⁷ Neuere Studien postulieren, dass die Metastasierung bei SCCHN vor allem hämatogen in Abhängigkeit von der Biologie des Primärtumors erfolge.¹³¹

5.5 Umwelt- und Risikofaktoren

Der Konsum von Tabak und Alkohol sind als anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren bekannt.^{12,14} Die kanzerogene Auswirkung des Tabak- und Alkoholkonsums ließ sich in der vorliegenden Studie bestätigen. Die Prävalenz des Nikotinabusus zeigte sich für die betrachteten Patienten als deutlich erhöht im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. Im untersuchten Patientenkollektiv lag der Anteil von Rauchern bei 64,7% (n=597). 35,7% (n=213) der Raucher hatten dabei schon mehr als 40 *pack years* in ihrem Leben konsumiert. Laut einer Studie des Robert Koch-Instituts rauchten in Deutschland in den Jahren 2014/2015 20,8% der Frauen und 27% der Männer mindestens gelegentlich.¹³³ 21% gaben an, starke Raucher zu sein (täglich mehr als 20 Zigaretten). In den letzten 15 Jahren wurde hierbei ein Rückgang des Raucheranteils in Deutschland um etwa 10% beschrieben. Diese Entwicklung könnte die leicht rückläufigen Neuerkrankungsraten an SCCHN der männlichen Bevölkerung in Deutschland in den letzten Jahren erklären.⁸

Laut Angaben des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015 gab es im Jahr 2012 rund 1,8 Millionen Alkoholabhängige in Deutschland.¹³⁴ Dies entspricht einem Prozentsatz von 3,7% der Gesamtbevölkerung. Hierbei waren 5,2% der Männer und 2,1% der Frauen betroffen. Im Patientenkollektiv war der Anteil Alkoholabhängiger mit 7,2% (n=169) fast doppelt so hoch. Da diese Angabe lediglich aus den vermerkten Begleiterkrankungen des Tumorregisters entnommen wurde, ist noch von einer hohen Dunkelziffer bezüglich des tatsächlichen Alkoholkonsums des Patientenkollektivs auszugehen. Die geschlechtsspezifische Ungleichverteilung im Alkohol- und Tabakkonsum in der Gesamtbevölkerung könnte den hohen Männeranteil der Kopf-Hals-Tumore erklären. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Tabak- und Alkoholkonsum der Frauen und Männer festgestellt werden. Dadurch ist anzunehmen, dass für beide Geschlechter gleichermaßen der Gebrauch von Alkohol und Tabak eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Tumorerkrankungen gespielt haben. Das Risiko, ein Karzinom im Kopf-Hals-Bereich zu entwickeln, erhöht sich nach Literaturangaben bei kumulativem Alkohol- und Nikotinabusus um den Faktor 100.¹⁸ Auch im Patientenkollektiv zeigte sich diese Auswirkung durch das in hohem Maße Vorhandensein von kumulativen Risikofaktoren bestätigt. So waren beispielsweise 4% der Patienten Raucher, alkoholabhängig und litten gleichzeitig an einer Erkrankung der Zähne oder des Zahnhalteapparats in Folge schlechter Mundhygiene.

Die Fünf-Jahres-Überlebensraten zeigten tendenziell ein schlechteres Gesamtüberleben der Raucher (41%) verglichen mit den Nichtrauchern (50%) ($p=0,06$). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit SCCHN, die bei Diagnosestellung und während der Behandlung rauchten, ein fast zweimal so hohes Sterberisiko als Nichtraucher hatten.¹³⁵ Patienten mit einer Tabak- oder Alkoholanamnese weisen aufgrund der Feldkanzerisierung im Bereich des oberen Aerodigestivtrakts ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitkarzinomen auf.¹¹ Somit sollte bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ein besonderes Augenmerk auf der individuellen Beratung der Patienten bezüglich ihres Risikoverhaltens liegen.

Neben dem leichten Rückgang der klassischen noxen-assoziierten Kopf-Hals-Tumore zeigte sich in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz HPV-assoziiierter Tumore bei denen die traditionellen Risikofaktoren Alkohol und Tabak oftmals fehlten.⁷ In den USA stieg die Inzidenz HPV-assoziiierter Oropharynx-tumore in den letzten 20 Jahren um 225%.¹³⁶ Im internationalen Vergleich variiert die Prävalenz von HPV dabei insgesamt und hinsichtlich der Tumorlokalisierung je nach geographischer Region und Detektionsmethode erheblich. N'Diaye et al. beschreiben in einer Meta-Analyse, die 12 163 Fälle berücksichtigte, eine HPV-Prävalenz von 45,8% für Tumore des Oropharynx (dabei vor allem der Tonsillen und des Zungengrunds) und 24,2% für Tumore der Mundhöhle.¹³⁷ Eine Infektion mit dem Hochrisiko-Typ HPV16 war hierbei für 82,2% der Fälle verantwortlich. Als Ursache für den Anstieg der Neuerkrankungen wird eine Veränderung im Sexualverhalten angesehen. Es wird weitgehend davon ausgegangen, dass sich orale HPV-Infektionen durch Sexualkontakte vollziehen. In der Analyse von mehreren Fall-Kontroll-Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein HPV-induziertes SCCHN mit der Anzahl der Sexualpartner und praktiziertem Oralverkehr anstieg.¹³⁸

Der Nachweis von HPV-DNA im Tumorgewebe kann mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) erfolgen. Hierbei kann allerdings nicht zuverlässig zwischen einer transitorischen und einer aktiven tumorauslösenden Infektion unterschieden werden.¹³⁶ Als Goldstandard wird deshalb derzeit die Identifizierung von Transkripten der viralen Onkogene E6 und E7 durch mRNA-Techniken angesehen.¹³⁷ Neben diesen kosten- und zeitintensiven Verfahren hat sich der vergleichsweise einfache immunhistochemische Nachweis von p16^{INK4a} als Surrogatmarker der onkogenen Zelltransformation als HPV-Detektionsverfahren etabliert. In einzelnen Fällen kann es allerdings auch zu einer HPV-

unabhängigen Überexpression von p16^{INK4a} durch exogene Noxen kommen.²¹ In einer Meta-Analyse zeigten sich 86,7% der HPV-positiven Oropharynx Tumore auch für p16^{INK4a} positiv.¹³⁷ In der vorliegenden Studie zeigte sich ebenfalls eine hohe Übereinstimmung von HPV- und p16^{INK4a}-Status. So zeigten im Patientenkollektiv nur 6% (n=2) der HPV-Positiven einen negativen p16^{INK4a}-Status. 2% (n=1) der HPV-Negativen hatten einen positiven p16^{INK4a}-Status. Limitierend ist hierbei allerdings anzumerken, dass nicht für alle Patienten sowohl der HPV- als auch der p16^{INK4a}-Status bestimmt wurden. Ähnlich wie in anderen Studien zeigte sich am häufigsten für Tumore des Oropharynx (12%, n=93) ein positiver p16^{INK4a} Nachweis. Der immunhistochemische Nachweis von p16^{INK4a} wurde jedoch nur für 16% der Oropharynx Tumore durchgeführt, sodass die Aussagekraft hinsichtlich der tatsächlichen Prävalenz limitiert bleibt. Außerdem zeigten sich vor allem Karzinome mit basaloider Differenzierung (22%, n=5) als p16^{INK4a}-positiv. Dieser Zusammenhang wurde auch von anderen Autoren beschrieben.^{54,139} Diese sich vom klassischen verhornenden Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich abgrenzende basaloide Differenzierung findet sich auch bei HPV-assoziierten Tumoren der Vulva, des Penis und des Anus.¹⁴⁰

HPV-assoziierten SCCHN wird trotz ihrer meist fortgeschrittenen Tumorstadien eine bessere Prognose als HPV-negativen Tumoren nachgesagt. In einer Meta-Analyse aus 5681 Patienten konnte ein um 60% verringertes Sterberisiko für HPV-positive Karzinome ermittelt werden.²¹ Auch in den Fünf-Jahres-Überlebensraten der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren ein signifikant besseres Gesamtüberleben (74% vs. 34%, p=0,007). Bei der Analyse bezüglich des p16^{INK4a}-Status stellte sich hingegen nur eine Tendenz dar (p=0,08). Aufgrund der zu geringen Fallzahlen wurde hinsichtlich des HPV- und p16^{INK4a}-Status nur eine univariate Überlebenszeitanalyse durchgeführt, sodass eine mögliche Beeinflussung der Prognose durch andere tumor- und patientenbezogene Merkmale nicht auszuschließen ist.

