Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie

Leiter: Prof. Dr. med. T. Hoffmann

Stellenwert der posttherapeutischen Biopsie bei Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Verfasserin: Michelle Breitling
Geboren in: Weißenhorn
2026

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Johannes Döscher

2. Berichterstatter: PD Dr. Adrian von Witzleben

Tag der Promotion: 01.10.2026

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS III

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS V

1. EINLEITUNG 1

1.1. EPIDEMIOLOGIE 1
1.2. ÄTIOLOGIE 3
1.2.1. Alkohol- und Tabakkonsum 3
1.2.2. HPV und p16INK4a 6
1.2.3. Weitere Risikofaktoren 9
1.3. HISTOLOGIE 9
1.4. TNM-KLASSIFIKATION 12
1.5. DIAGNOSTIK 18
1.6. PROGNOSTISCHE FAKTOREN 22
1.7. THERAPIE 24
1.7.1. Kurative Therapie 25
1.7.1.1. Operative Therapie 25
1.7.1.2. Strahlentherapie 27
1.7.1.3 Systemtherapie 28
1.7.2. Palliative Therapie 29
1.7.2.1. Palliative Chirurgie 29
1.7.2.2. Palliative Radiatio 30
1.7.2.3. Palliative Systemtherapie 30
1.7.3. Best Supportive Care 34
1.8. NACHSORGE 35
1.9. TRACHEOTOMIE 40
1.10 ZIELE DER ARBEIT 42

2. METHODEN 43

2.1. ALLGEMEINE METHODEN 43
2.2. PATIENTENKOLLEKTIV 43
2.3. DATENERHEBUNG 46
2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG 48

3. ERGEBNISSE 57

3.1. DESKRIPTIVE STATISTIK 57
3.1.1. Allgemeine epidemiologische Daten 57
3.1.2. Risikofaktoren: Alkohol- und Nikotinabusus 59
3.1.3. HPV 62
3.1.4. Tumor 66
3.1.4.1. TNM-Klassifikation 66
3.1.4.2. Tumorlokalisation 67
3.1.4.3. Primärtumor (T-Stadium) 70
3.1.4.4. Regionäre Lymphknoten (N-Stadium) 72
3.1.4.5. Fernmetastasen (M-Stadium) 73
3.1.4.6. Grading 74
3.1.4.7. Tumorstadium nach UICC 75
3.1.5. Therapie 77
3.1.6. Therapieansprechen 82
3.1.6.1. Bildmorphologisches Therapieansprechen 82
3.1.6.2. Histologisches Therapieansprechen 86
3.1.6.3. Weitere Therapie 87
3.2. GRUNDCHARAKTERISTIKA DER PATIENTENKOHORTEN 90
3.3. ÜBEREINSTIMMUNG HISTOLOGISCHES UND BILDMORPHOLOGISCHES THERAPIEANSPRECHEN 94

3.4. TUMORRESIDUUM UND -REZIDIV 99
3.4.1. Nachbeobachtungszeit *99*
3.4.2. Residualtumor *100*
3.4.3. Rezidiv *101*
3.4.4. Rezidivfreies Überleben (RFS) *103*
3.4.5. Lokalisation Tumorrezidiv *104*
3.5. GESAMTÜBERLEBEN 106
3.6. ZWEITKARZINOM 109
3.7. TRACHEOSTOMA 113

4. DISKUSSION 117

4.1. ÜBEREINSTIMMUNG VON HISTOLOGIE UND BILDGEBUNG 117
4.2. BEDEUTUNG DER POSTTHERAPEUTISCHEN BIOPSIE FÜR DEN NACHWEIS VON RESIDUALTUMOR UND REZIDIV 119
4.3. BEDEUTUNG DER POSTTHERAPEUTISCHEN BIOPSIE FÜR DAS REZIDIVFREIE UND DAS GESAMTÜBERLEBEN 123
4.4. AUFTRETEN VON ZWEITKARZINOMEN IM KONTEXT DER UNTERSUCHTEN NACHSORGESTRATEGIEN 126
4.5. TRACHEOTOMIE ALS SEKUNDÄRER KLINISCHER ENDPUNKT 128
4.6. STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER ARBEIT 129
4.7. SCHLUSSFOLGERUNG 132

5. ZUSAMMENFASSUNG 133

6. LITERATURVERZEICHNIS 136

7. ANHANG 142

7.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 142
7.2. TABELLENVERZEICHNIS 143
7.3. DANKSAGUNG 145
7.4. LEBENSLAUF 146

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
a.e.	am ehesten
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARF	alternative reading frame (alternatives Leseraster)
AUC-2, AUC-6	Systemtherapieschema: Carboplatin
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Karzinom
CDK	cyclin dependent kinase (Cyclin-abhänige Kinase)
Cis	Carcinoma in situ
cM	klinische Fernmetastasenkategorie (TNM)
cN	klinische Lymphknotenkategorie (TNM)
CNV	Copy Number Variation
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete response
cT	klinische Tumorkategorie (TNM)
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CUP	Carcinoma of unknown primary
C2-Abusus	Alkoholabusus
df	degress of freedom (Freiheitsgrade)
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DOI	depth of invasion (Invasionstiefe)
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxaribonukleinsäure)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGF(R)	Epidermal Growth Factor (Receptor)
ENE	Extranodale Extension (Kapseldurchbruch)
EXTREME	Systemtherapieschema: Cisplatin, 5-FU, Cetuximab

E2F	early region 2 binding factor (E2F-Transkriptionsfaktoren)
G	Grading
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
G1-Phase	Gap-1-Phase (Zellzyklusphase)
HNO	Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
IC	Induktionschemotherapie
inkl.	inklusive
INK4a	inhibitor of cyclin dependent kinase 4a (Inhibitor der Cylin-abhängigen Kinase 4a)
ITB	Interdisziplinäres Tumorboard
KI	Konfidenzintervall
Mdm2	mouse/murine double minute 2 homolog (Regulatorpotein, Onkogen)
mind.	mindestens
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MR	Mixed response
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
ND	Neck Dissection
o.n.A.	ohne nähere Angabe
OP	Operation
OPSSC	Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Patienten-ID	Patienten-Identifikationsnummer
PD	Progressive disease
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEG	Perkutan endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutan endoskopische Jejunostomie

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Kombination Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
PFC	Systemtherapieschema: Platinderivat, 5-FU, Cetuximab
PR	Partial response
pRCT	primäre Radiochemotherapie
postRCT	nach Abschluss der Radiochemotherapie
p14ARF	protein 14 alternative reading frame (Tumorsuppressorprotein)
p16INK4a	protein 16 inhibitor of cyclin dependent kinase 4a (Tumorsuppressorprotein)
p16+	positive Expression von p16INK4a
p16-	negative Expression von p16INK4a
p53	protein 53 (Tumorsuppressorprotein)
Rb	Retinoblastomprotein (Tumorsuppressorprotein)
RCT	Radiochemotherapie
RFS	Recurrence-Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SD	Stable disease
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
sog.	sogenannten
Tab.	Tabelle
TNM	Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis
TPEx	Systemtherapieschema: Docetaxel, Cisplatin, Cetuximab
TPF	Systemtherapieschema: Docetaxel, Cisplatin, 5-FU
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKU	Universitätsklinikum Ulm
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche

vs.	versus
WHO	World Health Organization
x^2	Chi-Quadrat-Verteilung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
5-FU	5-Fluorouracil

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Kopf-Hals-Tumore sind eine heterogene Gruppe maligner Tumore. Zu ihr gehören Karzinome von Mundhöhle und Lippen, Oropharynx, den großen Speicheldrüsen, Nasopharynx, Hypopharynx, Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen sowie Kehlkopf. Im Weiteren wird auf die Tumoren im Bereich von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx eingegangen.

Entsprechend der aktuellen Daten der American Cancer Society aus dem Jahr 2025 machen Karzinome der Mundhöhle und des Rachens bei Männern ca. 4% aller malignen Tumorerkrankungen aus. Damit gehören sie zu den zehn häufigsten Tumorentitäten bei Männern [57].
Betrachtet man die epidemiologischen Kennzahlen aus Deutschland anhand der Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2020 so zeigt sich, dass Tumore der Mundhöhle und des Rachens einen prozentualen Anteil von 3,5% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern ausmachen. Auf Tumore im Bereich des Kehlkopfes kommen bei Männern erneut 1,0%, sodass Kopf-Hals-Tumore kumulativ die sechst-häufigste Tumorlokalisation bei Männern darstellen. Bei den Frauen bilden Kopf-Hals-Tumore kumulativ Platz 12 (Tumore der Mundhöhle und des Rachens 1,8%, Kehlkopftumore 0,2%) der häufigsten Krebsneuerkrankungen neben Tumoren der Harnblase und des Gebärmutterhalses [68].

Das Zentrum für Krebsregisterdaten Deutschland erfasste 2022 insgesamt 13.189 Fälle von Krebs in den Bereichen Mundhöhle und Rachen. Davon waren 4.277 Patienten weiblich und 8.912 Männer. Dabei lag die standardisierte Sterberate bei 1,7 je 100.000 Personen bei den Frauen und bei den Männern ca. drei Mal so hoch mit einer Sterberate von 5,7 pro 100.000 [68].
Die Zahl der Neuerkrankungen an Kehlkopfkrebs lag 2022 in Deutschland bei insgesamt 3.067. Die Geschlechterverteilung zeigt auch hier, dass Männer mit 2.611 Fällen deutlich häufiger erkranken als Frauen, auf die nur 456 der Kehlkopfkrebsfälle zurückgehen. Die standardisierte Sterberate liegt im Vergleich zu der Sterberate von Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen mit 0,3 pro 100.000 bei

den Frauen und 1,7 je 100.000 bei den männlichen Patienten, deutlich niedriger [68].

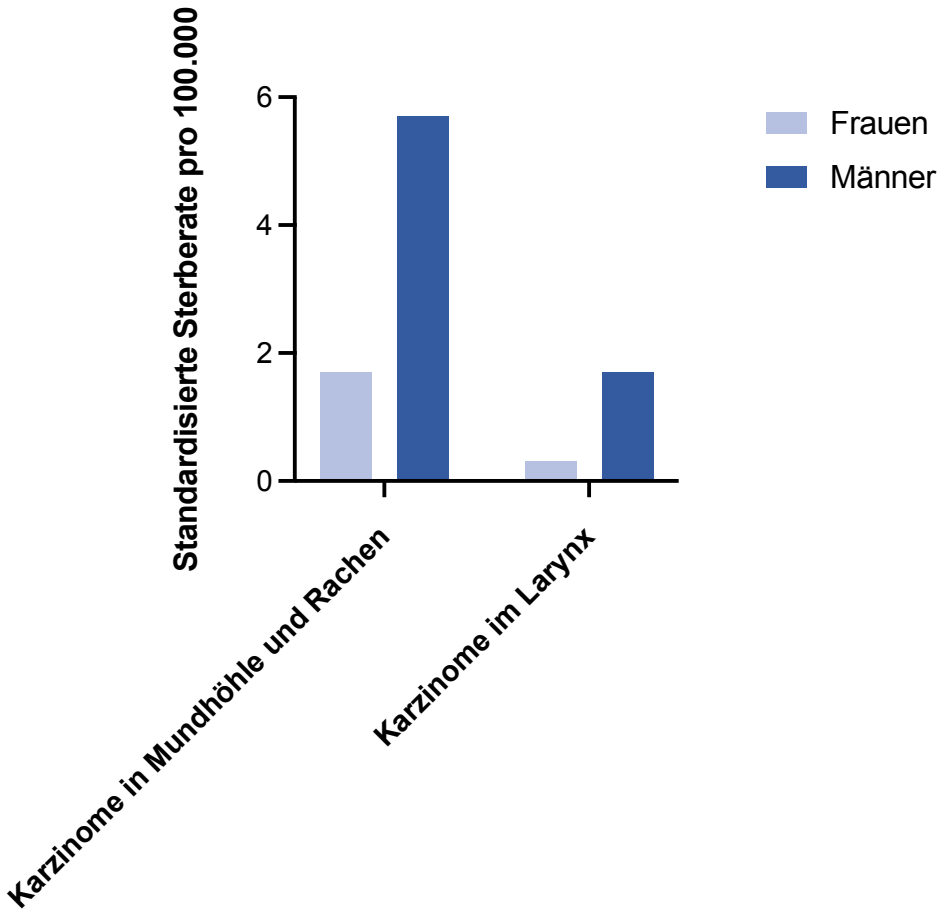


Abbildung 1: Sterberate Karzinome in Mundhöhle und Rachen sowie Larynx 2022, geschlechtsspezifisch [68]

Betrachtet man die epidemiologischen Zahlen der letzten Jahre, welche durch das Robert-Koch-Institut veröffentlicht wurden, so zeigt sich, dass die standardisierten Erkrankungsraten für Karzinome in Mundhöhle und Rachen bei Männern und Frauen zwischen 1999 und 2011 stetig angestiegen sind. Seit 2011 ist bei den Männern ein leichter Rückgang zu verzeichnen, wohingegen sich die standardisierte Erkrankungsrate sowie auch die Sterberate bei den Frauen nahezu konstant zeigt (standardisierte Erkrankungsrate ca. 7 pro 100.000 im Jahr 2017 und standardisierte Sterberate ca. 2 pro 100.000 im Jahr 2017). Die Mortalitätsrate bei den Männern zeigt hingegen über den gesamten Zeitraum einen leichten Rückgang [68].

Die Erkrankungsrate an Kehlkopfkrebs zeigt bei den Männern seit dem Jahr 1999 eine deutliche Regredienz (ca. 8 pro 100.000 im Jahr 1999 vs. ca. 5,5 pro 100.000 im Jahr 2016). Ebenso nimmt auch die Sterberate bei den Männern ab (ca. 3 pro 100.000 im Jahr 1999 vs.ca. 1,9 pro 100.000 im Jahr 2017). Bei den Frauen hingegen zeigen sich beide Raten nahezu konstant [68].

Das mittlere Erkrankungsalter an Kehlkopfkarzinomen bei Diagnosestellung lag 2020 für beide Geschlechter bei 67 Jahren. Bei Tumoren in den Bereichen Mundhöhle und Rachen erkranken Männer hingegen ca. 2-3 Jahre früher als Frauen [68].

1.2. Ätiologie

1.2.1. Alkohol- und Tabakkonsum

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumore zählen Alkohol- und Tabakkonsum. Hierbei hat sich insbesondere die Kombination beider Genussmittel als schädlich erwiesen, da diese mit einer deutlich gesteigerten Inzidenz an Kopf-Hals-Tumoren einhergeht.

Rumgay et al. veröffentlichten 2021 eine Untersuchung über den Zusammenhang zwischen Alkohol und Krebs. Hier wird postuliert, dass ca. 4% aller weltweiten Krebserkrankungen durch Alkoholkonsum verursacht werden. Einen großen Teil der Alkohol-induzierten Krebserkrankungen machen mit kumulativ 47% Karzinome des Ösophagus sowie Karzinome der Leber aus. Aber auch Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx stellen mit kumulativ 19% einen relevanten Teil dar [50].
Auch Bagnardi et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Alkohol und dem Auftreten von Karzinomen der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx. Entsprechend ihrer Metaanalyse, welche bereits 2014 veröffentlicht wurde, zeigte sich ein relatives Risiko von 1,13 (95%-KI 1,00-1,26) für das Auftreten von Karzinomen der Mundhöhle und des Rachens bei Personen mit einem geringen regelmäßigen Alkoholkonsum (entsprechend einem Alkoholkonsum von bis zu 12,5g/Tag). Bei Personen mit einem hohen täglichen Alkoholkonsum (entsprechend einem Alkoholkonsum von mehr als 50g/Tag) zeigte sich eine Steigerung des

relativen Risikos für das Auftreten von Tumoren der Mundhöhle oder des Rachens auf 5,13 (95%-KI 4,31-6,10). Auch für das Auftreten von Larynxkarzinomen stellt der Konsum von Alkohol einen Risikofaktor dar. Hier zeigte sich jedoch nur ein signifikanter Risikoanstieg bei moderatem Alkoholkonsum (12,5-50g Alkohol pro Tag) mit einem RR von 1,44 (95%-KI 1,25-1,66) und hohem Alkoholkonsum (>50g/Tag) mit einem RR von 2,65 (95%-KI 2,19-3,19) [3].
Es lässt sich nicht nur ein genereller Zusammenhang zwischen dem Konsum von Alkohol und dem Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren ableiten, sondern auch eine Risikoerhöhung mit Steigerung der zugeführten Alkoholmenge. Laut Lubin et al. steigert die Gesamtalkoholdosis im Jahr insbesondere das Risiko für das Auftreten von Karzinomen in den Bereichen Mundhöhle und Pharynx. Eine hohe tägliche Dosis an Alkohol, auch über einen geringeren Zeitraum, wirkt sich bei gleicher Gesamtalkoholdosis zudem schädlicher aus, als eine niedrigere tägliche Alkoholzufuhr über einen längeren Zeitraum bei gleicher Gesamtalkoholdosis [38].
Maasland et al. untersuchten zudem den Einfluss unterschiedlicher Alkoholarten auf die Erkrankungsrate an Kopf-Hals-Tumoren. Hierbei zeigte sich, dass Bier sich vor allem auf die Bereiche Oro- und Hypopharynx auswirkt, wohingegen Wein auf alle Unterbereiche Einfluss nimmt. Hochprozentiger Alkohol (wie beispielsweise Vodka oder Whiskey) hingegen fördern vermehrt die Entstehung von Karzinomen im Bereich der Mundhöhle [40].

Ein aktiver Nikotinkonsum ist mit einem relativen Risiko von 4,49 (95%-KI 3,11-6,48) für das Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen im Allgemeinen assoziiert [43]. Hierbei ergibt sich jedoch ein unterschiedlicher Einfluss, abhängig von der Tumorlokalisation. Den größten Einfluss hat Nikotinkonsum auf die Entstehung von Larynxtumoren mit einem RR von 8,07 (95%-KI 3,94-16,54) sowie auf die Entstehung von Karzinomen im Bereich Oro- und Hypopharynx mit einem RR von 8,53 (95%-KI 3,38-21,55) [40]. Auch Vineis et al. kommen bereits 2004 zu dem Ergebnis, dass der Konsum von Nikotin das Risiko für die Entstehung von Tumoren in Mundhöhle und Oropharynx um das Vier- bis Fünffache steigert. Bei Larynxkarzinomen ließ sich sogar eine Steigerung um das 10-fache feststellen [62].
Bei ehemaligen Rauchern konnte ebenfalls eine Assoziation mit dem gehäuften Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren gezeigt werden, diese war jedoch nicht statistisch signifikant. Für das Auftreten von Karzinomen in den Bereichen Oro- und

Hypopharynx bei ehemaligen Rauchern zeigte sich ein RR von 2,68 (95%-KI 1,00-7,14) und bei Larynxkarzinomen ein ähnliches relatives Risiko von 2,63 (95%-KI 1,26-5,47). Lediglich bei Tumoren der Mundhöhle zeigte sich eine Risikoreduktion bei einem RR von 0,70 (95%-KI 0,37-1,33) [40].
Durch Lubin et al. konnte gezeigt werden, dass ein hoher täglicher Nikotinkonsum sich vor allem durch die Entstehung von Larynxkarzinomen schädlich auswirkt [38].

Dabei hat sich die Kombination beider Substanzen in zahlreichen Untersuchungen als besonders schädlich erwiesen. Es zeigen sich synergistische Effekte durch den Missbrauch von Alkohol und Nikotin, welche das Risiko für das Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen multiplizieren. Hashibe et al. werteten die Daten aus 17 europäischen und amerikanischen Fall-Kontroll-Studien aus, um den Zusammenhang zwischen Alkohol- und Nikotinkonsum sowie deren Kombination auf das Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren zu untersuchen. Hierbei zeigte sich eine Odds Ratio von 5,73 (95%-KI 3,62-9,06) für den kombinierten Missbrauch von Alkohol und Nikotin sowie die Erkrankungsrate an Kopf-Hals-Tumoren [28]. Ebenfalls wurde das Populationsattributable Risiko untersucht. Den Ergebnissen zufolge lassen sich insgesamt 72% (95%-KI 61-79) der Kopf-Hals-Tumore in ihrer Entstehung dem Missbrauch von Alkohol und Nikotin zuschreiben. 4% hiervon lassen sich auf den alleinigen Konsum von Alkohol zurückführen, wohingegen 33% durch Nikotinkonsum und 35% durch einen kombinierten Missbrauch von Alkohol und Tabak induziert wurden [28]. Auch in dieser Untersuchung konnte eine Abhängigkeit des Risikofaktoreinflusses von der Tumorlokalisation beobachtet werden. Der Konsum von Alkohol und Nikotin geht mit einem gering erhöhten Risiko für das Auftreten von Tumoren der Mundhöhle, einem mittelgradig erhöhten Risiko für das Auftreten von Pharynxkarzinomen und einem hohen Risiko für das Auftreten von Tumoren des Larynx einher [28].
Weiterhin zeigte sich, dass der Einfluss der beiden Risikofaktoren auf Frauen geringer zu sein scheint, allerdings wurden entsprechend der Geschlechterverteilung von Kopf-Hals-Tumoren mehr Männer in die Auswertung eingeschlossen. Zudem zeigt sich auch in Bezug auf das Patientenalter ein Unterschied. Auch bei jüngeren Patienten (<45 Jahre) scheint der Einfluss von Tabak und Alkohol eine geringere Rolle auf die Erkrankungsrate an Kopf-Hals-Karzinomen zu spielen [28].

1.2.2. HPV und p16INK4a

Zusätzlich hat sich eine Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV), als ätiologisch relevant herausgestellt [63]. Man unterteilt diese in High-Risk- und Low-Risk-Typen. High-Risk-Typen gehen mit einem erhöhten Risiko für Zellveränderungen und Krebsentstehung einher, wohingegen Low-Risk Typen beispielsweise als Verursacher von Warzen im Genitalbereich gelten. Zu den High-Risk-Subtypen gehören vor allem HPV 16 und 18. Weitere High-Risk Typen sind HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 [44].

Bei HPV-induzierten Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich handelt es sich primär um Oropharynxkarzinome [35]. HPV-positive OPSSC zeigen in den letzten Jahren einen deutlichen Inzidenzanstieg, insbesondere in wohlhabenden Ländern. In den USA werden mittlerweile 71% der Oropharynxkarzinome auf eine HPV-Infektion zurückgeführt. Im Vereinigten Königreich (UK) liegt die Zahl bei 51,8% [35]. Auch in Deutschland wurde 2018 bereits von einer HPV-Prävalenz von ca. 40% bei Oropharynxkarzinomen ausgegangen [64]. Zudem zeigt sich, dass insbesondere HPV 16 als High-Risk-Virus für 85-96% dieser HPV-induzierten Tumorerkrankungen verantwortlich ist [35].

In der Diagnostik HPV-positiver Kopf-Hals-Karzinome wird häufig p16INK4a als Surrogatmarker eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Tumorsuppressorprotein, welches in zahlreichen Tumorentitäten eine verminderte Expression zeigt. Dieses Protein spielt unter anderem als CDK-Inhibitor eine wichtige Rolle im Zellzyklus. Kommt es beispielsweise zu einer Schädigung der DNA bindet es an die Enzyme CDK4/6 und inhibiert die Bildung eines Komplexes aus CDK4/6 und dem Protein Cyclin D. In der Folge kommt es nicht zur Phosphorylierung von Rb, dem Retinoblastomprotein. Rb bindet anschließend an den Transkriptionsfaktor E2F und sorgt dafür, dass es zu einem Zellzyklusarrest in der G1-Phase kommt. Wird p16INK4a nun vermindert exprimiert oder verliert seine Funktion, so kommt es zu einer ungehinderten Teilung der mutierten Zelle.

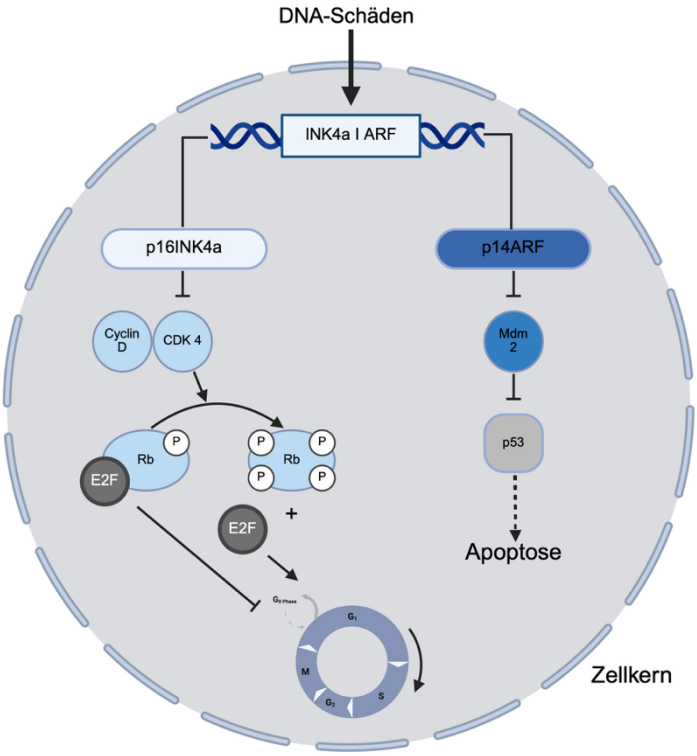


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Signalwege INK4a/ARF. Eigene Darstellung nach Romagosa et al. [48]. Created in BioRender. Breitling, M. (2026) https://BioRender.com/ehebdb8

Der INK4a/ARF-Locus auf Chromosom 9 kodiert zwei wichtige Tumorsuppressorproteine: p16INK4a und p14ARF.
Normalerweise werden die Enzyme CDK 4 und CDK 6 durch die Bindung von Cyclin D aktiviert und sorgen anschließend für eine Phosphorylierung von Rb. Durch die Phosphorylierung von Rb wird der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt, durch welchen der Zellzyklus von der G1- in die S-Phase übertreten kann.
Bei Vorliegen von DNA-Schäden bindet das Tumorsuppressorprotein p16INK4a an CDK 4 und sorgt hierdurch für einen Zellzyklusarrest in der G1-Phase
Zudem wird normalerweise p53 durch das Protein Mdm2 abgebaut, wodurch die Aktivierung weiterer Kaskaden und letztendlich die Apoptoseinduktion ausbleibt und die Zellteilung fortgeführt wird.
Bei DNA-Schäden bindet jedoch das Tumorsuppressorprotein p14ARF an Mdm2 und sorgt somit für eine Akkumulation von p53 und eine Apoptoseinduktion.
Abkürzungen: ARF = alternative reading frame; CDK = cyclin dependent kinase; DNA = Desoxyribonukleinsäure; E2F = early region 2 binding factor; G1 = Gap-1-Phase des Zellzyklus; INK4a = inhibitor of cyclin dependent kinase 4a; Mdm2 = mouse/murine double minute 2 homolog; p14ARF = protein 14 alternative reading frame; p16INK4a = protein 16 inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a; p53 = protein 53; Rb = Retinoblastomprotein;

Jedoch konnte in einigen Tumorarten auch eine Überexpression von p16INK4a nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich unter anderem um Kopf-Hals-Tumore, welche mit einer High-Risk-HPV-Infektion assoziiert sind.

Die Integration der HPV-DNA in das Genom der Wirtszelle führt dazu, dass die Apoptose, der programmierte Zelltod, blockiert wird und dass Regulatorproteine nicht mehr synthetisiert werden. Dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Zellteilung.