Für die verbesserte Prognose von HPV-assoziierten Tumoren werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Einerseits scheint die virusbedingte Reduzierung von p53 nicht mit der durch Noxen hervorgerufenen Mutation von p53 gleichzusetzen zu sein.¹³⁹ Des Weiteren zeigen HPV-positive Tumore ein verbessertes Ansprechen auf eine Radio- oder kombinierte Radiochemotherapie.²¹

Der Zusammenhang zwischen Tabak- und Alkoholkonsum und HPV-Infektion in der Karzinogenese von SCCHN wird kontrovers diskutiert. Während festgestellt wurde, dass

bei HPV-induzierten SCCHN die klassischen Risikofaktoren Tabak und Alkohol oftmals fehlten, so wird dennoch von einer Interaktion zwischen Rauchen und HPV-Infektion bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren ausgegangen.²² Tabak scheint die Suszeptibilität einer oralen HPV-Infektion zu erhöhen und die Immunantwort auf die Infektion zu behindern.¹³⁹ Eine ähnliche synergistische Wirkung in der Pathogenese von SCCHN könnte dabei dem Alkoholkonsum zukommen. Zur verbesserten Prävention und Risikostratifizierung sind jedoch weitere Studien in diesem Gebiet zwingend erforderlich. Die aktive Immunisierung gegen die HPV-Subtypen 6,11,16 und 18 wird in Deutschland seit 2006 angewendet. Eine generelle Impfempfehlung aller Mädchen zwischen 12-17 Jahren zur Prävention von HPV-induzierten Zervixkarzinomen wurde 2007 durch die STIKO ausgesprochen. Um eine generelle Schutzwirkung; auch in Bezug auf andere HPV-assoziierte Erkrankungen sowie Kopf-Hals-Tumore; zu erzielen, müsste die Impfung jedoch auch Jungen appliziert werden.¹³⁹ Ein landesweites geschlechtsunabhängiges Impfprogramm konnte in Australien schon zu einer signifikanten Reduktion von Genitalwarzen der männlichen Bevölkerung führen.¹⁴¹ In den USA konnte in einer Querschnittsstudie eine signifikante Reduktion der oralen HPV-Prävalenz von geimpften im Vergleich zu nicht-geimpften Männern festgestellt werden.¹⁴² Angesichts der steigenden Inzidenz HPV-induzierter Erkrankungen und der Kosteneffizienz dieser Präventionsmaßnahme sollte auch in Deutschland die Umsetzung eines generellen Impfprogramms diskutiert werden.¹⁴¹ Obgleich als Prophylaxe hocheffektiv, so haben bisherige Impfstoffe keinen therapeutischen Nutzen. Derzeit befinden sich einige therapeutische Impfstoffe, die sich gegen die viralen Onkogene E6 und E7 richten, in der klinischen Entwicklung.¹³⁹

Bedingt durch die rasch steigenden Inzidenzen HPV-assoziiierter Tumore wird momentan nach möglichst nicht-invasiven Nachweisverfahren gesucht, die auch als mögliche Screening-Methoden eingesetzt werden könnten. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse konnten orale Abstriche beziehungsweise Mundspülungen eine hohe Spezifität (92%) bei moderater Sensitivität (72%) bezüglich der Detektion von HPV in Kopf-Hals-Tumoren erzielen.¹³⁶ Aufgrund der relativ hohen Rate an falsch-negativen Ergebnissen eignet sich dieses Verfahren jedoch nur bedingt zum HPV-Screening der gesunden Bevölkerung.

Neben der Infektion mit HPV sind auch andere Virusinfektionen gehäuft mit dem Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren verbunden. Immunsuppression hervorgerufen durch eine

Infektion mit HIV oder nach einer Organtransplantation geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines SCCHN einher.³² In einer Meta-Analyse konnte ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Kopf-Hals-Tumore für HIV-Infizierte festgestellt werden.³¹ Im Patientenkollektiv lag der Anteil der aufgrund von einer HIV-Infektion (0,8%) oder im Zuge einer Organtransplantation Immunsupprimierten bei 1,5% (n=35). Laut Angaben des Robert Koch-Instituts gab es in Deutschland im Jahr 2016 rund 0,1% HIV-Infizierte.¹⁴³ Der erhöhte Anteil HIV-Positiver im Patientenkollektiv steht somit im Einklang mit bereits publizierten Ergebnissen. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ist eine Aussage über die tatsächliche Prävalenz von HIV und möglicher anderer Virusinfektionen (zum Beispiel Hepatitis C) jedoch nur bedingt zu treffen.

Saisonale Variationen der Inzidenz von Tumorerkrankungen wurden bereits für Malignome der Schilddrüse, der Mamma, der Haut und der Prostata, jedoch noch nicht für Kopf-Hals-Tumore beschrieben.^{40,41} Im Falle einer tatsächlichen Saisonalität der Neuerkrankungen könnten Zeitpunkt von Screening-Untersuchungen und Therapieschemata entsprechend angepasst werden. Aufgrund unterschiedlicher Tumorzellproliferationsraten und Latenzzeiten wurden für die jeweiligen Tumorentitäten Inzidenzmaxima für verschiedene Monate des Jahres aufgezeigt. Akslen et al. beschrieben anhand der Auswertung eines norwegischen Tumorregisters eine signifikant erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen im Spätherbst und Winter.⁴¹ Für Mammakarzinome zeigte sich eine erhöhte Rate an Neuerkrankungen im Frühling.⁴⁰ Als Erklärung dieses Phänomens werden mehrere Hypothesen diskutiert. Eine Variation hormonaler Faktoren wie TSH und Östrogen- beziehungsweise Progesteronrezeptoren im Jahresverlauf könnten hierbei entscheidende Wachstumssignale für das Tumorgewebe geben. Intrinsische biologische Rhythmen und saisonale Differenzen in der DNA-Synthese könnten ebenfalls an der Pathogenese von Tumoren beteiligt sein.⁴¹ Strukturelle Unterschiede im Zugang zu Gesundheitseinrichtungen während Ferienzeiten könnten zu einer verspäteten Diagnosestellung beitragen.⁴⁰ Letztlich wird auch Vitamin D eine wichtige Rolle in der Zelldifferenzierung, Angiogenese und Apoptose und damit an der Entstehung von verschiedenen Malignomen zugeschrieben.¹⁴⁴ In einer finnischen prospektiven Kohortenstudie zeigte sich bei Diagnosestellung eine signifikant erhöhte Prävalenz einer Vitamin D-Insuffizienz bei Patienten mit SCCHN im Vergleich zur restlichen Bevölkerung (65% vs. 22%).¹⁴⁵ Niedrige Vitamin D-Spiegel in den Wintermonaten könnten somit auch die Inzidenz von SCCHN beeinflussen. In einer

Studie grönländischer Inuit (n=54) zeigte sich keine signifikante saisonale Variation im Auftreten von Nasopharynxkarzinomen.⁴² Die Autoren kritisierten hierbei jedoch selbst die sehr geringe Fallzahl. In einer Arbeit des ungarischen Tumorregisters im Zeitraum von 1984-2013 (n=959 307) zeigte sich keine Korrelation zwischen Mortalität und Jahreszeit bei Kopf-Hals-Tumoren.¹⁴⁶ Tracheal- und Bronchialkarzinome traten hierbei signifikant gehäuft im Spätherbst auf, wobei Larynxkarzinome in dieser Arbeit nicht separat untersucht wurden. Svoboda et al. beschrieben in einer Studie mit 230 Patienten mit Larynxkarzinomen ein signifikant gehäuftes Auftreten von Frühsymptomen wie Heiserkeit in den ersten drei Monaten des Jahres.⁴³

Subjektiv ließ sich ein saisonaler Trend in der Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren im Berliner Patientenkollektiv feststellen. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde für einen Zeitraum von fünf Jahren die Rate an Neuerkrankungen im Patientenkollektiv zunächst für die einzelnen Monate und anschließend nach Jahreszeiten zusammengefasst ausgewertet. Im untersuchten Kollektiv erkrankten die meisten Patienten im Monat Juli (9,9%, n=210) und die wenigsten im Monat April (7,3%, n=170). Insgesamt wurden die meisten Diagnosen während des Sommers gestellt (26,4%, n=616), jedoch zeigte sich weder im Vergleich der einzelnen Monate noch der jeweiligen Jahreszeiten eine signifikante Differenz. Auch eine Subgruppenanalyse hinsichtlich Tumorstadien, Nikotinabusus, HPV-Status und Tumorlokalisation zeigte kein signifikant gehäuftes Auftreten der Malignome. In Anbetracht der hohen Fallzahl der Studie und der ganzjährigen Patientenbetreuung unabhängig von Ferienzeiten an einer Uniklinik kann hierbei von einem repräsentativen Ergebnis ausgegangen werden. Das untersuchte Patientenkollektiv wies wie bereits beschrieben hinsichtlich der Tumorcharakteristika und Risikofaktoren eine ähnliche Zusammensetzung wie andere deutsche Tumorregister auf, sodass davon auszugehen ist, dass für Kopf-Hals-Tumore keine saisonale Variation in der Inzidenz besteht. Zur weiteren Analyse könnten jedoch die Daten überregionaler Tumorregister über einen längeren Zeitraum ausgewertet werden.