Verantwortlich hierfür sind insbesondere die zwei HPV-Onkoproteine E6 und E7.
E6 bindet an das Protein p53 und sorgt über eine strukturelle Veränderung des Proteins für dessen Inaktivität. Liegt normalerweise eine Schädigung der DNA in einer Zelle vor, kommt es zur Akkumulation von p53. Dies führt über eine Aktivierungskaskade weiterer Proteine zur Apoptoseinduktion. Dadurch wird die Replikation der beschädigten DNA verhindert. Blockiert nun jedoch E6 dieses Regulatorprotein, kann sich die mutierte Zelle weiter teilen.
Ähnlich wirkt auch das Protein E7. Dieses blockiert die Funktion des Retinoblastomproteins Rb. Rb sorgt dafür, dass beschädigte DNA nicht repliziert werden kann, da es die Zelle daran hindert, von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase überzugehen. Wird Rb jedoch durch E7 blockiert, kann auch hier die Zellproliferation ungesteuert stattfinden [48].
Durch die Bindung des HPV-Onkoproteins E7 an das Retinoblastomprotein wird Rb inaktiviert und es kommt zum Zellzyklusarrest. Rb liegt einige Schritte hinter p16INK4a in der Aktivierungskaskade, sodass bei einer Rb-Inaktivierung durch E7 ein negatives Feedback ausbleibt und es in der Folge zu einer Überexpression von p16INK4a kommt. Dies wird bei Kopf-Hals-Tumoren diagnostisch genutzt [48].
Übertragen wird das Virus sexuell (oral, vaginal oder anal). Es gibt jedoch bereits eine HPV-Impfung welche, abhängig vom verwendeten Impfstoff, vor verschiedenen High-Risk-HPV-Typen schützt und bislang Anwendung in der Prävention vor Gebärmutterhalskrebs fand. Seit 2018 wird durch die STIKO auch eine Impfung für Jungen empfohlen. Zuvor war sie nur für Mädchen vorgesehen. In Deutschland ist die Impfung zwischen dem 9. und 17.Lebensjahr eine Kassenleistung.
HPV-positive Oropharynxkarzinome unterscheiden sich deutlich in ihrer Prognose im Vergleich zu HPV-negativen OPSSC. Fischer et al. konnten 2010 bereits zeigen, dass der p16-Status bei Oropharynxkarzinomen ein wichtiger prognostischer Marker darstellt. Es zeigte sich, dass p16-positive Oropharynxkarzinome mit 59,3% (95%-KI 41-73%) eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate hatten als p16-negative Oropharynxkarzinome mit lediglich einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24,5% (95%-KI 14-36%) [22]. Hierbei fiel insbesondere auf, dass p16-positive Oropharynxkarzinome in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate aufwiesen, als Patienten mit p16-negativen Oropharynxkarzinomen (5-Jahres-Überlebensrate von 59,2% (95%-KI 36-77%) in

Stadium IV bei p16-positiven Tumoren vs. 5-Jahres-Überlebensrate von 18,9% (95%-KI 8-33%) in Stadium IV bei p16-negativen Karzinomen) [22].
Die prognostische Relevanz des p16-Status bzw. HPV-Status wurde in der achten Ausgabe des AJCC Cancer Staging Manual aufgenommen.

1.2.3. Weitere Risikofaktoren

Weitere Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein HNSCC assoziiert sind, sind chronische Irritationen und Infektionen sowie eine schlechte Mundhygiene.
Auch spielt eine positive Familienanamnese eine wichtige Rolle für das Auftreten von Kopf-Hals-Tumoren. Bestimmte molekulare Veränderungen wie beispielsweise eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 (z.B. beim Li-Fraumeni-Syndrom) gehen mit einer erhöhten Erkrankungsrate an Kopf-Hals-Tumoren einher. In diesen Fällen erkranken häufig bereits jüngere Menschen. Auch eine Überexpression des sog. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ist mit dem Auftreten von Kopf-Hals-Karzinomen und häufig auch einer schlechteren Prognose assoziiert.
Zu erwähnen sind zudem die sogenannten Präkanzerosen. Hierzu gehören Leukoplakien, Erythroplakien und Larynxpapillome. Bei einer Präkanzerose handelt es sich um eine Gewebeveränderung, welche eine fakultative Krebsvorstufe darstellt. Leukoplakien sind Hyperkeratosen der Schleimhaut, welche durch chronische Reizungen entstehen. Bei Erythroplakien handelt es sich um rötliche Schleimhautveränderungen, welche histopathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden können. Larynxpapillome sind fibroepitheliale Tumore, welche im Bereich des Kehlkopfes auftreten und vorwiegend durch HPV-Viren ausgelöst werden. Sie neigen zu Rezidiven und treten gehäuft bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 50 bis 60 Jahren auf.
Weitere Risikofaktoren insbesondere für Larynxkarzinome sind zudem eine Exposition gegenüber Asbest, schwefelsäurehaltigen Aerosolen und ionisierender Strahlung.

1.3. Histologie

Da es sich bei Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren handelt, unterscheiden diese sich auch in ihrer Histologie signifikant.

Bei ca. 90% der Malignome im Kopf-Hals Bereich handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (HNSCC). Diese finden sich insbesondere in den Bereichen Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx [58].

Plattenepithel ist ein Epithel, dessen oberste Zellen sehr flach und eng miteinander verbunden sind. Dadurch entsteht ein hohes Maß an Stabilität. Man unterscheidet einschichtige, sowie mehrschichtige Plattenepithelien. Zudem unterscheidet man zwischen verhornendem und nicht-verhornendem Plattenepithel.

Bei Plattenepithelkarzinomen handelt es sich um invasive intraepitheliale Neoplasien. Sie weisen ein unterschiedliches Maß an squamöser Differenzierung auf.

Ätiologisch ist ein Großteil dieser Plattenepithelkarzinome auf die Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinabusus zurückzuführen. Bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx kann zudem zunehmend eine HPV-Infektion festgestellt werden [58].

Zusätzlich gibt es genetische Prädispositionen, welche das Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms zu begünstigen scheinen, da familiäre Häufungen beobachtet werden konnten.

Häufig entstehen diese Karzinome aus Vorläuferläsionen, den squamösen intraepithelialen Neoplasien (SIN). Entsprechend ihres Dysplasiegrades werden sie in SIN I (geringe Dysplasie), SIN II (moderate Dysplasie) und SIN III (hochgradige Dysplasie) eingeteilt. Eine SIN III entspricht bereits einem Carcinoma in situ, einem Karzinom, welches bislang nicht infiltrativ wächst.

Plattenepithelkarzinome können an sämtlichen Stellen, welche mit Plattenepithel bekleidet sind, entstehen. Hierzu gehören beispielsweise die Mundschleimhaut, der Ösophagus, die Haut oder auch die Cervix uteri. Sie können jedoch auch durch eine Plattenepithelmetaplasie, wie beispielsweise in der Lunge, entstehen.

Plattenepithelkarzinome imponieren meist als rötliche nodulär-exophytisch-wachsende Tumoren. Oft bilden sich zentrale Nekrosen und es entsteht das Bild eines exulzerierten Tumors. Plattenepithelkarzinome infiltrieren zudem meist aggressiv. Sie metastasieren häufig früh lymphogen. Lokal fortgeschrittene Tumoren metastasieren zudem hämatogen, beispielsweise in Lunge oder Leber.

Mikroskopisch zeigen sich polygonale Zellen, welche zu Zellnestern angeordnet sind. Die Zellkerne imponieren hyperchromatisch und es zeigt sich eine erhöhte Kern-Plasma-Ratio. Zudem findet man zahlreiche Mitosen, zum Teil auch atypische Mitosen und Interzellularbrücken. Charakteristisch für verhornende

Plattenepithelkarzinome sind Verhornungsareale. Zwischen den Tumorzellnestern findet sich desmoplastisches Stroma, welches häufig Inflammationszellen beinhaltet [58].
Ebenso wie ihre Vorläuferläsionen, werden auch Plattenepithelkarzinome anhand ihres Dysplasiegrades unterschieden. G1 bedeutet, dass das Tumorgewebe noch starke Ähnlichkeit zu dem ursprünglichen Plattenepithel besitzt. Mit G2 werden mäßig differenzierte Karzinome beschrieben. Hier zeigt sich bereits eine erhöhte Mitoserate, eine geringere Verhornungstendenz, sowie eine verschobene Kern-Plasma-Relation. Bei G3-Tumoren handelt es sich um niedrig-differenzierte Tumore, welche sich bereits sehr stark von üblichem Plattenepithel unterscheiden.
Immunhistologisch exprimieren Plattenepithelkarzinome häufig die Zytokeratine CK5/6, sowie die Proteine p40 und p63. Anhand dieser Marker kann einem Tumor eine Entstehung aus Plattenepithel nachgewiesen werden [58].
Dies spielt insbesondere bei Vorliegen eines CUP eine wichtige Rolle. Hierbei handelt es sich um einen cancer of unknown primary, bei dem meist eine lymphogene Metastasierung auffällt, bevor man Kenntnisse über den Primärtumor hat. Meist kann jedoch bereits aufgrund einer nachgewiesenen Verhornung bereits von einem Plattenepithelkarzinom (PEC) ausgegangen werden.

Weitere Tumorentitäten, welche sich gehäuft im Kopf-Hals-Bereich finden lassen, sind Adenokarzinome, neuroendokrine Karzinome, Sarkome, Lymphome, Melanome, sowie zahlreiche weitere histologische Subtypen. Eine besondere Gruppe im Kopf-Hals-Bereich stellen zudem die Speicheldrüsentumore dar. Diese gehen meist von den größeren Speicheldrüsen, wie der Glandula parotis, der Glandula submandibularis oder der Glandula sublingualis aus. Sie können jedoch auch von den kleineren Speicheldrüsen ausgehen und lassen sich ebenfalls in zahlreiche histologische Subtypen wie beispielsweise das mukoepidermoide Karzinom oder das adenoidzystische Karzinom unterteilen [58].

In dieser Arbeit werden nur Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom untersucht.

1.4. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation erfolgt in Anlehnung an das TNM-System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8. Auflage).

Lippen und Mundhöhle:

Es lassen sich folgende Bezirke und Unterbezirke einteilen:

- Mundschleimhaut
    - Schleimhaut der Unter- und Oberlippe
    - Wangenschleimhaut
    - Retromolarregion
    - Sulcus buccomaxillaris und -mandibularis
- Oberer Alveolarfortsatz und Gingiva
- Unterer Alveolarfortsatz und Gingiva
- Harter Gaumen
- Zunge
    - Vordere zwei Drittel von Zungenrücken und Zungengrund
    - Zungenunterseite
- Mundboden

Tabelle 1: T-Kategorie Karzinome Lippen und Mundhöhle, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Lippen und Mundhöhle	
	Ausdehnung
T1	Tumor ≤ 2cm und ≤ 5mm Eindringtiefe (DOI)
T2	Tumor ≤ 2cm und DOI > 5mm ≤ 10mm oder Tumor > 2cm ≤ 4cm und DOI ≤ 10mm
T3	Tumor > 4cm oder DOI > 10mm
T4	Tumorinfiltration - T4a Lippe: kortikaler Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Haut - T4a Mundhöhle: kortikaler Knochen, Kieferhöhle, Gesichtshaut - T4b Lippe und Mundhöhle: Spatium masticatorium und/oder Processus pterygoideus und/oder Schädelbasis und/oder A. carotis interna

Abkürzungen: A. carotis interna = Arteria carotis interna; AJCC = American Joint Committee on Cancer; DOI = depth of invasion (Eindringtiefe); N. alveolaris inferior = Nervus alveolaris inferior; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Oropharynx:

Für die Einteilung von Oropharynxkarzinomen ist zusätzlich zu den konventionellen Parametern des klinischen Stagings auch der p16-Status (Surrogatmarker für eine HPV-Infektion) entscheidend.

Dieser wurde in die achte Version des AJCC aufgenommen.

p16 positiv:

Tabelle 2: T-Kategorie Oropharynx p16+, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Oropharynx (p16+)	
	Ausdehnung
T0	CUP-Syndrom
T1	Tumor ≤ 2cm
T2	Tumor > 2cm und ≤ 4cm
T3	Tumor > 4cm oder auf linguale Fläche der Epiglottis ausgedehnt
T4	Tumorinfiltration: Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoid-muskulatur, harter Gaumen, Mandibula

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; *CUP = cancer of unknown primary; p16+ = positive Expression von p16INK4a, TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis*

Tabelle 3: N-Kategorie Oropharynx p16+, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

N-Kategorie Oropharynx (p16+) klinisch	
	Ausdehnung
Nx	Regionaler Lymphknotenstatus nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen, ≤ 6cm
N2	Kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen, ≤ 6cm
N3	Lymphknotenmetastasen > 6cm

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; p16+ = positive Expression von p16INK4a, TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

p16 negativ:

Tabelle 4: T-Kategorie Oropharynx p16-, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Oropharynx (p16-)	
	Ausdehnung
T1	Tumor ≤ 2cm
T2	Tumor > 2cm und ≤ 4cm
T3	Tumor > 4cm oder auf linguale Fläche der Epiglottis ausgedehnt
T4	Tumorinfiltration - T4a: Larynx, äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoidmuskulatur, harter Gaumen, Mandibula - T4b: laterale Pterygoidmuskulatur, Processi pterygoidei, lateraler Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis

Abkürzungen: A. carotis = Arteria carotis; AJCC = American Joint Committee on Cancer; p16- = negative Expression von p16INK4a, TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Hypopharynx:

Der Hypopharynx lässt sich in folgende Unterbezirke einteilen:

- Postkrikoidregion
- Sinus piriformis
- Hypopharynxhinterwand

Tabelle 5: T-Kategorie Hypopharynx, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Hypopharynx	
	Ausdehnung
T1	Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt und/oder ≤ 2cm
T2	Tumor auf mehr als einen Unterbezirk oder einen benachbarten Bereich ausgedehnt und/oder Tumorgröße >2cm und ≤ 4cm, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumorgröße > 4cm und/oder Fixation des Hemilarynx und/oder Infiltration Ösophagus
T4	Tumorinfiltration - T4a: Schildknorpel, Ringknorpel, Schilddrüse, Zungenbein, Halsweichteile - T4b: prävertebrale Faszie, Mediastinum, A. carotis interna

Abkürzungen: A. carotis interna = Arteria carotis interna; AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Larynx:

Die Einteilung von Larynxkarzinomen erfolgt nach ihrer Lage zur Glottis in Glottiskarzinome (ca. 80%), Supraglottiskarzinome (ca. 20%) und Subglottiskarzinome (ca. 3%).