5.6 Therapiemodalitäten

Die Wahl der angewandten Therapie erfolgte in Abhängigkeit des Tumorstadiums, der Tumorlokalisation und patientenbezogenen Faktoren wie Komorbiditäten und Alter. Im Patientenkollektiv wurde die Mehrheit (71,3%, n=1536) chirurgisch behandelt, wobei 34,3% (n=739) als alleinige Therapiemaßnahme eine Operation erhielten. 12,4% (n=267) wurden zusätzlich adjuvant bestrahlt, 17,9% (n=386) erhielten eine adjuvante

Radiochemotherapie und 6,7% (n=144) eine adjuvante Antikörpertherapie mit Cetuximab. 28,7% (n=621) der Patienten wurden ausschließlich konservativ behandelt. 5,7% (n=124) erhielten als Monotherapie eine Radiotherapie und 23% (n=497) eine kombinierte Radiochemotherapie. Diese Verteilung der Therapiemodalitäten entspricht weitgehend den Daten aus dem Thüringer Tumorregister bei denen 74% der Patienten chirurgisch therapiert wurden.¹¹⁶ In der univariaten Überlebenszeitanalyse zeigten sich die chirurgischen Therapieverfahren den primär konservativen überlegen (p=0,003). Im Vergleich der Fünf-Jahres-Überlebensraten zeigten Patienten mit alleiniger Operation das beste und Patienten mit alleiniger Radiotherapie das schlechteste Outcome (61% vs. 12%). In der multivariaten Analyse wurden nur die operativ versorgten Patienten eingeschlossen. Hierbei stellte die angewandte Therapiemodalität (Operation als Monotherapie vs. Operation und adjuvante Therapie) keinen signifikanten Prognoseparameter dar. Als mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte die Verteilung der Therapiemodalitäten in Abhängigkeit des Tumorstadiums gelten. Ein sinnvoller Vergleich der Therapien ist bei prätherapeutisch heterogenen Patientengruppen nicht möglich. Im Patientenkollektiv zeigte sich, dass sich 68% (n=291) der Patienten, die eine ausschließliche Resektion erhielten, in den UICC-Stadien I und II befanden. Primär definitiv konservative Verfahren fanden hingegen zum Großteil in den fortgeschrittenen Stadien III und IV Anwendung. Somit ist anzunehmen, dass die chirurgische Therapie zwar zu einer verbesserten Prognose beitrug, diese jedoch auch durch das bei Diagnosestellung niedrige Tumorstadium bedingt war. Bei lokal begrenztem Tumorwachstum ist in Abhängigkeit der Tumorlokalisation eine vollständige Tumorresektion mit Erhalten der Funktionalität des Patienten anzustreben.⁸³ Die S3-Leitlinie für Mundhöhlenkarzinome empfiehlt bei Zurückbleiben von Residualtumorgewebe eine adjuvante Therapie.⁸³ In der ausschließlich operativ versorgten Patientengruppe lag der Anteil der R0-Resektionen erwartungsgemäß mit 66% (n=486) am höchsten, da im Falle positiver Schnittränder die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie gegeben ist.⁸⁵ Bei Hochrisiko-Patienten mit R1- oder R2-Resektion und extrakapsulärem Lymphknotenwachstum zeigte sich dabei in randomisierten Studien eine adjuvante Radiochemotherapie der Radiotherapie überlegen.¹⁰² Auch in der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit einer R0-Resektion sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit R1-Resektion. Divi et al.

identifizierten in einer retrospektiven Kohortenanalyse negative Schnittränder ebenfalls als signifikanten Prognoseparameter.⁹⁴

Im Vergleich der konservativen Therapieverfahren zeigte sich ein signifikant besseres Fünf-Jahres-Überleben bei Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (42% vs. 12%). Eine alleinige Radiatio kann sowohl in kurativer als auch in palliativer Situation angewendet werden.⁵⁴ Bei lokal begrenzten Tumorstadien stellt sie laut S3-Leitlinien zur Therapie von Mundhöhlenkarzinomen hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine gleichwertige Option zur primären Tumorresektion dar.⁸³ Im Patientenkollektiv wurde eine alleinige Bestrahlung jedoch zu 75% (n=87) im Tumorstadium IV angewendet, sodass hierbei von einer palliativen Zielsetzung auszugehen ist. Bei lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum ist in Abwesenheit von gravierenden Komorbiditäten eine simultane Radiochemotherapie indiziert.⁵⁴ In der MACH-NC-Meta-Analyse von Pignon et al. zeigte sich durch den Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie nach fünf Jahren ein Überlebensvorteil von 4,5% im Vergleich zur Radiotherapie. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen demnach den Vorteil der multimodalen Therapie.

5.7 Lymphknotenvariablen

Die Metastasierung des Tumors über das lymphatische System in regionale Lymphknoten stellt den ersten Schritt der tumorösen Dissemination dar.¹⁴⁷ Eine exakte Einschätzung des Lymphknotenbefalls ist zur Therapieplanung und Abschätzung der Prognose unerlässlich. Schon das Vorhandensein einer einzigen Lymphknotenmetastase ist mit einer Reduzierung des Gesamtüberlebens um 50% verbunden.^{95,148} Bedingt durch die hohe Metastasierungstendenz von Kopf-Hals-Tumoren in regionäre Lymphknoten ist die Ausräumung der Halslymphknoten (*Neck Dissection*) eine wichtige Säule der Therapie. So wird auch bei klinisch inapparentem Lymphknotenbefall eine prophylaktische *Neck Dissection* zur Aufdeckung okkulten Metastasen empfohlen.⁵⁴ In einer Meta-Analyse, die 3244 Patienten einschloss, konnte für Patienten mit lokal begrenztem Mundhöhlenkarzinom und klinischem N0 Hals eine signifikant verminderte Rezidivrate nach der Durchführung einer elektiven *Neck Dissection* verzeichnet werden.¹⁴⁹

Trotz Kenntnis der hohen prognostischen Signifikanz des Lymphknotenbefalls kommt es immer wieder zu Diskussionen, wie viele Lymphknoten bei einer *Neck Dissection*

optimalerweise entfernt werden sollten. Ebrahimi et al. beschrieben anhand einer multivariaten Datenauswertung von 1567 Patienten mit elektiver *Neck Dissection* bei klinischem N0-Befund ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben bei Entfernung von ≥ 18 Lymphknoten.¹⁵⁰ In einer nationalen Kohortenstudie mit 63 971 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Zeitraum von 2003-2014 konnte dieser Zusammenhang zwischen der Anzahl der entnommenen Lymphknoten und dem Gesamtüberleben validiert werden. Divi et al. beschrieben für die Gruppe mit < 18 resezierten Lymphknoten trotz günstigerer Tumoreigenschaften ein um 18% höheres Sterberisiko als für die Patienten mit ≥ 18 entnommenen Lymphknoten.⁹⁴ Dieser Überlebensvorteil bei einem *cut-off* von 18 Lymphknoten galt sowohl bei einem klinischen N0 als auch einem klinischen N+ Hals. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der univariaten Überlebenszeitanalyse kein signifikanter Unterschied der beiden Patientengruppen bei Verwendung des *cut-offs* von 18 resezierten Lymphknoten. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit sind die genauen Beweggründe für die Anzahl der entfernten Lymphknoten nicht nachzuvollziehen. Möglicherweise wurden vor allem bei Patienten mit aggressivem Tumorwachstum und ausgeprägtem Lymphknotenbefall eine radikalere *Neck Dissection* mit mehr als 18 resezierten Lymphknoten durchgeführt. In diesem Falle hinge die Prognose nicht nur von der Anzahl der entfernten Lymphknoten, sondern auch von den prätherapeutischen Tumormerkmalen ab. Um die Anzahl der entnommenen Lymphknoten als chirurgischen Qualitätsparameter zu etablieren, empfiehlt sich die Durchführung prospektiver Studien unter Berücksichtigung weiterer prognosebestimmender Faktoren wie adjuvante Therapien, Komorbiditäten und HPV-Status.

Die Wertigkeit der TNM-Klassifikation zur Prognoseeinschätzung wird immer wieder kontrovers diskutiert. In der früheren dieser Arbeit zu Grunde liegenden TNM-Klassifikation wurde lediglich die Größe der befallenen Lymphknoten und die Seite des Befalls zur Bestimmung des N-Stadiums verwendet.⁸¹ In der aktuellen 8.Auflage wurde erstmals zusätzlich das extrakapsuläre Lymphknotenwachstum als Prognosefaktor herangezogen. Bei p16-positiven Oropharynx Tumoren spielt hingegen nur die Anzahl an Lymphknotenmetastasen (≤ 4 oder > 4) zur Bestimmung des N-Stadiums eine Rolle.⁸² Die Einbeziehung des extrakapsulären Lymphknotenwachstums als wichtigen Prognosefaktor konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. So zeigten Patienten

mit extrakapsulärem Befall sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben.

In einer Studie von Wurdemann et al. zum Vergleich der 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation bezüglich der Prognoseeinschätzung p16-positiver Oropharynxkarzinome zeigte sich durch die alte Einteilung eine insuffiziente Risikostratifizierung der einzelnen UICC-Stadien.¹¹² Die aktuelle TNM-Klassifikation bildete bis auf den Vergleich der Tumorstadien II und III die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Tumorstadien adäquat ab. Trotz der verbesserten Risikostratifizierung durch die neue TNM-Klassifikation scheint es demzufolge notwendig, weitere prognosebestimmende Lymphknotenvariablen zu etablieren. Die Lymphknotenrate als Quotient aus befallenen Lymphknoten und untersuchten Lymphknoten wurde für andere solide Tumore (zum Beispiel des Magens, der Mamma und des Ösophagus) schon als unabhängiger Prognosefaktor beschrieben.¹⁴⁸ Sie spiegelt einerseits das Ausmaß der *Neck Dissection* und andererseits die Anzahl der durch den Pathologen aufgearbeiteten Lymphknoten wieder. Sie gilt daher nicht nur als Index für die Krankheitslast, sondern gibt gleichzeitig auch Aufschluss über chirurgische und pathologische Qualitätsstandards.⁹⁵ Auch im untersuchten Patientenkollektiv erwies sich die Lymphknotenrate mit den Kategorien 0%, 0-12,5% und >12,5% sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebenszeitanalyse als hochsignifikanter Prognoseparameter. So hatten Patienten mit einer Lymphknotenrate >12,5% ein 3,59-mal höheres Sterberisiko als Patienten mit einer Lymphknotenrate von 0%. In der multivariaten Analyse zeigte sich die Lymphknotenrate außerdem dem pN-Stadium überlegen, welches kein Signifikanzniveau erreichte. Auch in der univariaten Überlebenszeitanalyse der N-Stadien zeigte sich, dass die Überlebenskurven der einzelnen N-Stadien sich punktuell kreuzten.

In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2018 mit unterschiedlichen Tumorentitäten aus dem Kopf-Hals-Bereich zeigte sich die Lymphknotenrate ebenfalls mehrheitlich als unabhängiger Prognoseparameter.⁹⁵ Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien und der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung des optimalen Signifikanzniveaus wurden *cut-off* Werte zwischen 2% und 20% angegeben. Für die Integration in den klinischen Alltag wurden dahingehend unterschiedliche *cut-off* Werte je nach Art der *Neck Dissection* vorgeschlagen. Außerdem sollten chirurgische und pathologische Protokolle mit einer Mindestanzahl an zu resezierenden und zu

untersuchenden Lymphknoten etabliert werden. In der aktuellen TNM-Klassifikation werden zur Etablierung des N-Stadiums bei einer selektiven *Neck Dissection* mindestens 10 und bei einer radikalen *Neck Dissection* mindestens 15 resezierte Lymphknoten gefordert.⁸² Im untersuchten Patientenkollektiv wurden im Mittel 26,7 Lymphknoten entnommen, sodass davon auszugehen ist, dass jene Standards größtenteils eingehalten wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass Tumorpatienten im Vergleich zu Gesunden über eine unterschiedliche Anzahl von Lymphknoten verfügen.¹⁵¹ Beasley et al. zeigten, dass es in Tumoren des Oropharynx zu einer intratumoralen Proliferation von Lymphgefäßen kommt, die mit der Metastasierung der Lymphknoten in Verbindung steht.¹⁵² Parmar et al. wiesen mittels immunhistochemischen Verfahren eine erhöhte Dichte von Lymphgefäßen im peritumoralen Gewebe bei SCCHN-Patienten mit Lymphknotenbefall nach.¹⁵³ Die lymphatische Metastasierung von Kopf-Hals-Tumoren wird dabei durch die tumorgesteuerte Lymphangiogenese unterstützt. Die Lymphknotenrate könnte somit die Kapazität des Tumors zur Lymphangiogenese beurteilen und sein biologisches Verhalten charakterisieren.¹⁴⁸ Durch die Verwendung der Lymphknotenrate könnte verhindert werden, dass das Risiko des zervikalen Lymphknotenbefalls unterschätzt wird (*Understaging*). So können im Falle einer inadäquaten *Neck Dissection* Patienten als lymphknotennegativ klassifiziert werden, die in Wahrheit einen Lymphknotenbefall haben. Diese Patienten haben dann durch das Übersehen von Lymphknotenmetastasen beziehungsweise durch den Verbleib eventueller Mikrometastasen eine schlechtere Prognose als Patienten mit tatsächlichem N0 Hals. Bei Patienten mit einem einzelnen befallenen Lymphknoten und ungünstiger Lymphknotenrate, könnte zur Prognoseverbesserung das Ausmaß der *Neck Dissection* erweitert werden. Bei einem kontralateralen Lymphknotenbefall ist der Einsatz der Lymphknotenrate als diagnostisches Kriterium nur eingeschränkt anwendbar, da eine bilaterale *Neck Dissection* zur Prognoseeinschätzung durchgeführt werden müsste.⁹⁵ Gleichermaßen ist sie bei Vorhandensein von Lymphknotenkonglomeraten nicht anwendbar, da eine Differenzierung der Anzahl der beteiligten Lymphknoten nur schwer möglich ist.¹⁴⁸ Durch die Verwendung der Lymphknotenrate kann somit nicht nur die Effizienz des chirurgischen Eingriffs beurteilt werden, sondern auch die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie bestimmt werden. So beschrieben Urban et al. in einer retrospektiven Studie aus 3091 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom nur bei Patienten mit

einer Lymphknotenrate >12,5% einen Überlebensvorteil durch Einsatz einer adjuvanten Bestrahlung.¹⁵⁴ Reinisch et al. und Prabhu et al. empfehlen bei einer hohen Lymphknotenrate aufgrund eines erhöhten Rezidivrisikos den Einsatz einer adjuvanten Radiochemotherapie.^{130,148}

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der *Neck Dissection* und dem Gesamtüberleben scheint nicht linear zu verlaufen.¹⁵⁵ So beschreiben Ebrahimi et al. bei mehr als 32 entfernten Lymphknoten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang aufgrund radikalerer Operationsintentionen bei aggressiven Tumoren.¹⁵⁶ Möglicherweise ist die prognostische Aussagekraft der Lymphknotenrate bei einer sehr hohen Anzahl resezierter Lymphknoten daher limitiert. In einer Studie mit 12 437 Patienten von Roberts et al., die die Lymphknotenvariablen pN-Stadium, Lymphknotenrate und Anzahl befallener Lymphknoten verglich, zeigte sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten als besserer Prognoseparameter als die Lymphknotenrate.⁹⁶ In einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse zeigte sich für >5 befallene Lymphknoten ein *Hazard Ratio* von 4,41 und für eine Lymphknotenrate >12,5% ein *Hazard Ratio* von 3,60. Das pN-Stadium stellte sich hingegen in seiner prognostischen Signifikanz insbesondere für Oropharynxkarzinome als unzureichend heraus. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit den Kategorien 0, 1-5 und >5 sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als hochsignifikanter Prognoseparameter. So hatten Patienten mit mehr als 5 befallenen Lymphknoten ein 3,53-mal höheres Sterberisiko als Patienten ohne Lymphknotenbefall. Das pN-Stadium hingegen erreichte in der multivariaten Analyse kein Signifikanzniveau. In der vorliegenden Studie unterschieden sich die *Hazard Ratios* für die Lymphknotenrate und die Anzahl befallener Lymphknoten nur unwesentlich, sodass beide Variablen im Patientenkollektiv als vergleichbare Prognoseparameter anzusehen sind. Beide Lymphknotenvariablen waren außerdem dem pN-Stadium überlegen, wobei jedoch anzumerken ist, dass die Neuerungen der TNM-Klassifikation durch die vorliegende Arbeit nicht miteinbezogen werden konnten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen demnach die Ansicht, dass sowohl die Lymphknotenrate als auch die Anzahl positiver Lymphknoten zur Etablierung des N-Stadiums herangezogen werden sollten. Im Einklang mit den Ergebnissen von Roberts et al. hat die Anzahl der befallenen Lymphknoten bereits in die 8.Auflage der TNM-Klassifikation p16-positiver Oropharynxkarzinome Einzug erhalten.⁹⁶

Neben den erläuterten Lymphknotenvariablen werden zusätzlich noch weitere mögliche Prognoseparameter diskutiert. So beschrieben Yildiz et al. in einer retrospektiven Studie aus 225 SCCHN-Patienten den Logarithmus des Quotienten der Anzahl positiver und untersuchter Lymphknoten als beste prognosebestimmende Lymphknotenvariable.¹²⁶ Die Autoren postulierten, dass sie für Patienten ohne Lymphknotenbefall besser geeignet sei als die Lymphknotenrate und auch bei einer geringen Anzahl resezierter Lymphknoten eine adäquate Risikostratifizierung erlaube.