Der Bezirk der Glottis teilt sich auf in folgende Unterbezirke:

- Stimmlippen
- Vordere Kommissur
- Hintere Kommissur

Tabelle 6: T-Kategorie Glottis, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Glottis	
	Ausdehnung
T1	Tumor auf Stimmlippen begrenzt, Stimmlippe beweglich - T1a: Befall einer Stimmlippe - T1b: Befall beider Stimmlippen
T2	Tumor auf Supraglottis und/oder Subglottis ausgedehnt und/oder Stimmlippenbeweglichkeit eingeschränkt
T3	Tumor auf den Kehlkopf begrenzt, Stimmlippenfixation und/oder Invasion Postkrikoidregion, präepiglottisches Gewebe, paraepiglottischer Raum und/oder geringgradige Arrosion Schildknorpel
T4	Tumorinfiltration - T4a: Infiltration von Schildknorpel und/oder Trachea und/oder äußere Zungenmuskulatur und/oder Schilddrüse und/oder Ösophagus und/oder Halsweichteile und/oder gerade Halsmuskulatur - T4b: Infiltration von prävertebraler Faszie und/oder Mediastinum und/oder A. carotis interna

Abkürzungen: A. carotis interna = Arteria carotis interna; AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Der Bezirk der Supraglottis teilt sich auf in folgende Unterbezirke:

- Suprahyoidale Epiglottis
- Aryepiglottische Falte, laryngeale Oberfläche
- Arytenoidregion
- Infrahyoidale Epiglottis
- Taschenfalten

Tabelle 7: T-Kategorie Supraglottis, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Supraglottis	
	Ausdehnung
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, Stimmlippe beweglich
T2	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk von Supraglottis, Glottis oder einem Bereich außerhalb der Supraglottis
T3	Tumor auf den Kehlkopf begrenzt, Stimmlippenfixation und/oder Invasion Postkrikoidregion, präepiglottisches Gewebe, paraepiglottischer Raum und/oder geringgradige Arrosion Schildknorpel
T4	Tumorinfiltration - T4a: Infiltration von Schildknorpel und/oder Trachea und/oder äußere Zungenmuskulatur und/oder Schilddrüse und/oder Ösophagus und/oder Halsweichteile und/oder gerade Halsmuskulatur - T4b: Infiltration von prävertebraler Faszie und/oder Mediastinum und/oder A. carotis interna

Abkürzungen: A. carotis interna = Arteria carotis interna; AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Tabelle 8: T-Kategorie Subglottis, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

T-Kategorie Subglottis	
	Ausdehnung
T1	Tumor auf die Subglottis begrenzt
T2	Tumor auf eine oder beide Stimmlippen ausgedehnt, Stimmlippe beweglich oder eingeschränkt beweglich
T3	Tumor auf den Kehlkopf begrenzt, Stimmlippenfixation
T4	Tumorinfiltration - T4a: Infiltration von Schildknorpel und/oder Trachea und/oder äußere Zungenmuskulatur und/oder Schilddrüse und/oder Ösophagus und/oder Halsweichteile und/oder gerade Halsmuskulatur - T4b: Infiltration von prävertebraler Faszie und/oder Mediastinum und/oder A. carotis interna

Abkürzungen: A. carotis interna = Arteria carotis interna; AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Regionäre Lymphknoten:

Tabelle 9: N-Kategorie, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

N-Kategorie klinisch	
	Ausdehnung
Nx	Lokoregionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine lokoregionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, ≤ 3cm, Lymphknotenkapsel intakt (ENE-)
N2	- N2a: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3-6cm, ENE- - N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 6cm, ENE- - N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, ≤ 6cm, ENE-
N3	- N3a: Metastase in einem Lymphknoten > 6cm, ENE- - N3b: Metastase ENE+

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; ENE = Extranodale Extension (Kapseldurchbruch); ENE- = negative extranodale Extension; ENE+ = positive extranodale Extension; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Die N-Kategorie bezieht sich auf die klinische Einteilung der regionären Lymphknoten.

Fernmetastasen:

Tabelle 10: M-Kategorie, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

M-Kategorie	
	Ausdehnung
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

UICC-Stadien:

Oropharynxkarzinome (p16+):

Tabelle 11: Klinische Tumorstadien Oropharynxkarzinome p16+, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

Stadium (klinisch)	T	N	M
I	T0, T1, T2	N0, N1	M0
II	T0, T1, T2	N2	M0
II	T3	N0, N1, N2	M0
III	Jedes T	N3	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; p16+ = positive Expression von p16INK4a, TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Karzinome von Mundhöhle, Oropharynx (p16-), Hypopharynx, Larynx:

Tabelle 12: Klinische Tumorstadien Karzinome von Mundhöhle, Oropharynx (p16-), Hypopharynx, Larynx, TNM-System AJCC (8.Auflage) [1].

Stadium (klinisch)	T	N	M
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

Abkürzungen: AJCC = American Joint Committee on Cancer; p16- = negative Expression von p16INK4a, TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

1.5. Diagnostik

Die Entdeckung eines Kopf-Hals-Tumors und seine Symptomatik hängen maßgeblich von dessen Lokalisation und Ausdehnung ab. Im Allgemeinen machen sie sich häufig durch Fremdkörpergefühle und Schluckbeschwerden bemerkbar. In der Folge kommt es häufig auch zu einem Gewichtsverlust. Zudem kann es zu Blutungen, Schwellungen und Schmerzen kommen. Die Schmerzen können auch als Ohrenschmerzen auftreten. Auch Heiserkeit und Dyspnoe gehören zu den möglichen Symptomen von Neoplasien der Kopf-Hals-Region [10].

Karzinome der Mundhöhle fallen häufig durch Odynophagie, Foetor ex ore oder auch blutig tingierten Speichel auf. Es zeigen sich oft nicht heilende Ulcera. Sie können jedoch auch asymptomatisch sein. Zur primären Diagnostik erfolgt eine Spiegelung, sowie eine bimanuelle Palpation des Tumors, um dessen Tiefenausdehnung einschätzen zu können.
Oropharynxkarzinome zeigen sich meist durch Symptome wie Dysphagie, Schluckschmerzen, Foetor ex ore oder blutigen Speichel. Die Patienten berichten häufig von einem Globusgefühl oder bemerken eine Halsschwellung. Auch sie können klinisch jedoch lange stumm verlaufen. Bei einer Infiltration der Pterygoid-Muskulatur kann sich der Tumor zudem durch einen Trismus bemerkbar machen.
Oropharynxkarzinome, welche HPV-assoziiert auftreten, zeigen häufig schon früh eine lymphogene Metastasierung und werden deshalb häufiger initial als CUP diagnostiziert [67].
Hypopharynxkarzinome werden meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und zeigen eher unspezifische Symptome wie Dysphagie, Foetor ex ore, Schmerzen oder Heiserkeit bei einer Ausdehnung auf den Larynx. Hier kommt es jedoch gehäuft zu Otalgien durch Affektion der Hirnnerven V, VII, IX und X.
Larynxkarzinome fallen ebenfalls häufig erst spät durch das Auftreten unspezifischer Symptome wie Dysphagie oder ein Globusgefühl auf. Eine Ausnahme bilden Karzinome der Stimmlippe. Diese werden häufig schon früh durch Heiserkeit oder Dyspnoe symptomatisch.

Bei allen Kopf-Hals-Tumoren sollte, neben einer ausführlichen Anamnese, eine vollständige HNO-ärztliche Untersuchung erfolgen. Hierzu gehört vor allem eine Inspektion des Halses und der Mundhöhle. Zur besseren Beurteilung von Pharynx und Larynx erfolgt anschließend eine Laryngoskopie. Hierbei wird transoral ein starres Endoskop eingeführt. Bei Patienten, die diese Untersuchung nicht tolerieren, kann zudem eine flexible Rhinolaryngoskopie durchgeführt werden. Dabei wird das Endoskop transnasal eingeführt und ein Würgereiz vermindert. Zudem lassen sich Funktionsstörungen des Kehlkopfes und Stimmlippenbeweglichkeitsstörungen meist besser über eine flexible Laryngoskopie beurteilen.
Zusätzlich sollte stets eine Palpation von Raumforderungen des Halses oder der Mundhöhle erfolgen. Hierbei ist auch auf eine gezielte Palpation der zervikalen Lymphknoten zu achten, um regionäre Lymphknotenmetastasen auszuschließen.

Zur weiteren Diagnostik erfolgen bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT und MRT. Diese können dem initialen Nachweis des Primärtumors und gegebenenfalls vorliegenden Metastasen dienen. Häufiger finden sie jedoch Anwendung zur Beurteilung der genauen Ausdehnung des Tumors und dem Nachweis einer möglichen Infiltration von Nachbarstrukturen. Diese Angaben sind unerlässlich für die Planung des therapeutischen Vorgehens. Die Sonographie dient vor allem dem Nachweis bzw. Ausschluss zervikaler Lymphknotenmetastasen. Die Magnetresonanztomographie bietet einen besseren Weichteilkontrast, wohingegen die Computertomographie bei knöcherner Beteiligung die bevorzugte Bildgebung darstellt. In selten Fällen erfolgt zudem die Durchführung einer PET-CT. Diese findet insbesondere bei der Primariussuche eines CUP Anwendung [13].
Des Weiteren ist eine Biopsie notwendig, um die Diagnose zu sichern und um konkrete Aussagen über die Tumorentität treffen zu können. Insbesondere bei einem CUP mit Lymphknotenmetastasen sollte eine Feinnadelbiopsie der Lymphknoten erfolgen, um Informationen über die Malignität und histologische Beschaffenheit des Tumors zu erlangen [13]. Dadurch wird die Zuordnung zu einem möglichen Primarius erleichtert. Zur bioptischen Sicherung erfolgt zudem eine sogenannte Panendoskopie. Dabei handelt es sich um ein Untersuchungsverfahren, bei dem die gesamte Schleimhaut der oberen Atem- und Speisewege genauestens betrachtet werden kann, um selbst kleinste Veränderungen und Schleimhautläsionen festzustellen. Aus diesen Bereichen können daraufhin gezielt Gewebeproben entnommen werden. Diese werden anschließend von einem Pathologen feingeweblich untersucht.

Aufgrund der prognostischen Relevanz wird mittlerweile auch der HPV-Status bei Oropharynxkarzinomen standardmäßig bestimmt. Hierbei erfolgt an einer Gewebeprobe der direkte Nachweis von HPV mittels Virus-DNA-spezifischer PCR. Als zusätzlicher oder isoliert vereinfachter und kostengünstigerer Nachweis, hat sich die p16INK4a-Immunhistochemie als Surrogatmarker in der Diagnostik von Oropharynxkarzinomen etabliert. p16INK4a wird bei HPV-positiven Tumoren häufig überexprimiert durch ein ausbleibendes negatives Feedback in der Aktivierungskaskade des Retinoblastomproteins [48]. Ein Tumor gilt als p16-positiv, wenn >70% der Tumorzellen eine immunhistochemische moderate bis starke Anfärbung zeigen. Allerdings gibt es bereits zahlreiche Studien, die auch eine

niedrigere Anfärberate (50-70%) als HPV-Surrogatmarker für eine HPV-Infektion untersuchen [45]. Weiterhin ist zu erwähnen, dass der p16-Status zwar als Surrogatmarker für eine HPV-Infektion eingesetzt wird, jedoch bedeutet eine p16-Überexpression nicht in allen Fällen, dass auch eine HPV-Infektion vorliegt. Es konnte gezeigt werden, dass in ca. 5-20% der Fälle eine Diskrepanz zwischen dem p16-Status und dem Nachweis von HPV-DNA besteht. Diese Diskrepanz zeigt sich vor allem in Ländern mit einer niedrigen HPV-Inzidenz [56]. Dennoch sollte bei dem Verdacht einer HPV-Infektion als Ursache für ein Oropharynxkarzinom (z.B. bei jungen Patienten mit leerer Alkohol- und Tabakanamnese) und einem negativen p16-Status eine zusätzliche HPV-DNA-Testung beispielsweise mittels PCR in Erwägung gezogen werden.

Insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien (z.B. bei Vorliegen von Fernmetastasen oder in Rezidivsituationen) sollte zudem eine immunhistochemische Untersuchung des Tumorgewebes erfolgen, um die Möglichkeit einer Immuntherapie zu evaluieren. Insbesondere die Bestimmung der PD-L1-Expression und der EGFR-Expression hat sich bei Kopf-Hals-Tumoren in den letzten Jahren etabliert [7]. Der sogenannte Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1) ist ein Immun-Checkpoint-Protein, welches durch Immunzellen exprimiert wird. Bindet PD-L1 an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen wird die T-Zell-Aktivität vermindert und eine überschießende Immunantwort kann verhindert werden. Einige Tumorzellen haben sich diesen Mechanismus zunutze gemacht und exprimieren ebenfalls PD-L1. Durch die Bindung von PD-L1 auf Tumorzellen an PD-1 auf T-Zellen wird die T-Zell-Aktivität reduziert und die Tumorzelle kann sich ungestört teilen und wird vom Immunsystem schlechter erkannt (Immunevasion).

Die Auswertung erfolgt anhand des Tumor-Proportion-Score (TPS) und des Combined-Positive-Score (CPS). Der TPS gibt hierbei den Prozentsatz an Tumorzellen mit PD-L1-Färbung an, wohingegen der CPS die Anzahl aller PD-L1-positiven Zellen (Tumorzellen und Immunzellen) im Verhältnis zur Anzahl der Tumorzellen setzt. Bei Kopf-Hals-Tumoren wird meistens der CPS verwendet.

$$\mathrm{CPS} = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positive Tumor-und Immzellen}}{\text{Gesamtanzahl Tumorzellen}} \text{ x } 100$$

Ab einem CPS von ≥ 1 findet eine Immuntherapie z.B. mit Pembrolizumab Anwendung. Ein CPS von ≥ 20 spricht für eine gute Ansprechrate.
Bei dem Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR) handelt es sich um einen Transmembran-Tyrosinkinase-Rezeptor, welcher zu einer Klasse von Wachstumsfaktorrezeptoren (ErbB) gehört. An diesen Rezeptor können unterschiedliche Liganden binden, welche verschiedene Signalkaskaden aktivieren (z.B. Ras-Raf-MEK-ERK). Durch diese Kaskaden werden u.a. die Apoptose verhindert und die Zellproliferation stimuliert. Bei vielen Karzinomen kann eine Überexpression des EGFR nachgewiesen werden, welche das Tumorwachstum fördert. Hierzu gehören auch Kopf-Hals-Karzinome. Die EGFR-Überexpression wird ebenfalls mittels Immunhistochemie nachgewiesen. Bei Kopf-Hals-Tumoren gilt ein Tumor als EGFR-positiv ab einem Score von 2+. Ein Score von 2+ beschreibt eine moderate, membranständige Färbung. Bei einem Score von 3+ zeigt sich eine intensive, membranständige Färbung. Eine EGFR-Bestimmung erfolgt jedoch nicht standardmäßig, da bei bis zu 90% aller HNSCC eine EGFR-Überexpression beobachtet werden konnte [30]. Eine Therapie mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab ist daher auch ohne vorherige EGFR-Testung zugelassen. Allerdings ist eine EGFR-Überexpression bei Kopf-Hals-Tumoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert [2].

Zudem sollte bei allen Tumorerkrankungen der Kopf-Hals-Region der Performance-Status z.B. ECOG, der Zahnstatus, der Ernährungszustand des Patienten, sowie die Schluck- und Sprachfunktion erhoben werden, da diese Parameter einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapie haben können.

1.6. Prognostische Faktoren

Zu den entscheidenden prognostischen Faktoren bei HNSCC gehört das vorliegende TNM-Stadium. Fortgeschrittene Stadien (Stadium III und IV) sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. In diesen treten Rezidive oder Fernmetastasen häufiger auf [65].
Hierbei zeigt sich, dass die Prognose jedoch insbesondere vom T-Stadium beeinflusst wird. Routila et al. konnten 2021 in einer finnischen Studie zeigen, dass das T-Stadium einen größeren Einfluss auf das Gesamtüberleben von Patienten mit

einem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom hat als das TNM-Stadium. Vor allem Tumore der Kategorie T3 und T4, entsprechend einem großen Primarius, zeigten eine schlechtere Prognose bezogen auf das Gesamtüberleben [49].

Weiterhin hat die Tumorlokalisation einen Einfluss auf die Prognose. Tiwana et al. untersuchten 2014 in einer kanadischen Studie das 5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor abhängig von der Tumorlokalisation. Karzinome im Bereich der Glottis zeigten hierbei die beste 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate mit 67%. Diese betrug bei Tumoren der Mundhöhle 49% und bei Karzinomen des Larynx (ohne Glottis) 41%. Karzinome des Oropharynx (36%) und des Hypopharynx (14%) wiesen die schlechtesten Überlebensraten auf [59].

Auch das Alter der Patienten bei Diagnosestellung hat prognostische Relevanz. Bereits im Jahr 2000 konnten Lacy et al. in einer Studie zeigen, dass jüngere Patienten ($\leq$ 40 Jahre) mit 65% eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebens-Rate haben, als Personen mittleren Alters (41-64 Jahre) mit 52% oder ältere Patienten ($\geq$ 65 Jahre) mit lediglich 38%. Es zeigte sich auch, dass jüngere Patienten seltener ein Rezidiv entwickelten [34]. Eine wichtige Ursache hierfür ist, dass ältere Patienten meist mehr Komorbiditäten aufweisen, durch welche häufig eine Therapieanpassung notwendig ist. Ältere Patienten erhalten beispielsweise seltener ausgedehnte Operationen. Zudem erfolgt oft eine Anpassung der Chemotherapiedosis, da auch häufiger Nebenwirkungen beobachtet werden. Daher sollte neben dem Patientenalter immer auch ein funktioneller Status erhoben werden.

Bezüglich des Geschlechts als prognostischer Faktor finden sich unterschiedliche Daten. Eine Auswertung von HNSCC-Fällen aus den USA zwischen 2010 und 2015 zeigte für Frauen eine geringgradig höhere 5-Jahres-Überlebensrate als für Männer [42]. In mehreren Matched-Pair-Studien konnte jedoch kein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben oder progressionsfreie Überleben zwischen Männern und Frauen gezeigt werden [36, 47].

Auch die ethnische Herkunft hat einen Einfluss auf die Prognose bei HNSCC. Eine Studie aus den USA mit über 300.000 Patienten zeigte, dass Patienten mit einer schwarzen Hautfarbe eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebens-Rate aufwiesen (38,6%) als Personen mit einer weißen Hautfarbe (50,8%) [4]. Insbesondere bei Oropharynxkarzinomen zeigte sich ein signifikanter Unterschied

[69]. Mazul et al. entdeckten, dass schwarze Frauen mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen die schlechtesten Überlebensraten aufwiesen. Ein wichtiger Grund für diese Unterschiede sind sozioökonomische Faktoren wie beispielsweise Armut, eine schlechtere/fehlende Versicherung oder ein schlechterer Versorgungszugang. Eine weitere Studie aus den USA konnte zeigen, dass die Diagnosestellung bei Afroamerikanern mit Kopf-Hals-Karzinomen häufiger erst in metastasierten Stadien erfolgt [41]. Neben diesen sozioökonomischen Einflüssen konnten jedoch auch molekulare Unterschiede gefunden werden. Eine Untersuchung von Kim et al. zeigte, dass HNSCC von schwarzen Patienten beispielsweise eine stärkere SFRP1-Methylierung oder höhere CNVs (Copy Number Variation) aufweisen, welche mit einer schlechteren Prognose assoziiert werden. Zudem konnten Unterschiede in den PI3K/Akt/mTOR-Signalwegen gefunden werden [31].

Auch der p16-Status ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Im Allgemeinen zeigen p16-positive Oropharynxkarzinome eine bessere Prognose im Vergleich zu p16-negativen OPSSC (siehe 1.2.2). Zudem spielt auch die Immunhistochemie eine Rolle in Bezug auf die Prognose von HNSCC. EGFR-positive Karzinome werden mit einer schlechteren Prognose assoziiert (siehe 1.5.) wohingegen bei PD-L1-positiven Tumoren kein Unterschied bezogen auf das Gesamtüberleben beobachtet werden konnte [46].

1.7. Therapie

Die Therapie richtet sich maßgeblich nach der Größe des Primärtumors, seiner Infiltration in benachbarte Strukturen, sowie einer möglichen Metastasierung. Zudem spielen auch Patientenfaktoren wie Komorbiditäten und der Therapiewunsch des Patienten eine wichtige Rolle.

Zur Festlegung eines individuellen Therapieprocedere erfolgt an der Uniklinik Ulm eine Demonstration sämtlicher Befunde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Hier beraten sich unter anderem Vertreter aus den Abteilungen der HNO, MKG, Pathologie, Nuklearmedizin, Onkologie und der Radiologie über das Therapieziel sowie die möglichen Optionen, bestehend aus Operation, Systemtherapie und Radiatio, sowie deren Kombinationen [60].

Man unterscheidet primär zwischen einer kurativen und einer palliativen Therapie. Bei einer kurativen Therapie ist die Heilung das Therapieziel, wohingegen bei einer palliativen Therapie die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Hierbei werden Symptome wie Schmerzen, Übelkeit oder Atemnot gelindert und den Patienten und ihren Angehörigen vermehrt psychosoziale Unterstützung angeboten.

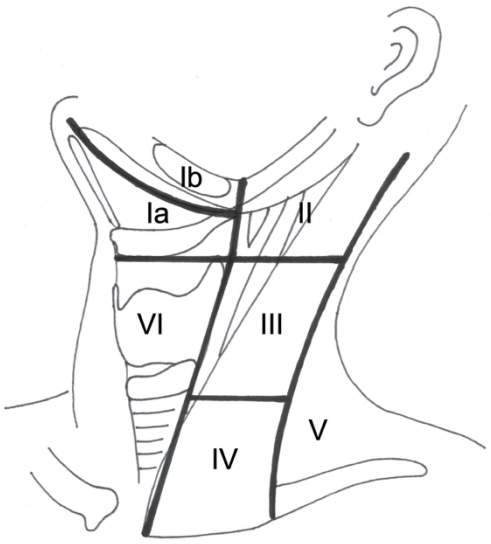
1.7.1. Kurative Therapie

Bei der kurativen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren gibt es verschiedene Therapieoptionen, abhängig von der Lokalisation des Primarius, dem Tumorstadium und den Patientencharakteristika. Prinzipiell werden hierfür chirurgische Verfahren, Bestrahlungen und Chemotherapien, sowie mittlerweile auch Immuntherapien verwendet. Hierbei kommen häufig auch multimodale Therapieansätze zur Anwendung.

1.7.1.1. Operative Therapie

Ziel der primären chirurgischen Tumorresektion ist die R0-Resektion, eine Tumorentfernung bei der histologisch keine Tumorzellen mehr an den Schnitträndern des Tumorpräparates nachweisbar sind. Daher findet diese insbesondere in frühen Tumorstadien T1-2 ohne lymphonodale oder Fern-Metastasierung Anwendung. Auch T3-4-Tumore können häufig primär operiert werden. Dies gilt insbesondere für Mundhöhlenkarzinome. Bei Karzinomen des Hypopharynx und Larynx sollten zunächst alternative Therapieoptionen, welche einen Larynxerhalt beinhalten, diskutiert werden, da eine Kehlkopfteilresektion oder eine Laryngektomie mit erheblichen funktionellen Einschränkungen einhergeht.
Neben der klassischen Chirurgie haben sich hier zunehmend Verfahren wie die Laserchirurgie oder auch die transorale robotische Chirurgie etabliert. Diese sind im Allgemeinen weniger invasiv.
Abhängig von den Gewebedefekten und funktionellen Einschränkungen kann eine Rekonstruktion mittels regionalen Lappenplastiken oder freien Lappenplastiken erfolgen [16].

Besteht der Verdacht oder Nachweis eines Tumorbefalls der Halslymphknoten erfolgt zusätzlich eine operative Entfernung dieser Lymphknoten mittels Neck Dissection. Die Halslymphknoten werden zur genauen Angabe ihrer Lokalisation in verschiedene Level eingeteilt. Diese werden von I bis VI durchnummeriert:



Level Ia: submentale Lymphknoten
Level Ib: submandibuläre Lymphknoten
Level II: obere Jugularknoten
Level III: mittlere Jugularknoten
Level IV: untere Jugularknoten
Level V: posteriore Gruppe
Level VI: anteriore Gruppe

Abbildung 3: Schematische Darstellung der zervikalen Lymphknotenlevel des Halses (Level I-VI). Die anatomischen Kompartimente wurden anhand ihrer topographischen Grenzen dargestellt. Eigene Darstellung.

Man unterscheidet eine selektive Neck Dissection von einem radikalen Vorgehen. Bei der selektiven Neck Dissection erfolgt die Entfernung einzelner Lymphknotenlevel abhängig von der Lokalisation des Primarius und metastatischen Risikomustern. Sie wird durchgeführt bei Vorliegen eines Nodalstatus N1 bzw. N2 oder wenn bei einem N0-Status eine operative Entfernung des Primärtumors erfolgt und ein hohes Risiko für okkulte Metastasen besteht, beispielsweise bei Karzinomen der Mundhöhle.

Bei einer radikalen Neck Dissection besteht üblicherweise ein N3-Status oder eine Infiltration/Fixierung weiterer Strukturen im Bereich des Halses. Hierbei erfolgt standardmäßig die Entfernung der Level I-V, sowie die operative Entfernung des Musculus sternocleidomastoideus, der Vena jugularis interna und des Nervus accessorius auf der betroffenen Seite.

Ein Zwischenschritt zwischen der selektiven und der radikalen ND stellt die modifiziert radikale Neck Dissection dar. Hier erfolgt die Entfernung der Level I-V,

jedoch werden nicht alle zuvor genannten nicht-lymphatischen Strukturen entfernt, um einen Funktionserhalt oder bessere kosmetische Ergebnisse zu erzielen [12, 55].
Zu erwähnen ist an dieser Stelle zudem die Salvage-Chirurgie, ein kurativer chirurgischer Eingriff, welcher bei einem Residuum oder einem Rezidiv eines Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms nach vorangegangener primärer Therapie beispielsweise mittels Radiochemotherapie erfolgen kann.

1.7.1.2. Strahlentherapie

Eine alleinige Strahlentherapie findet ebenfalls bei kleinen Primärtumoren ohne Metastasierung Anwendung und stellt eine Alternative zu invasiven Operationen dar. Jedoch geht auch eine Radiatio mit Nebenwirkungen einher, da neben der Bestrahlung von Tumorgewebe auch eine Bestrahlung von umliegendem gesundem Gewebe erfolgt. Hier zu nennen sind insbesondere die Strahlenmukositis, die Xerostomie und Osteoradionekrose.
Üblicherweise werden Strahlendosen von mind. 60Gy in Einzeldosen von ca. 2Gy appliziert.
Um die Bestrahlung von gesundem Nebengewebe und hiermit unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren, erfolgt heutzutage die Radiatio von dreidimensional geplanten Bestrahlungsfeldern im Rahmen der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) oder der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT).
Neben der alleinigen Radiatio findet die Strahlentherapie insbesondere im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie bei der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen Anwendung. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien (UICC-Stadium III-IVb) ist dies der therapeutische Standard.
Die Radiatio kann jedoch auch Bestandteil von (neo-)adjuvanten Konzepten sein und hier zeitlich vor oder nach einer Operation erfolgen. Eine alleinige präoperative Radiatio wird bislang nicht empfohlen. Eine Indikation für eine adjuvante Radiatio besteht jedoch beispielsweise bei einem großen Primarius pT≥3, einer lymphonodalen Metastasierung (pN≥2 oder mehr als 1 positiver Lymphknoten bei HPV-positiven Karzinomen) oder bei perineuraler bzw. lymphovaskulärer Invasion [16].