Limitationen der genannten Studien bestehen in ihrem retrospektiven Charakter, dem Einschluss heterogener Tumorentitäten sowie teilweise uneinheitlicher Therapiekonzepte. Zur Etablierung optimaler *cut-off* Werte der Lymphknotenvariablen als Entscheidungsgrundlage für den Einsatz adjuvanter Therapien sind prospektive Studien mit großen Patientenkollektiven wünschenswert. Letztlich ist anzumerken, dass die diskutierten Lymphknotenvariablen bisher nur für chirurgisch therapierte Patienten relevant sind, da ihnen ein pathologisches *Staging* zu Grunde liegt. Ein Augenmerk sollte dahingehend künftig auch auf der Etablierung von Prognoseparametern für Patienten mit einem klinischen Lymphknoten-*Staging* liegen.

5.8 Fazit

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie mit 2333 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich im Zeitraum von 2012-2016 war es, eine mögliche saisonale Variation der Inzidenz unter Berücksichtigung von Tumorstadien und Risikofaktoren zu untersuchen. Außerdem galt es, unabhängige prognosebestimmende Faktoren zu etablieren.

Das Patientenkollektiv zeigte im Vergleich zu anderen epidemiologischen Arbeiten eine ähnliche Verteilung der Risikofaktoren positiver p16^{Ink4a}-Status sowie Alkohol- und Nikotinabusus. Eine subjektiv vermutete saisonale Variation der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts ließ sich weder für das Gesamtkollektiv noch für einzelne Subgruppen bestätigen. Aufgrund der hohen Fallzahl der Studie, der ganzjährigen Patientenbetreuung unabhängig von Ferienzeiten an einer Universitätsklinik und der ausgeprägten Repräsentativität des Patientenkollektivs ist hierbei von einem zuverlässigen Ergebnis auszugehen.

Die Karzinome wurden mehrheitlich erst im Tumorstadium IV entdeckt. Bedingt durch die schlechte Prognose bei fortgeschrittenem Tumorstadium, wäre eine frühzeitige

Diagnosestellung beziehungsweise Prävention der Malignome wünschenswert. Denkbar wären hierbei Screening-Programme der besonders gefährdeten Personengruppen sowie eine flächendeckende Impfung gegen Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomvirus.^{141,157}

Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 47% und das krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überleben von 64% waren mit den Resultaten anderer deutscher Tumorregister vergleichbar.^{8,54,116} Inwieweit neue Therapiestrategien wie zielgerichtete Antikörpertherapien und die Immuntherapie die insgesamt niedrigen und über die Jahre stagnierenden Überlebensraten der Kopf-Hals-Tumore verbessern werden, bleibt abzuwarten.

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse erwiesen sich die Lymphknotenrate und die Anzahl positiver Lymphknoten als hochsignifikante Prognoseparameter, wohingegen das pN-Stadium keinen signifikanten Einfluss zeigte. Mit steigender Lymphknotenrate und Anzahl befallener Lymphknoten nahm das Gesamtüberleben signifikant ab. Eine routinemäßige Dokumentation der Lymphknotenrate und der Anzahl positiver Lymphknoten als Prognosefaktoren empfiehlt sich daher neben der Verwendung der TMM-Klassifikation. Ebenso erwiesen sich das Alter, das T-Stadium, das M-Stadium sowie das extrakapsuläre Wachstum als prognosebestimmend. Inwieweit durch die kürzlichen Änderungen der TNM-Klassifikation bereits eine adäquatere Risikostratifizierung der Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen möglich ist, ließ sich durch die vorliegende Studie nicht eruieren.

Insgesamt ist anzumerken, dass eine lückenlose Erfassung tumor- und patientenbezogener Daten sowie angewandter Therapiemodalitäten zu einer vollständigen epidemiologischen Auswertung und Qualitätssicherung wünschenswert wären.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzer K, Sautier W, Chucholowski M, Eckel R, Faas I, Wilmes E, Ehrenfeld M, Arnold W, Kastenbauer E, Holzel D. [Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck]. *Laryngo-rhino- otologie* 2002;81:499-508.
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, Khubchandani J, Kumar GA, Kutz M, Lan Q, Larson HJ, Liang X, Lim SS, Lopez AD, MacIntyre MF, Marczak L, Marquez N, Mokdad AH, Pinho C, Pourmalek F, Salomon JA, Sanabria JR, Sandar L, Sartorius B, Schwartz SM, Shackelford KA, Shibuya K, Stanaway J, Steiner C, Sun J, Takahashi K, Vollset SE, Vos T, Wagner JA, Wang H, Westerman R, Zeeb H, Zoeckler L, Abd-Allah F, Ahmed MB, Alabed S, Alam NK, Aldhahri SF, Alem G, Alemayohu MA, Ali R, Al-Raddadi R, Amare A, Amoako Y, Artaman A, Asayesh H, Atnafu N, Awasthi A, Saleem HB, Barac A, Bedi N, Bensenor I, Berhane A, Bernabe E, Betsu B, Binagwaho A, Boneya D, Campos-Nonato I, Castaneda-Orjuela C, Catala-Lopez F, Chiang P, Chibueze C, Chittheer A, Choi JY, Cowie B, Damtew S, das Neves J, Dey S, Dharmaratne S, Dhillon P, Ding E, Driscoll T, Ekwueme D, Endries AY, Farvid M, Farzadfar F, Fernandes J, Fischer F, TT GH, Gebru A, Gopalani S, Hailu A, Horino M, Horita N, Hussein A, Huybrechts I, Inoue M, Islami F, Jakovljevic M, James S, Javanbakht M, Jee SH, Kasaeian A, Kedir MS, Khader YS, Khang YH, Kim D, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, El Razek HMA, Malekzadeh R, Malta DC, Marcenes W, Markos D, Melaku YA, Meles KG, Mendoza W, Mengiste DT, Meretoja TJ, Miller TR, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nand D, Le Nguyen Q, Nolte S, Ogbo FA, Oladimeji KE, Oren E, Pa M, Park EK, Pereira DM, Plass D, Qorbani M, Radfar A, Rafay A, Rahman M, Rana SM, Soreide K, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou SG, Shaikh MA, She J, Shiue I, Shore HR, Shrimme MG, So S, Soneji S, Stathopoulou V, Stroumpoulis K, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabares-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tessema GA, Thakur JS, Tran BX, Ukwaja KN, Uzochukwu BSC, Vlassov VV, Weiderpass E, Wubshet Terefe M, Yeboyo HG, Yimam HH, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Zaidi Z, Zaki MES, Zenebe ZM, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524-48.
3. Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015;51:2130-43.
4. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer research* 1998;18:4779-86.
5. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology* 2009;45:309-16.
6. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1765-77.
7. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 2014;26:123-41.
8. Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 11. Auflage ed. Berlin 2017.
9. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol* 2003;41:807-17.
10. Weber A, Tannapfel A. Prognosefaktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Hno* 2002;50:35-42.
11. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-8.
12. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart P, Jr., Menezes A, Matos E,

- Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, de Carvalho MB, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178:679-90.
13. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, Chuang SC, Muscat J, Chen C, Schwartz SM, Smith E, Zhang ZF, Morgenstern H, Wei Q, Li G, Kelsey KT, McClean M, Winn DM, Schantz S, Yu GP, Gillison ML, Zavallos JP, Boffetta P, Olshan AF. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2016.
 14. Maier H, Weidauer H, Zoller J, Seitz HK, Flentje M, Mall G, Born IA. Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. *Alcoholism, clinical and experimental research* 1994;18:387-91.
 15. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *The Lancet Oncology* 2009;10:173-80.
 16. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF, Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research* 1988;48:3282-7.
 17. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral oncology* 1998;34:99-104.
 18. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-c, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Maso LD, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang Z-F, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009;18:541-50.
 19. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215.
 20. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
 21. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head & neck oncology* 2010;2:15.
 22. 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:407-20.
 23. Munger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* 1989;63:4417-21.
 24. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129-36.
 25. Vousden KH. Regulation of the cell cycle by viral oncoproteins. *Seminars in cancer biology* 1995;6:109-16.
 26. Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Dienes HP, Eckel HE, Pfister HJ, Fuchs PG. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003;162:747-53.

27. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G, Lo KW. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral oncology* 2014;50:330-8.
28. Nobles J, Wold C, Fazekas-May M, Gilbert J, Friedlander PL. Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope* 2004;114:2119-22.
29. Mahale P, Sturgis EM, Tweardy DJ, Ariza-Heredia EJ, Torres HA. Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;108.
30. Metgud R, Astekar M, Verma M, Sharma A. Role of viruses in oral squamous cell carcinoma. *Oncology Reviews* 2012;6:e21.
31. Deeken JF, Tjen ALA, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, Dezube BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1228-35.
32. McLemore MS, Haigentz M, Jr., Smith RV, Nuovo GJ, Alos L, Cardesa A, Brandwein-Gensler M. Head and neck squamous cell carcinomas in HIV-positive patients: a preliminary investigation of viral associations. *Head and neck pathology* 2010;4:97-105.
33. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, Shpitzer T, Bachar G. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head & neck* 2014;36:181-6.
34. Riechelmann H. [Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx]. *Laryngo- rhino- otologie* 2002;81:573-9.
35. Vaughan TL, Strader C, Davis S, Daling JR. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *International journal of cancer* 1986;38:677-83.
36. Franke AA, Lai JF, Kawamoto CT, Pokhrel P, Herzog TA. University of Hawai'i Cancer Center connection: Areca (betel) nut consumption: an underappreciated cause of cancer. *Hawai'i journal of medicine & public health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health* 2014;73:400-3.
37. Chainani-Wu N, Epstein J, Touger-Decker R. Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice. *J Am Dent Assoc* 2011;142:166-9.
38. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral oncology* 2000;36:170-4.
39. van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, Hilgers FJ, Balm AJ. Radiation-induced tumours of the head and neck. *The Journal of laryngology and otology* 1995;109:346-9.
40. Lambe M, Blomqvist P, Bellocco R. Seasonal variation in the diagnosis of cancer: a study based on national cancer registration in Sweden. *Br J Cancer* 2003;88:1358-60.
41. Akslen LA, Sothorn RB. Seasonal variations in the presentation and growth of thyroid cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1174-9.
42. Albeck H, Coleman M, Nielsen NH, Hansen HS, Hansen JP. Space-time clustering of nasopharyngeal carcinoma in Greenland Eskimos. *Br J Cancer* 1985;52:909-14.
43. Svoboda V. Time relations in the symptomatology of the pre-therapeutic period of cancer of the larynx. *Neoplasma* 1969;16:455-62.
44. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517:576-82.
45. Cho J, Johnson DE, Grandis JR. Therapeutic Implications of the Genetic Landscape of Head and Neck Cancer. *Seminars in radiation oncology* 2018;28:2-11.
46. Kemmer JD, Johnson DE, Grandis JR. Leveraging Genomics for Head and Neck Cancer Treatment. *J Dent Res* 2018;22034518756352.
47. Tinhofer-Keilholz I. *Die Tumorbologie von Kopf-Hals-Tumoren* 2014.
48. Fukusumi T, Califano JA. The NOTCH Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Dent Res* 2018;22034518760297.
49. Gingerich MA, Smith JD, Michmerhuizen NL, Ludwig M, Devenport S, Matovina C, Brenner C, Chinn SB. Comprehensive review of genetic factors contributing to head and neck squamous cell carcinoma development in low-risk, nontraditional patients. *Head & neck* 2018.

50. Zilles K, Tillmann B. Anatomie. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag 2010.
51. Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde mit 6 Tabellen [mit Fallquiz] / Thomas Lenarz
Hans-Georg Boenninghaus. In: Boenninghaus H-G, ed. Springer-Lehrbuch. 14., überarb. Aufl. ed. Berlin Heidelberg 2012; XV, 445 S. : zahlr. Ill., graph. Darst.-XV, S. :.
52. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. 2018. (Accessed 19.02.2018, at https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-diagnosis-and-staging-of-head-and-neck-cancer?search=scchn§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H3.)
53. Silverman S, Jr., Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984;53:563-8.
54. Mast G. Kopf-Hals-Malignome. 5. Auflage ed. München: Tumorzentrum München; 2014.
55. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *The Laryngoscope* 2011;121:304-9.
56. Hujala K, Sipila J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:17-20.
57. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & neck* 2011;33:949-53.
58. Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head & neck* 2008;30:1246-52.
59. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987;165:593-600.
60. Ying M, Bhatia KSS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging* 2013;13:658-69.
61. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1997;123:149-52.
62. Weissman JL, Akindele R. Current imaging techniques for head and neck tumors. *Oncology (Williston Park, NY)* 1999;13:697-709; discussion 13.
63. Yang L, Luo D, Li L, Zhao Y, Lin M, Guo W, Zhou C. Differentiation of malignant cervical lymphadenopathy by dual-energy CT: a preliminary analysis. *Scientific Reports* 2016;6:31020.
64. Kuno H, Onaya H, Iwata R, Kobayashi T, Fujii S, Hayashi R, Otani K, Ojiri H, Yamanaka T, Satake M. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. *Radiology* 2012;265:488-96.
65. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, Oouchi A, Sido M, Nagakura H, Akiba H, Koito K, Himi T, Asakura K. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1999;43:273-8.
66. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, Morikawa M, Uetani M, Kabasawa H, Shigeno K, Hayashi K, Takahashi H, Nakamura T. Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR American journal of neuroradiology* 2003;24:1627-34.
67. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick G. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1991;32:1548-55.
68. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *The Laryngoscope* 2012;122:1974-8.

69. Johnson JT, Branstetter B. PET/CT in head and neck oncology: State-of-the-art 2013. *The Laryngoscope* 2014;124:913-5.
70. Fischer CA, Straehler-Pohl HJ, Rödel R, Textor HJ, Bootz F, Biersack HJ. Kombinierte PET/CT-Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren 2004.
71. Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head & neck* 1998;20:197-203.
72. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:261-9.
73. Spector ME, Wilson KF, Light E, McHugh JB, Bradford CR. Clinical and pathologic predictors of recurrence and survival in spindle cell squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:242-7.
74. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear, nose, & throat journal* 2006;85:74.
75. Wittekind C. [General aspects of tumor grading]. *Der Pathologe* 2016;37:283-4.
76. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 1992;166:375-81.
77. Weichert W, Ihrler S, Boxberg M, Agaimy A, Mollenhauer M, Hartmann A. [Morphology of non cutaneous head and neck squamous cell carcinoma]. *Der Pathologe* 2018;39:3-10.
78. Westra WH, Lewis JS, Jr. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Oropharynx. *Head and neck pathology* 2017;11:41-7.
79. Fletcher C, Organization WH. WHO classification of tumours of soft tissue and bone / edited by Christopher D.M. Fletcher. Lyon: IARC Press; 2013.
80. Wittekind C. TNM-Supplement: Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung. Weinheim: Wiley-VCH; 2013.
81. Wittekind C. TNM: Klassifikation Maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
82. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
83. Wolff K-D, Bootz F, J B. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms - S3 Leitlinie. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012.
84. Lorincz BB, Jowett N, Knecht R. Decision management in transoral robotic surgery: Indications, individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment for head and neck cancer from a European perspective. *Head & neck* 2016;38 Suppl 1:E2190-6.
85. Baddour HM, Jr., Magliocca KR, Chen AY. The importance of margins in head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:248-55.
86. Wong CH, Wei FC. Microsurgical free flap in head and neck reconstruction. *Head & neck* 2010;32:1236-45.
87. Momoh AO, Yu P, Skoracki RJ, Liu S, Feng L, Hanasono MM. A prospective cohort study of fibula free flap donor-site morbidity in 157 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:714-20.
88. Barczak W, Golusinski P, Luczewski L, Suchorska WM, Masternak MM, Golusinski W. The importance of stem cell engineering in head and neck oncology. *Biotechnol Lett* 2016;38:1665-72.
89. Goodwin WJ, Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *The Laryngoscope* 2000;110:1-18.
90. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2008;134:536-8.
91. Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:113-7.
92. Fasunla AJ, Greene BH, Timmesfeld N, Wiegand S, Werner JA, Sesterhenn AM. A meta-analysis of the randomized controlled trials on elective neck dissection versus therapeutic neck dissection in oral cavity cancers with clinically node-negative neck. *Oral oncology* 2011;47:320-4.

93. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, Bakholdt V, Krogdahl A, von Buchwald C, Bilde A, Sebbesen LR, Odell E, Gurney B, O'Doherty M, de Bree R, Bloemena E, Flach GB, Villarreal PM, Fresno Forcelledo MF, Junquera Gutierrez LM, Amezcaga JA, Barbier L, Santamaria-Zuazua J, Moreira A, Jacome M, Vigili MG, Rahimi S, Tartaglione G, Lawson G, Nollevaux MC, Grandi C, Donner D, Bragantini E, Dequanter D, Lothaire P, Poli T, Silini EM, Sesenna E, Dolivet G, Mastronicola R, Leroux A, Sassoon I, Sloan P, McGurk M. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015;51:2777-84.
94. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC, Shah JL, Hara W. Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3892-7.
95. Talmi YP, Takes RP, Alon EE, Nixon IJ, Lopez F, de Bree R, Rodrigo JP, Shaha AR, Halmos GB, Rinaldo A, Ferlito A. Prognostic value of lymph node ratio in head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck* 2018.
96. Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, Holsinger FC, Oakley-Girvan I, Divi V. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2016;122:1388-97.
97. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Dinshaw K, Prabhash K, Chaturvedi P, D'Cruz A. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2012;104:343-8.
98. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014;89:13-20.
99. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Gregoire V, Nankivell M, Zackrisson B, Szutkowski Z, Suwinski R, Poulsen M, O'Sullivan B, Corvo R, Laskar SG, Fallai C, Yamazaki H, Dobrowsky W, Cho KH, Garden AS, Langendijk JA, Viegas CMP, Hay J, Lotayef M, Parmar MKB, Auperin A, van Herpen C, Maingon P, Trotti AM, Grau C, Pignon JP, Blanchard P, Group MC. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2017;18:1221-37.
100. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, Weber RS, Fuller CD, Peters LJ. Final Report of a Prospective Randomized Trial to Evaluate the Dose-Response Relationship for Postoperative Radiation Therapy and Pathologic Risk Groups in Patients With Head and Neck Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2017;98:1002-11.
101. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, Geara FB, Klotch DW, Goepfert H, Peters LJ. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001;51:571-8.
102. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2012;84:1198-205.
103. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, Berrocal A, Garcia-Giron C, Irigoyen A, Sastre J, Martinez-Trufero J, Brandariz Castelo JA, Verger E, Cruz-Hernandez JJ, Spanish H, Neck Cancer Cooperative G. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25:216-25.
104. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. 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.

105. Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW, Head, Neck Disease Site G. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;46:29.
106. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schueler A, Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
107. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, Petrucci A, Bacigalupo A, Crociani M, Lastrucci L, Vecchio S, Bonomo P, Pasinetti N, Triggiani L, Cavagnini R, Costa L, Tonoli S, Maddalo M, Grisanti S. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:427-35.
108. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
109. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, Foa P, Rottey S, Skladowski K, Tahara M, Pai VR, Faivre S, Blajman CR, Forastiere AA, Stein BN, Oliner KS, Pan Z, Bach BA, investigators S. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:697-710.
110. Moskovitz J, Moy J, Ferris RL. Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2018;20:22.
111. Guidi A, Codeca C, Ferrari D. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Med Oncol* 2018;35:37.
112. Wurdemann N, Wagner S, Sharma SJ, Prigge ES, Reuschenbach M, Gattenlohner S, Klussmann JP, Wittekindt C. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2017;7:129.
113. Dudley WN, Wickham R, Coombs N. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *J Adv Pract Oncol* 2016;7:91-100.
114. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e42-4.
115. Braakhuis BJ, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral oncology* 2014;50:670-5.
116. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, Muller A, Schultze-Mosgau S, Schlattmann P, Schmalenberg H. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral oncology* 2014;50:1157-64.
117. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer.; 2013.
118. Bayer O. Veränderung von Inzidenz und Mortalität von Kopf-Hals-Malignomen in Rheinland-Pfalz, 2000-2009. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2015.
119. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
120. Alonso JE, Han AY, Kuan EC, Suh JD, John MAS. Epidemiology and survival outcomes of sinonasal verrucous carcinoma in the United States. *The Laryngoscope* 2018;128:651-6.
121. Auerbach A, Aguilera NS. Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoid lesions of the head and neck. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:12-22.
122. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head and neck pathology* 2017;11:16-22.

123. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:168-76.
124. Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck* 1992;14:224-9.
125. Boxberg M, Jesinghaus M, Dorfner C, Mogler C, Drecoll E, Warth A, Steiger K, Bollwein C, Meyer P, Wolff KD, Kolk A, Weichert W. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. *Histopathology* 2017;70:1125-37.
126. Yildiz MM, Petersen I, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. Which is the most suitable lymph node predictor for overall survival after primary surgery of head and neck cancer: pN, the number or the ratio of positive lymph nodes, or log odds? *Journal of cancer research and clinical oncology* 2016;142:885-93.
127. Werner J, Dünne AA, M. Lippert B. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen 2002.
128. Hedge P, Roy S, Shetty T. Tumor Infiltration Depth as a Prognostic Parameter for Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res* 2017.
129. Howaldt HP, Frenz M, Pitz H. Proposal for a modified T-classification for oral cancer. *The DOSAK. J Craniomaxillofac Surg* 1993;21:96-101.
130. Prabhu RS, Hanasoge S, Magliocca KR, Hall WA, Chen SA, Higgins KA, Saba NF, El-Deiry M, Grist W, Wadsworth JT, Chen AY, Beitler JJ. Lymph node ratio influence on risk of head and neck cancer locoregional recurrence after initial surgical resection: implications for adjuvant therapy. *Head & neck* 2015;37:777-82.
131. Allen CT, Law JH, Dunn GP, Uppaluri R. Emerging insights into head and neck cancer metastasis. *Head & neck* 2013;35:1669-78.
132. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:202-7.
133. Zeiher J, Kuntz B, Lange C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
134. Piontek D, Kraus L. Epidemiologischer Suchtsurvey 2015. *Sucht*, 62(5), 259-269 2015.
135. Osazuwa-Peters N, Adjei Boakye E, Chen BY, Tobo BB, Varvares MA. Association Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Survival, Smoking at Diagnosis, and Marital Status. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017.
136. Gipson BJ, Robbins HA, Fakhry C, D'Souza G. Sensitivity and specificity of oral HPV detection for HPV-positive head and neck cancer. *Oral oncology* 2018;77:52-6.
137. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, Bosch FX, de Sanjose S, Trottier H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2014;15:1319-31.
138. 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, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Daudt AW, Curado MP, Chen C, Castellsague 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;39:166-81.
139. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klusmann JP. [Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer]. *Laryngo- rhino- otologie* 2012;91 Suppl 1:S1-26.
140. Williams GR, Lu QL, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Properties of HPV-positive and HPV-negative anal carcinomas. *J Pathol* 1996;180:378-82.
141. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect* 2016;144:449-68.
142. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, Gillison ML. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:262-7.