1.7.1.3 Systemtherapie

Im Rahmen kurativer Therapiekonzepte von HNSCC stellt die alleinige Chemotherapie heute keine relevante Option mehr da.
Auch der Einsatz einer Induktionschemotherapie (IC) wird heute kritisch hinterfragt. Ma et al. konnten 2012 in einer Metaanalyse zeigen, dass eine IC keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die lokoregionale Tumorkontrolle bei HNSCC hat. Allerdings konnte durch eine Induktionschemotherapie eine signifikante Reduktion von Fernmetastasen um 7% (95%-KI 0-13%) gezeigt werden. Zudem sollte eine Induktionschemotherapie vor alleiniger Radiatio bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen zum Larynxerhalt erwogen werden. Zwischen Patienten mit radikaler Operation (bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Hypopharynx und Larynx und damit einhergehend höhergradigen Funktionseinschränkungen postoperativ) und adjuvanter Radiatio und Patienten mit IC und adjuvanter Radiatio konnte kein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben ausgemacht werden [39].
Eine adjuvante Radiochemotherapie nach primärer Operation ist beispielsweise bei Vorliegen einer R1-Situation oder einem tumorfreien Resektionsrand <5mm sowie einem extrakapsulären Wachstum (ECE+) von Lymphknotenmetastasen indiziert [15].
Ihren primären Einsatz findet die Systemtherapie allerdings im Rahmen der primären Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (Stadium III-IVb).
Hierbei wird üblicherweise eine Strahlendosis von kumulativ ca. 70 Gy appliziert.
Als Zytostatikum wird meistens Cisplatin, gegebenenfalls in Kombination mit 5-FU, verwendet. Bei Vorliegen von Kontraindikationen, wie beispielsweise einer bestehenden oder neu auftretenden Niereninsuffizienz, kann z.B. das weniger nephrotoxische Zytostatikum Carboplatin verwendet werden. Zwischen den Therapien mit Cisplatin als Monotherapie oder Cis-/Carboplatin kombiniert mit 5-Fluorouracil konnten keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt werden [16]. Bezüglich der Dosierung von Cisplatin gibt es mehrere Schemata. Eine Option ist die Gabe von Cisplatin 100 mg/qm alle drei Wochen. Alternativ ist die Applikation von Cisplatin 40mg/qm wöchentlich möglich. Kiyota et al. konnten 2022 in einer multizentrischen Studie zeigen, dass die wöchentliche Gabe von 40mg Cisplatin/qm

der Dosis von 100mg/qm alle drei Wochen in Bezug auf Gesamtüberleben nicht unterlegen war. Allerdings traten unter der wöchentlichen Cisplatin-Therapie weniger Nebenwirkungen wie Neutropenie, Infektion oder Nieren- bzw. Hörschädigungen auf [32]. Bei Kontraindikationen gegen eine Platin-basierte Therapie ist alternativ die Verwendung von Mitomycin C, gegebenenfalls in Kombination mit 5-FU, möglich.

Mit Entwicklung der zielgerichteten Immuntherapien wurde deren Anwendung auch in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren untersucht. In der ,,BONNER-Studie'' wurde die Kombination des EGFR-Inhibitors Cetuximab in Kombination mit einer Radiatio gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie in kurativer Intention bei Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (49 vs. 29,3 Monate) bei Patienten in der Cetuximab-Gruppe [8]. Mehrere Studien, wie beispielsweise die Phase-III-Studie von Gebre-Medhin et al., stellten anschließend jedoch die Unterlegenheit einer Cetuximab-basierten Therapie gegenüber einer Cisplatin-haltigen Therapie heraus [23].
Auch Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab oder Avelumab in Kombination mit einer Strahlentherapie in kurativer Therapieabsicht wurden bereits in mehreren Studien untersucht. Doch anhand der bislang vorliegenden Daten wird auch ihr Einsatz aktuell nicht empfohlen [16].

1.7.2. Palliative Therapie

Bei Vorliegen von Fernmetastasen oder einem lokoregionär fortgeschrittenen Karzinom, welches nicht mehr geheilt werden kann, sowie bei ausgeprägten Komorbiditäten des Patienten und damit einhergehenden Therapielimitierungen, kommen palliative Konzepte zum Tragen. Hierbei steht neben einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit insbesondere eine Verbesserung bzw. ein Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund.

1.7.2.1. Palliative Chirurgie

Die Chirurgie findet auch in der palliativen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren Anwendung.

Hierzu gehört das sogenannte Tumordebulking mit dem Ziel der Verringerung der Tumormasse, um beispielsweise eine Einengung der Luft- und Speisewege zu verhindern. Ein Debulking kann im Rahmen einer zytoreduktiven Chirurgie auch eine kurative Intention haben. Dies wird standardmäßig jedoch nur bei bestimmten Tumoren wie beispielweise Ovarialkarzinomen angewendet.
Eine weitere Anwendung ist z.B. die operative Unterbindung eines, durch den Tumor arrodierten, Gefäßes, durch welches im Rahmen einer Blutung eine Anämiesymptomatik auftreten kann.
Aber auch die Anlage einer PEG-Sonde zur Sicherstellung der Ernährung oder die Anlage eines Tracheostomas zur Beatmung sind Bestandteil palliativer chirurgischer Konzepte zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit HNSCC.

1.7.2.2. Palliative Radiatio

Auch eine palliative Radiatio kann zu einem Debulking und einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle genutzt werden, um Symptome wie Dyspnoe oder Dysphagie zu reduzieren. Hierbei ist jedoch die maximale Strahlendosis zu beachten. Patienten, die beispielsweise bereits im Rahmen eines kurativen Therapieansatzes eine Bestrahlung erhalten haben, haben eine geringere Strahlenreserve bevor schwerwiegende Nebenwirkungen einer Radiotherapie (RT) wie Radioosteonekrosen zu erwarten sind.
Einer besonderen Bedeutung kommt die palliative Radiatio bei Patienten mit Knochenmetastasen zu. Ossäre Metastasen sind bei HNSSC-Patienten insgesamt eher selten mit einer Inzidenz zwischen 2-22% [16], können jedoch mit erheblichen Komplikationen wie Spinalkanaleinengungen, Frakturen und einer Hypercalciämie einhergehen. Bei Vorliegen symptomatischer Knochenmetastasen wird daher neben einer antiresorptiven Bisphosphonattherapie auch eine Bestrahlung empfohlen.

1.7.2.3. Palliative Systemtherapie

Bei Patienten in einer Palliativsituation mit einem guten ECOG-Performance-Status sollte eine palliative Systemtherapie erwogen werden.

Die verwendeten Substanzen haben sich hierbei in den letzten Jahren häufig geändert.

Initial erfolgten Monotherapien, insbesondere mit dem Folsäure-Antagonisten Methotrexat. Methotrexat wird auch heute noch bei Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Chemotherapie, vor allem im Rahmen einer Zweitlinientherapie, eingesetzt. Neben seiner Verwendung als Zytostatikum, wird es jedoch häufig niedrigdosiert als Immunsuppressivum eingesetzt, beispielsweise zur Therapie einer Polymyalgia rheumatica, Multipler Sklerose oder auch Morbus Crohn.

Es folgte die Einführung weiterer Zytostatika und somit auch eine Anpassung der Therapiekonzepte. Verwendet wurden u.a. 5-FU, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Hydroxyurea und Carboplatin.

Cisplatin zeigte im Vergleich zu einer Therapie mit Methotrexat bzw. Best Supportive Care (BSC) eine besonders hohe Ansprechrate sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Im Weiteren wurde eine Kombination aus Cisplatin und 5-FU getestet, durch welche eine noch höhere Ansprechrate erreicht werden konnte, sodass diese Kombination lange als Mittel der Wahl galt [25].

Mit Einführung der Taxane, welche den Abbau des Spindelapparates während der Zellteilung hemmen, wurden neue Studien durchgeführt. Eine Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel zeigte ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Überleben und Nebenwirkungen wie eine Therapie mit Cisplatin und 5-FU [25].

Durch die Untersuchung von Cetuximab, einem EGFR-Inhibitor, als Zusatz zu einer Platin-basierten Chemotherapie durch Vermorken et al. 2008 im Rahmen des EXTREME-Schemas etablierte sich eine neue Erstlinientherapie. EGFR ist eine Rezeptorproteinkinase, welche Bestandteil diverser Signalkaskaden ist und letztendlich das Wachstum einer Zelle stimuliert und ihre Apoptose verhindert. Durch die Blockade des EGF-Rezeptors, unterbindet Cetuximab diese Wirkung. Das EXTREME-Schema beinhaltet die Gabe von Cisplatin, 5-FU und Cetuximab über 6 Zyklen und eine anschließende Cetuximab-Erhaltungstherapie. Hierunter verbesserte sich das Gesamtüberleben von 7,4 Monaten ohne Cetuximab auf 10,1 Monate mit Cetuximab. Auch das progressionsfreie Überleben konnte unter Hinzunahme von Cetuximab von 3,3 auf 5,6 Monate gesteigert werden bei einer erhöhten Ansprechrate von 36% [61]. Es folgte eine Weiterentwicklung durch die TPExtreme-Studie, in welcher 5-FU durch das Taxan Docetaxel ersetzt wurde, die

Cisplatin-Dosierung angepasst wurde und die Therapiezyklenanzahl auf vier reduziert wurde, um Nebenwirkungen der Therapie zu reduzieren [26].

Die Untersuchung von weiteren immuntherapeutischen Ansätzen zur palliativen Systemtherapie von HNSCC führte anschließend zur Etablierung der heutigen Therapiestandards. Untersucht wurde hierbei u.a. der monoklonale Antikörper Nivolumab, welcher den PD1-Rezeptor auf Immunzellen blockiert. PD-L1 (Ligand) ist ein Protein, welches von einigen Krebszellen exprimiert wird. Bindet nun PD-L1 an den entsprechenden PD1-Rezeptor, werden die Immunzellen blockiert und können die malignen Zellen nicht mehr erkennen und bekämpfen. Wird diese Interaktion jedoch durch die Bindung eines Antikörpers (z.B. Nivolumab) an den PD1-Rezeptor verhindert, wird das Immunsystem aktiviert und die zytotoxischen T-Lymphozyten können die Tumorzellen abtöten. Ferris et al. konnten 2016 nachweisen, dass Patienten nach einer Platin-basierten Chemotherapie unter einer Therapie mit Nivolumab mit 7,5 Monaten ein längeres medianes Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten, welche anschließend mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat therapiert wurden (vgl. 5,1 Monate). Die Checkmate-141-Studie zeigte zudem eine 1-Jahres-Überlebensrate von 34% in der Nivolumab-Gruppe der platinrefraktären Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit nur 19,7%. Auch die Ansprechrate lag in der Nivolumab-Gruppe mit 13,3% deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit nur 5,8% [21].

Mit der Keynote-048-Studie wurde anschließend ein weiterer Checkpointinhibitor, welcher an PD-1 bindet, getestet. Es erfolgte eine Untersuchung einer Pembrolizumab-Monotherapie sowie einer Therapie mit Cisplatin, 5-FU und Pembrolizumab im Vergleich zu einem Kontrollarm mit einer Therapie mit Cisplatin, 5-FU und Cetuximab (PFC) im EXTREME-Schema. Die Untersuchung erfolgte abhängig vom vorliegenden CPS-Score, dem Anteil der PD-L1-Expression der Tumorzellen. Hierbei zeigte sich bei Patienten der Pembrolizumab-Monotherapie mit einem CPS $\geq$ 20 eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 4,2 Monate auf 14,9 Monate im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie PFC bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil. Allerdings zeigte sich bei Patienten der Pembrolizumab-Monotherapie eine niedrigere Ansprechrate (23,3% vs. 36,1% in der PFC-Gruppe) sowie eine höhere Anzahl primär progredienter Patienten im Vergleich zur PFC-Kontrollgruppe [8]. Auch bei Patienten mit einem CPS $\geq$ 1 zeigte sich unter der Pembrolizumab-Monotherapie ein höheres Gesamtüberleben mit

12,3 Monaten vs. 10,3 Monate im Kontrollarm [9]. Unter einer Therapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie zeigte sich bei Patienten mit einem CPS ≥ 1 ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der PFC-Gruppe, allerdings zeigten sich deutlich mehr Nebenwirkungen als unter der Pembrolizumab-Monotherapie [9]. Daraufhin wurde Pembrolizumab bei Patienten mit einem CPS ≥ 1 als Monotherapie sowie in Kombination mit einer Chemotherapie als Primärtherapie zugelassen.

Die aktuellen Therapiealgorithmen sind in den folgenden zwei Abbildungen dargestellt:

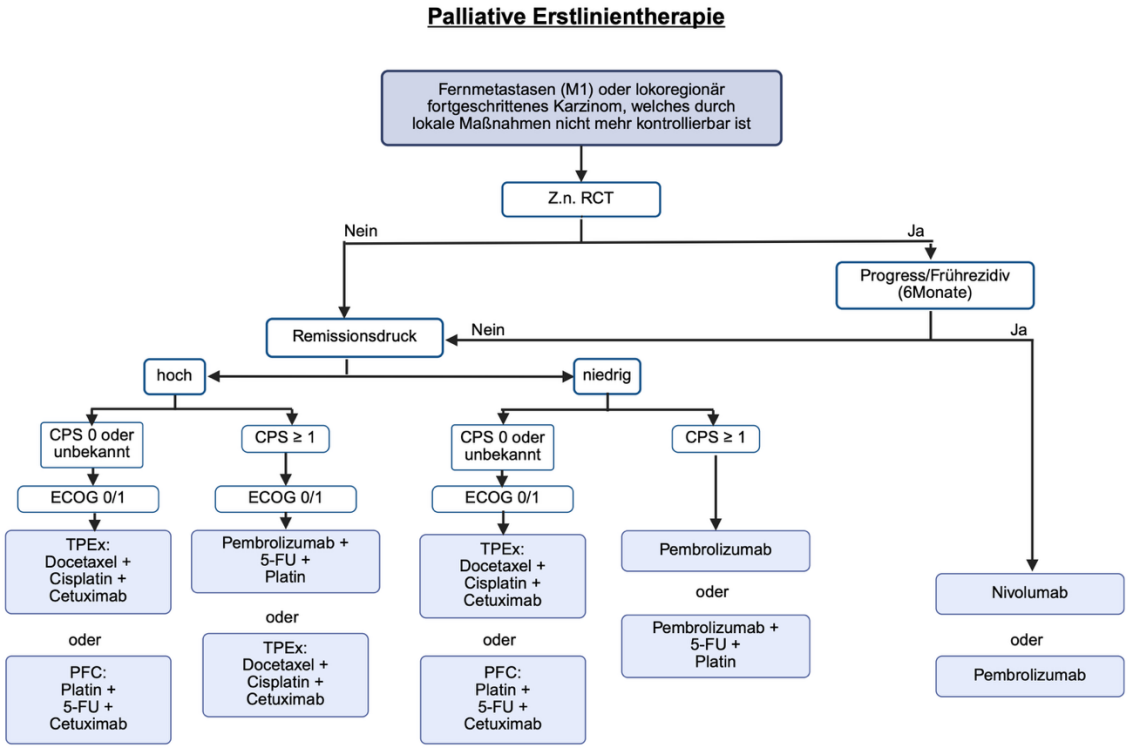


Abbildung 4: Palliative Erstlinientherapie. Eigene Darstellung nach Klinghammer et al. [16]. Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Created in BioRender. Breitling, M. (2026) https://BioRender.com/bxy3vz7

Abkürzungen: CPS = Combined Positive Score; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PFC = Systemtherapieschema Platin+5-FU+Cetuximab; RCT = Radiochemotherapie; TPEx = Systemtherapieschema Docetaxel+Cisplatin+Cetuximab; 5-FU = 5-Fluorouracil

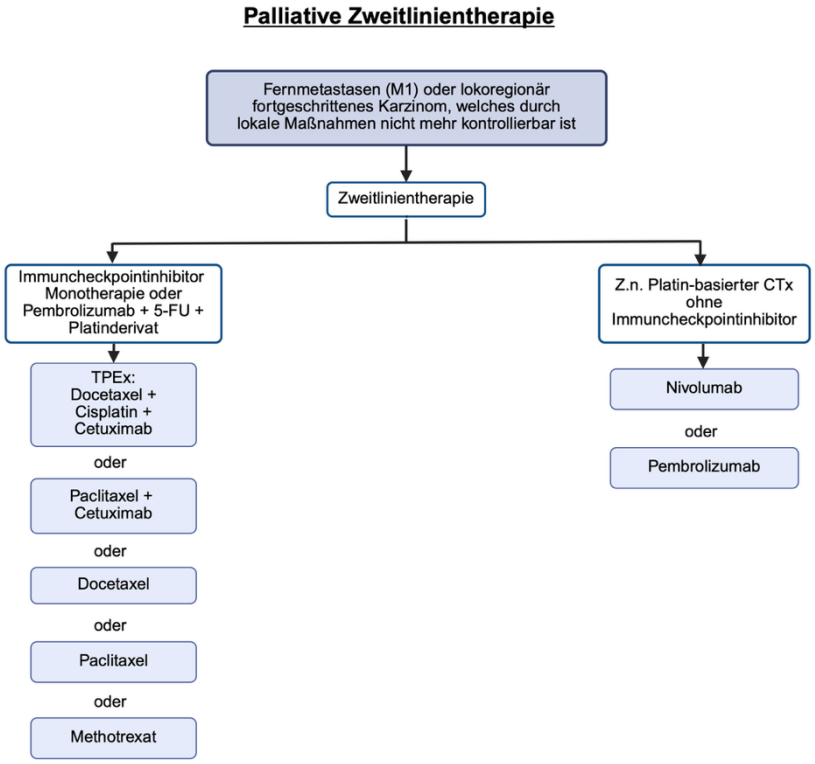


Abbildung 5: Palliative Zweitlinientherapie. Eigene Darstellung nach Klinghammer et al. [16]. Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Created in BioRender. Breitling, M. (2026) https://BioRender.com/jwtlofp

Abkürzungen: CTx = Chemotherapie; TPEx = Systemtherapieschema Docetaxel+Cisplatin+Cetuximab; 5-FU = 5-Fluorouracil

1.7.3. Best Supportive Care

Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) definiert das Konzept ,,Best Supportive Care (BSC)‘‘ wie folgt: ,,Supportive Behandlungsmaßnahmen für Krebspatienten umfassen das multi-professionelle Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse und sollten zu jedem Zeitpunkt der Krankheit für Patienten allen Alters und unabhängig von der gegenwärtigen Behandlungsintention der gegen die Krankheit gerichteten Maßnahmen verfügbar sein.‘‘[37].

Daher ist auch im kurativen Setting neben der eigentlichen Therapie des Karzinoms die weitere Versorgung des Patienten im Rahmen einer Supportivtherapie zu beachten. Insbesondere bei HNSCC und ihrer Bekämpfung mittels Radiatio können ausgedehnte Schwellungen im Halsbereich auftreten, sodass zur Sicherung der

Atemwege eine Tracheotomie erfolgen sollte. Weiterhin kann es z.B. während und nach der Radiatio zu ausgedehnten Schmerzen und Dysphagie kommen, sodass zur Ernährung, insbesondere bei bereits stattgehabtem Gewichtsverlust im Rahmen der onkologischen Grunderkrankung, eine enterale Ernährung mittels PEG oder gegebenenfalls parenterale Substitution über einen zentralvenösen Katheter notwendig ist.
Diese Maßnahmen sind häufig Bestandteil palliativer Konzepte, sollten jedoch auch in kurativen Situationen frühzeitig evaluiert werden.
Insbesondere bei nicht-heilbaren Erkrankungen kommt der Supportivtherapie jedoch eine besondere Bedeutung zu. Hierzu gehören medikamentöse Therapien zur ausreichenden Analgesie und Antiemese der Krebspatienten, aber auch Transfusionen und antiinfektive Therapien. Auch Ernährungskonzepte zur Sicherstellung des Flüssigkeitsbedarfs und einer ausreichenden Kalorien- und Nährstoffzufuhr sind Bestandteil dieser Versorgung. Hinzu kommt die psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Angehörigen.

1.8. Nachsorge

Nach Abschluss der kurativen Therapie erfolgt eine strukturierte Tumornachsorge, um Residuen, Rezidive, Zweitmalignome aber auch Langzeitnebenwirkungen der Therapie zu erfassen.
Die Nachsorge erfolgt ebenfalls multimodal und besteht üblicherweise aus einer klinisch-anamnestischen Untersuchung und einer Bildgebung. HNSCC-Rezidive treten in der Mehrzahl der Fälle bereits in den ersten beiden Jahren nach der initialen Therapie auf, weshalb in dieser Zeit eine intensivierte Tumornachsorge empfohlen wird [27]. In den ersten beiden Jahren wird daher eine klinische Nachsorgeuntersuchung alle 3 Monate empfohlen. Ab dem dritten Jahr werden die Nachsorgeuntersuchungen auf ein 6-monatiges Intervall ausgeweitet. Bei lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sollte zusätzlich zur klinischen Nachsorgeuntersuchung auch eine regelmäßige Schnittbildgebung durchgeführt werden. Diese sollte in den ersten beiden Jahren nach Therapieende in einem Abstand von sechs Monaten und anschließend jährlich erfolgen. Bei klinisch auffälligen Befunden oder Symptomen sollte eine Schnittbildgebung jedoch frühzeitig durchgeführt werden [16]. Nach fünf Jahren gilt die Nachsorge bei

Rezidivfreiheit als beendet. Den Patienten sollte anschließend dennoch eine regelmäßige fachärztliche Kontrolle angeboten werden.
Ungeachtet dieser Empfehlungen sollte für jeden Patienten ein individueller und risikoadaptierter Tumornachsorgeplan erstellt werden.

Die S3-Leitlinie zur Nachsorge bei Mundhöhlenkarzinomen beschreibt, dass ca. ein Fünftel der Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom an einem Lokalrezidiv erkrankt. Dieses tritt in 76% der Fälle innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Therapie auf und verursacht lediglich in 61% der Fälle Symptome [17]. Im Rahmen der klinischen Nachsorgeuntersuchung wird eine sorgfältige und strukturierte Untersuchung (Inspektion und Palpation) der Mundhöhle, des Oropharynx und des Halses empfohlen. Zur Kontrolle der zervikalen Lymphknoten wird eine Sonographie empfohlen.
Als Bestandteil jeder Nachsorge sollte zudem eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Hierbei sollte insbesondere nach Schmerzen oder einem Gewichtsverlust gefragt werden. Besonders nach der Therapie eines Mundhöhlenkarzinoms sollte auch regelmäßig der funktionelle Status des Patienten in Bezug auf seine Schluck-, Sprech- und Kaufunktion erhoben werden. Beispielsweise leiden Patienten nach einer Radiotherapie häufig unter einer ausgeprägten Xerostomie oder es entwickeln sich Radioosteonekrosen im Bereich des Kiefers, welche einer weiteren Therapie bedürfen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen kann festgestellt werden, ob weitere rehabilitative oder supportive Maßnahmen notwendig sind, beispielsweise Logopädie, Physiotherapie, Schlucktraining, Ernährungstherapie oder eine Lymphdrainage. Auch wird die Notwendigkeit einer psychosozialen onkologischen Betreuung erfasst und gegebenenfalls die Indikation zu einer Rekonstruktion gestellt.
Die S3-Leitlinie empfiehlt zudem die regelmäßige Durchführung von Schnittbildgebungen zur Überprüfung des Lokalbefundes und zur frühzeitigen Erkennung möglicher Zweitkarzinome. Hierzu sollte in den ersten beiden Jahren alle drei Monate eine CT oder MRT durchgeführt werden. In den Jahren drei bis fünf ist eine Schnittbildgebung im Abstand von sechs Monaten indiziert. Bei auffälligen Befunden sollte anschließend eine PET erwogen werden.
Regelmäßige Tumormarker-Bestimmungen oder Röntgenuntersuchungen des Thorax werden nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko beispielsweise bei einer pN-Klassifikation ≥ 2 oder einem jungen Patientenalter bei Erstdiagnose (< 45 Jahre) wird eine intensivierte Tumornachsorge im Abstand von 6-8 Wochen in den ersten beiden Jahren und eine 3-monatige Nachsorge in den darauffolgenden drei Jahren empfohlen.
Der HPV-Status hat laut aktueller Leitlinie keinen Einfluss auf die Nachsorgeintervalle.

Die S3-Leitlinie zur Nachsorge bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen beschreibt das Auftreten eines lokalen Rezidivs bei sogar einem Viertel der Patienten. Auch dieses tritt gehäuft in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der initialen Therapie auf. Es werden jedoch auch Fälle im dritten Jahr nach Therapieende beschrieben. Auch in den Bereichen Oro- und Hypopharynx werden die Karzinome aufgrund fehlender Symptome von ca. 39% der Patienten nicht bemerkt, sodass eine systematische Nachsorge zur Detektion von Rezidiven und Zweittumoren indiziert ist. Die empfohlenen Nachsorgeintervalle sind analog zur Nachsorge von Mundhöhlenkarzinomen.
Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgt neben der Inspektion und Palpation des Mund-Rachen-Kehlkopfbereiches und des Halses zudem eine Spiegeluntersuchung/Endoskopie, um Schleimhautveränderungen frühzeitig zu detektieren [15].
Entsprechend der S3-Leitlinie sind auch in der Nachsorge von Oro- und Hypopharynxkarzinomen regelmäßige Schnittbildgebungen indiziert. Die Computertomographie gilt hierbei als Methode der ersten Wahl. Insbesondere bei Hypopharynxkarzinomen und der Frage nach einer Knorpelinfiltration erfolgt häufig jedoch eine MRT. Die erste Schnittbildgebung erfolgt üblicherweise ca. drei Monate nach Abschluss der Therapie. Nach primärer Radiochemotherapie oder einer Radiatio mit gutem klinischem Ansprechen kann ca. 8-12 Wochen nach Abschluss der initialen Therapie eine Baseline-Bildgebung zur Beurteilung des posttherapeutischen Befundes erfolgen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Fernmetastasierung sollte zudem eine zusätzliche Computertomographie des Thorax und Abdomens oder gegebenenfalls eine PET-CT erwogen werden.
Bei Verdacht auf ein Rezidiv oder Zweitkarzinom sollte ebenfalls eine FDG-PET-CT erwogen werden.

Zur weiteren Diagnostik ist bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder Zweitkarzinom zudem eine Panendoskopie in Narkose obligat. Diese ist jedoch nur bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv oder Zweitkarzinom indiziert und bislang kein fester Bestandteil der Routine-Nachsorgeuntersuchungen.
Die regelmäßige Bestimmung von Tumormarkern oder Röntgenuntersuchungen des Thorax werden aufgrund von fehlender Evidenz eines Nutzens nicht empfohlen.

Auch die S3-Leitlinie zur Nachsorge bei Larynxkarzinomen führt an, dass bei ca. einem Fünftel der Patienten ein Lokalrezidiv auftritt, zumeist in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie. Zu erwähnen ist jedoch auch, dass bei 4-33% der Patienten mit einem Larynxkarzinom Zweitkarzinome der Lunge oder des oberen Aerodigestivtrakts auftreten. Zurückzuführen ist dies insbesondere auf ein ähnliches Risikoprofil (u.a. Alkohol- und Tabakkonsum) [14]. Die Tumornachsorge erfolgt weitestgehend vergleichbar wie die Nachsorge von Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen. Es erfolgen ebenfalls regelmäßige anamnestische Erhebungen und klinische Untersuchungen.
Die Durchführung von Schnittbildgebungen orientiert sich am Primärtumor (Größe, Lokalisation) und der erfolgten Therapie. Bei einem großen Primärtumor (≥ T3) wird eine Bildgebung ca. drei Monate nach Abschluss der Therapie empfohlen. Auch bei Karzinomen mit einer para- oder supraglottischen Ausdehnung wird eine Schnittbildgebung empfohlen. Die CT ist auch bei Larynxkarzinomen die Bildgebung der Wahl. Diese kann jedoch bei Frage nach einer Knorpelinfiltration durch eine MRT ersetzt oder ergänzt werden. Nach einer primären Radiochemotherapie oder einer Radiatio mit gutem klinischem Ansprechen ist auch bei Larynxkarzinomen eine posttherapeutische Baseline-Bildgebung nach 8-12 Wochen indiziert. Bei erhöhtem Risiko für eine Fernmetastasierung sollte eine CT des Thorax und Abdomens oder gegebenenfalls eine PET-CT in die Nachsorge integriert werden.
Eine FDG-PET-CT sollte auch bei Verdacht auf ein Rezidiv oder ein Zweitkarzinom erwogen werden. Wie für die Karzinome der Mundhöhle und des Oro- bzw. Hypopharynx gibt es aktuell auch für Larynxkarzinome keine etablierten Tumormarker für die Patientennachsorge. Weiterhin gibt es keinen gesicherten Nutzen für die regelmäßige Durchführung von Röntgenaufnahmen des Thorax.