143. Robert-Koch-Institut. HIV/Aids in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2017;Ausgabe 47/2017.
144. Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D and its analogs in cancer treatment and prevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:192-201.
145. Orell-Kotikangas H, Schwab U, Osterlund P, Saarilahti K, Makitie O, Makitie AA. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. *Head & neck* 2012;34:1450-5.
146. Virag K, Nyari TA. Seasonal variation of cancer mortality in Hungary between 1984 and 2013. *Scand J Public Health* 2017;1403494817744074.
147. Franchi A, Gallo O, Massi D, Baroni G, Santucci M. Tumor lymphangiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma: a morphometric study with clinical correlations. *Cancer* 2004;101:973-8.
148. Reinisch S, Kruse A, Bredell M, Lubbers HT, Gander T, Lanzer M. Is lymph-node ratio a superior predictor than lymph node status for recurrence-free and overall survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2014;21:1912-8.
149. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, Fliss DM. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:857-65.
150. Ebrahimi A, Clark JR, Amit M, Yen TC, Liao CT, Kowalski LP, Kreppel M, Cernea CR, Bachar G, Villaret AB, Fliss D, Fridman E, Robbins KT, Shah JP, Patel SG, Gil Z. Minimum nodal yield in oral squamous cell carcinoma: defining the standard of care in a multicenter international pooled validation study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3049-55.
151. Friedman M, Lim JW, Dickey W, Tanyeri H, Kirshenbaum GL, Phadke DM, Caldarelli D. Quantification of lymph nodes in selective neck dissection. *The Laryngoscope* 1999;109:368-70.
152. Beasley NJ, Prevo R, Banerji S, Leek RD, Moore J, van Trappen P, Cox G, Harris AL, Jackson DG. Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer. *Cancer research* 2002;62:1315-20.
153. Parmar P, Marwah N, Parshad S, Yadav T, Batra A, Sen R. Clinicopathological Significance of Tumor Lymphatic Vessel Density in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;70:102-10.
154. Urban D, Gluck I, Pfeffer MR, Symon Z, Lawrence YR. Lymph node ratio predicts the benefit of post-operative radiotherapy in oral cavity cancer. *Radiother Oncol* 2013;106:74-9.
155. Divi V, Harris J, Harari PM, Cooper JS, McHugh J, Bell D, Sturgis EM, Cmelak AJ, Suntharalingam M, Raben D, Kim H, Spencer SA, Laramore GE, Trotti A, Foote RL, Schultz C, Thorstad WL, Zhang QE, Le QT, Holsinger FC. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer* 2016.
156. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer* 2011;117:2917-25.
157. Whang SN, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Recent Progress in Therapeutic Treatments and Screening Strategies for the Prevention and Treatment of HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Viruses* 2015;7:5040-65.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten und absolute Zahlen von Mundhöhlen- und Pharynxmalignomen in Deutschland von 1999-2015 nach Geschlecht.....	11
Abb. 2: Anatomie des Pharynx im medianen Sagitalschnitt des Kopfes.....	15
Abb. 3: Lymphknotenleiveinteilung nach der American Head and Neck Society.....	23
Abb. 4: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs über die Zeit.....	34
Abb. 5: Altersverteilung nach Geschlecht bei Diagnose.....	35
Abb. 6: Tumorlokalisation der Karzinome (n=2333).....	36
Abb. 7: Tumorlokalisation nach Geschlecht (n=2333).....	36
Abb. 8: Differenzierungsgrad der Tumorentitäten (n=1993).....	37
Abb. 9: Prozentuale Verteilung der T-Stadien (n=1706).....	38
Abb.10: Prozentuale Verteilung der N-Stadien (n=1628).....	39
Abb. 11: Prozentuale Verteilung der M-Stadien (n=1732).....	39
Abb. 12: Prozentuale Verteilung der UICC-Stadien (n=1724).....	40
Abb. 13: Häufigkeit und Lokalisation der Fernmetastasierung der Tumore bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv (n=88).....	41
Abb. 14: Posttherapeutische Fernmetastasierungslokalisationen der Tumoren im Gesamtkollektiv (n=84).....	42
Abb. 15: Saisonale Variation der Inzidenz des Gesamtkollektivs.....	42
Abb. 16: Verteilung der Fallzahlen auf die Berliner Bezirke.....	43
Abb. 17: Prozentuale Verteilung des Raucherstatus (n=923).....	44
Abb. 18: Prozentuale Verteilung der Pack years der Raucher (n=604).....	44
Abb. 19: Prozentuale Verteilung der Therapiemodalitäten (n=2157).....	47
Abb. 20: Prozentuale Verteilung der R-Klassifikation (n=1536).....	49
Abb. 21: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs (n=2333).....	50
Abb. 22: Geschlechtsspezifische Überlebenskurven (n=2333).....	51
Abb. 23: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Diagnosealter (n=2333).....	52
Abb. 24: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Tabakkonsum (n=923).....	52
Abb. 25: Überlebenskurven in Abhängigkeit des HPV-Status (n=78).....	53
Abb. 26: Überlebenskurven der Tumorlokalisationen (n=2333).....	54
Abb. 27: Überlebenskurven der T-Stadien (n=1706).....	55
Abb. 28: Überlebenskurven der N-Stadien (n=1628).....	56
Abb. 29: Überlebenskurven der Tumorstadien (n=1724).....	57

Abb. 30: Überlebenskurven in Abhängigkeit der Therapiemodalität (n=2157).....	58
Abb. 31: Überlebenskurven in Abhängigkeit von positiven Lymphknoten.....	59
Abb. 32: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lymphknotenrate.....	59
Abb. 33: Überlebenskurven in Abhängigkeit der R-Klassifikation.....	60
Abb. 34: Überlebenskurven in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums.....	61

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Histomorphologisches Grading der WHO.....	18
Tab. 2: pTNM-Klassifikation für p16-negative Oropharynxkarzinome.....	19
Tab. 3: Stadieneinteilung für p16-negative Oropharynxkarzinome.....	20
Tab. 4: Residualtumorklassifikation der UICC.....	20
Tab. 5: Aufteilung des Gesamtpatientenkollektivs von 1980-2017.....	30
Tab. 6: Tumorspezifisches Diagnosealter nach Geschlecht.....	35
Tab. 7: Histologische Verteilung der Tumorentitäten.....	37
Tab. 8: Verteilung der T-Stadien nach Tumorlokalisation.....	38
Tab. 9: Verteilung der N- und M-Stadien nach Lokalisation.....	40
Tab. 10: Vergleich der klinischen und pathologischen UICC-Stadien.....	41
Tab. 11: Verteilung von Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (n=2333).....	45
Tab. 12: Verteilung von kumulativen Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (n=2333).....	45
Tab. 13: Gegenüberstellung von HPV- und p16 ^{INK4a} -Status im Kollektiv (n=2333).....	46
Tab. 14: HPV- und p16 ^{INK4a} -Status nach Tumorlokalisation (n=2333).....	46
Tab. 15: HPV- und p16 ^{INK4a} -Status nach Tumorphistologie (n=2333).....	46
Tab. 16: Verteilung der Therapiemodalitäten nach UICC-Stadien (n=1724).....	47
Tab. 17: Verteilung der Therapiemodalitäten nach Tumorlokalisation (2157).....	48
Tab. 18: R-Klassifikation in Abhängigkeit von der Therapie (n=1536).....	49
Tab. 19: Überlebensstatistik des Gesamtkollektivs (n=2333).....	50
Tab. 20: Progression in Abhängigkeit der Tumorlokalisation (n=2333).....	51
Tab. 21: Geschlechtsspezifische Überlebensstatistik (n=2333).....	51
Tab. 22: Überlebensstatistik in Abhängigkeit vom Diagnosealter (n=2333).....	52
Tab. 23: Überlebensstatistik in Abhängigkeit vom Tabakkonsum (n=923).....	53
Tab. 24: Überlebensstatistik in Abhängigkeit des HPV-Status (n=78).....	53
Tab. 25: Überlebensstatistik der Tumorentitäten (n=2333).....	54
Tab. 26: Überlebensstatistik der T-Stadien (n=1706).....	55
Tab. 27: Überlebensstatistik der N-Stadien (n=1628).....	56

Tab. 28: Überlebensstatistik der Tumorstadien (n=1724).....	57
Tab. 29: Überlebensstatistik in Abhängigkeit der Therapiemodalität (n=2157).....	58
Tab. 30: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von positiven Lymphknoten (n=1032).....	59
Tab. 31: Überlebensstatistik in Abhängigkeit von der Lymphknotenrate (n=1032).....	60
Tab. 32: Überlebensstatistik in Abhängigkeit der R-Klassifikation (n=1536).....	60
Tab. 33: Überlebensstatistik in Abhängigkeit des extrakapsulären Wachstums (n=297)	61
Tab. 34: Multivariate Analyse nach Lymphknotenrate (n=1032).....	62
Tab. 35: Multivariate Analyse nach Anzahl der befallenen Lymphknoten (n=1032).....	63

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Laura Hoffmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts - Eine retrospektive Studie zu Saisonalität, Umwelteinflüssen und Prognose“ 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) 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/der Betreuer/in, 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

CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Heidi Olze für die freundliche Überlassung des sehr interessanten Promotionsthemas und ihre hilfreiche Unterstützung.

Außerordentlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Katharina Stölzel für die hervorragende Betreuung während jeder Phase der Dissertation. Sie gewährte mir mit ihrer motivierenden Art eine wertvolle und kompetente Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Dissertation. Ihre Anregungen und Korrekturvorschläge beim Verfassen der Arbeit kamen mir sehr zugute.

Ein weiterer Dank geht an die Mitarbeiter des *Charité Comprehensive Cancer Centers* für die freundliche Bereitstellung der Datenbank und die Hilfeleistung beim Umgang mit den Patientendaten.

Danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie für die statistische Beratung zu Beginn der statistischen Auswertung der Patientendaten sowie für die kompetente Beantwortung meiner Fragen beim Verfassen der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, Heike und Sven Hoffmann, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben. Zuletzt gilt mein herzlicher Dank Herrn Kurt Herold für sein in mich gesetztes Vertrauen sowie Herrn Patrick Hoffmann für das Gegenlesen der Arbeit und ihre kontinuierliche Unterstützung.