Bei der Nachsorge von Karzinomen des Larynx kommt der Endoskopie/Mikrolaryngoskopie jedoch eine wichtige Bedeutung zu. Insbesondere bei kleinen Karzinomen der Glottis ist die Endoskopie der Schnittbildgebung überlegen, da sich hier auch kleine Veränderungen der Schleimhaut besser darstellen lassen. Zudem sollte bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv und einem verzögerten Heilungsverlauf nach einer Larynx-Teilresektion eine Kontroll-Mikrolaryngoskopie durchgeführt werden. Diese sollte ebenfalls bei knappen Resektionsrändern im Bereich der vorderen Kommissur und bei suspekten Befunden wie Granulationen oder Erosionen erfolgen.

An der Universitätsklinik Ulm hat sich etwa seit 2010 eine intensivierte Tumornachsorge bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach Radiochemotherapie etabliert. Diese wurde 2013 zum Standardvorgehen.
Zur initialen Überprüfung des Therapieansprechens erfolgt nach Abschluss der kurativen Behandlung eine Baseline-Bildgebung, meistens eine Computertomographie oder auch eine MRT bzw. PET-CT. Die Bildgebung erfolgt ca. 10-12 Wochen nach Ende der primären Radiochemotherapie. Anschließend erfolgt eine Einteilung in folgende Kategorien: complete response, partial response, stable disease, progressive disease und mixed response. Abhängig hiervon wird eine weitere Therapie eingeleitet oder der Patient in die onkologische Nachsorge überführt.
Zusätzlich erfolgt nach Abschluss der initialen Therapie eine Biopsie, um histologisch einen Anhalt für ein mögliches Residuum zu bekommen. Hierbei wird eine Panendoskopie durchgeführt und es werden Proben aus dem ehemaligen Tumorgebiet und ggf. auffälligen Arealen entnommen. Ein standardisiertes Vorgehen bezüglich der Anzahl oder Größe der Biopsien besteht nicht. Diese Untersuchung erfolgt üblicherweise ebenfalls 10-12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie. Radiologisch kann nach Abschluss der Therapie häufig nicht zwischen einem postradiogenem Ödem und einem möglichen Residuum differenziert werden und somit ein Residuum nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zudem zeigen sich radiologisch nur relativ große Residuen deutlich. Einzelne verbliebene Tumorzellen können lediglich feingeweblich nachgewiesen werden.

Die weitere onkologische Tumornachsorge beinhaltet in den ersten zwei Jahren eine klinische Nachsorge an einem Tumorzentrum inklusive Halslymphknotensonographie im 3-monatigen Intervall. Ab dem dritten Jahr werden die Nachsorgeintervalle auf sechs Monate ausgeweitet. Zusätzlich erfolgt jährlich eine radiologische Diagnostik mittels CT oder MRT der Primärtumorregion sowie ein Fernmetastasen-Screening. Ab dem sechsten Jahr wird weiterhin eine jährliche klinische Nachsorge beim niedergelassenen HNO-Facharzt empfohlen.
Besteht klinisch oder bildmorphologisch der Verdacht auf ein Tumorresiduum oder ein Rezidiv, erfolgt in den meisten Fällen ebenfalls eine Biopsie.
Zusätzlich werden mittlerweile alle Patienten mit einem Karzinom im Bereich des Kopfes oder Halses in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt. Die HNO-Klinik ist Bestandteil des Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU). Hier werden Patienten üblicherweise bei Erstdiagnose, nach Abschluss der initialen Therapie, aber auch bei Rezidiven oder weiteren relevanten Ereignissen vorgestellt. In der Tumorkonferenz sind neben den Patienten und ihren Angehörigen Experten aus verschiedenen Fachrichtungen anwesend. Dazu gehören insbesondere HNO-Ärzte bzw. Chirurgen, Strahlentherapeuten und Radiologen, Pathologen, Ärzte aus dem Fachbereich Innere Medizin und gegebenenfalls auch Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen. Ziel dieser Konferenz ist eine interdisziplinäre Therapieentscheidung unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien und Forschungsergebnisse, sowie individueller Patientencharakteristika. [60].

1.9. Tracheotomie

Unter dem Begriff Tracheotomie versteht man im Allgemeinen die operative Eröffnung der Luftröhre. Diese Intervention dient zur Sicherung der Beatmung eines Patienten. Davon abzugrenzen ist die notfallmäßige Koniotomie mit Durchtrennung des Ligamentum cricothyroideum.
Wird die eröffnete Luftröhre permanent an der Halshaut fixiert, spricht man von einer Tracheostomie.
Die Anlage eines Tracheostomas hat einige Indikationen. Dazu gehört vor allem die Möglichkeit einer suffizienten Beatmung von langzeitbeatmeten Patienten. Sie erfolgt jedoch auch bei Verletzungen der oberen Atemwege oder schweren Schädelfrakturen, die eine endotracheale Beatmung erschweren.

Zu den weiteren Indikationen gehören auch Tumore von Pharynx und Larynx, durch welche es in Folge einer Einengung zu Dyspnoe kommen kann. Ebenso kann es auch im Rahmen der Therapie notwendig sein, eine Tracheotomie durchzuführen. Viele Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bevorzugen eine Radiochemotherapie, da sie eine ausgedehnte Operation mit Anlage eines permanenten Tracheostomas ablehnen. Dieses ist beispielsweise bei einer Laryngektomie unumgänglich. Jedoch kann es auch im Rahmen einer Radiochemotherapie notwendig werden, vor, während oder gar nach der Therapie ein Tracheostoma anzulegen. Beispielsweise wenn es durch die Größe des Tumors zu einer Einengung der Atemwege kommt und der Patient über starke Dyspnoe klagt. Die Tracheotomie kann in diesem Fall aber auch nur vorübergehend als Schutztracheotomie erfolgen und bei Abschluss der Therapie bzw. bei Beschwerdebesserung verschlossen werden.

Neben der generellen Beatmungsmöglichkeit bietet ein Tracheostoma jedoch weitere Vorteile. Es können größere Tubusdurchmesser als bei der endotrachealen Intubation verwendet werden, sodass der Atemwegswiderstand deutlich gesenkt werden kann. Zudem werden Mundpflege und Absaugen erleichtert und die orale Nahrungsaufnahme wird ermöglicht. Daneben werden die häufigen Stimmbandschäden bei einer endotrachealen Intubation vermieden und die Inzidenz nosokomialer Pneumonien sinkt. Einen weiteren bedeutenden Vorteil stellt der Einsatz einer Stimmprothese dar. Damit wird es auch langfristig tracheotomierten Patienten ermöglicht zu sprechen.

Allerdings gibt es wie bei jedem operativen Eingriff auch Risiken und Nachteile. Es kann zu Schäden an Haut, Nerven und Gewebe, sowie zur Narbenbildung kommen. Zudem wird die Luft nicht mehr durch die oberen Atemwege erwärmt und gereinigt und es kann zu Infektionen kommen. Weiterhin können der Tubus und das Stoma durch Sekrete verlegt werden, da der Fremdkörperreiz zu einer gesteigerten Sekretbildung führt. Eine weitere Komplikation bilden tracheoösophageale Fisteln, welche sich ausbilden können. Zudem kann es bei Tumorpatienten auch zu Rezidiven im Bereich des Tracheostomas kommen.

Man unterscheidet zwei verschiedene Vorgehensweisen bei einer Tracheotomie. Zum einen gibt es die klassische oder auch plastische Tracheotomie. Hierbei werden Kutis und Subkutis durchtrennt. Anschließend erfolgt die Präparation von Platysma und der medianen Faszie der Halsmuskulatur, sodass die ventrale

Trachealwand freiliegt. Diese wird inzidiert und der Trachealtubus kann eingeführt werden. Bei einer Tracheostomie erfolgt zusätzlich eine Naht zwischen Trachea und der Haut des Halses. Die andere Möglichkeit einer Tracheotomie ist die perkutane Dilatation. Hierbei erfolgt eine sehr kleine Inzision, welche mit verschiedenen Dilatatoren aufgeweitet wird.

1.10 Ziele der Arbeit

Karzinome in den Bereichen Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf zeigen in den letzten Jahren eine weitgehend konstante Rate an Neuerkrankungen und Sterbefällen, zum Teil sogar einen geringen Rückgang der Fallzahlen. Dennoch zählen die Tumore kumulativ weiterhin zu der sechsthäufigsten Tumorentität bei Männern entsprechend den Krebsregisterdaten aus dem Jahr 2020 [68]. Zudem gehen diese Tumorerkrankungen häufig mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität bei einer schlechten Prognose, insbesondere in fortgeschrittenen Tumorstadien, einher. Daher kommt der Erforschung der Kopf-Hals-Karzinome und ihrer Therapie eine hohe klinische Relevanz zu.

Bislang sehen Leitlinien nur eine regelmäßige klinische Kontrolle sowie Schnittbildgebungen als Nachsorge vor. Am Universitätsklinikum Ulm hat sich jedoch seit 2010 eine posttherapeutische Biopsie als Bestandteil der Tumornachsorge bei HNSCC manifestiert, die 2013 als standardisiertes Procedere festgelegt wurde. Durch diese erhofft man sich, Tumorresiduen oder -rezidive frühzeitig zu erkennen, insbesondere wenn die Bildgebung aufgrund posttherapeutischer Veränderungen oder sehr kleiner Tumormanifestationen kein eindeutiges und sicheres Ergebnis liefert. Allerdings ist jede Operation und Narkose mit Risiken verbunden, weshalb eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte. Zudem besteht die Gefahr, dass behandelnde Ärzte, aber auch Patienten sich zu sehr auf ein negatives Biopsieergebnis verlassen und so gegebenenfalls Tumorresiduen/-rezidive übersehen werden oder die Tumornachsorge frühzeitig abgebrochen wird.

Das Ziel dieser Arbeit bestand deshalb darin, den Stellenwert posttherapeutischer Biopsien bei Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) im Vergleich zur bisherigen Standardtumornachsorge mittels klinischer Untersuchung und Schnittbildgebung herauszuarbeiten und gegebenenfalls eine Anpassung der Tumornachsorge für alle

Patienten zu erreichen. Untersucht wurde dies mittels Analyse des histologischen und bildmorphologischen Therapieansprechens und deren Übereinstimmung. Weiter erfolgte die Untersuchung der Rezidivrate sowie das rezidivfreie Überleben. Ebenfalls erfasst wurde das Gesamtüberleben sowie das Auftreten von Zweitkarzinomen.
Darüber hinaus erfolgte die Erfassung der Patientencharakteristika Alter und Geschlecht der Patienten bei Erstdiagnose, das Vorliegen von Risikofaktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum sowie die Eigenschaften des Primärtumors mit dessen Lokalisation, Histologie, HPV-Status, TNM-Status und entsprechender UICC-Klassifikation. Weiterhin wurden die Parameter der erfolgten Therapie und ggf. die Durchführung einer weiteren Diagnostik bzw. Therapie erfasst.
Zudem wurde als sekundärer Endpunkt untersucht, ob im Rahmen der primären Radiochemotherapie als organerhaltende Therapie eine Tracheotomie erfolgte und zu welchem Zeitpunkt diese durchgeführt wurde.

2. Methoden

2.1. Allgemeine Methoden

Bei der Arbeit handelt es sich um eine ambispektive Arbeit. Zu Beginn der Untersuchung 2020 war bei allen eingeschlossenen Patienten bereits die Diagnose eines HNSCC gestellt worden sowie die primäre Radiochemotherapie erfolgt.
Es erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis einschließlich 31.12.2025 sodass, aufgrund des breiten Diagnose- und Therapiezeitraums von 2010-2020, bei allen Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens fünf Jahren, entsprechend der üblichen onkologischen Nachsorgedauer, erreicht werden konnte.
Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm unter der Nummer 448/17 genehmigt.

2.2. Patientenkollektiv

Für die Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 446 Patienten analysiert, welche im Zeitraum von 2010-2020 an der Universitätsklinik Ulm aufgrund eines neu diagnostizierten Kopf-Hals-Tumors behandelt wurden.

Ein wichtiges Einschlusskriterium für die Studie war die Tumorentität sowie die Tumorlokalisation. Es wurden lediglich Patienten berücksichtigt, bei denen ein Plattenepithelkarzinom in den Bereichen Mundhöhle, Oro- und Hypopharynx, sowie Larynx, diagnostiziert wurde. Dadurch schieden insgesamt 52 Patienten aus der Studie aus, bei denen es sich unter anderem um Karzinome des Nasopharynx oder neuroendokrine Tumore handelte. Ein weiteres Kriterium war die Therapie mittels primärer Radiochemotherapie, um die Patienten bezüglich ihres Tumorstadiums sowie der assoziierten Prognose vergleichen zu können. Patienten, bei denen beispielsweise vorher eine Laserresektion stattgefunden hatte, wurden nicht weiter berücksichtigt. Hierdurch schieden weitere 86 Patienten aus der Analyse aus. 9 der initial gescreenten Patienten haben die Therapie und weitere Behandlung im Verlauf abgebrochen und bei 12 der Patienten lag bereits bei Erstdiagnose eine palliative Situation aufgrund von Fernmetastasen oder ausgeprägten Komorbiditäten vor. Ein Patient war Bestandteil einer klinischen Studie, bei der sich die Therapie deutlich vom übrigen Patientenkollektiv unterschied, sodass ein Vergleich ebenfalls nicht möglich war. Bei insgesamt 70 Patienten lag aus verschiedenen Gründen keine geeignete posttherapeutische Bildgebung vor. Bei einigen dieser Patienten erfolgte beispielsweise lediglich eine Sonographie oder eine Computertomographie des Thorax. Ebenfalls spielte der Zeitpunkt der posttherapeutischen Bildgebung eine Rolle. Dieser erfolgte zum Beispiel nur wenige Tage nach Abschluss der initialen Therapie oder einen Tag nach einer posttherapeutischen Biopsie, sodass die Ergebnisse nicht aussagekräftig waren. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten, bei denen der radiologische Befund nicht gewertet werden konnte, da bei der Befundung Voraufnahmen zum Vergleich fehlten oder erhebliche Artefakte z.B. durch Bewegung vorlagen. Bei einigen der Patienten lagen jedoch auch keine Befunde der onkologischen Nachsorge vor, insbesondere bei Patienten, deren Therapie und Nachsorge zum Großteil extern erfolgte.

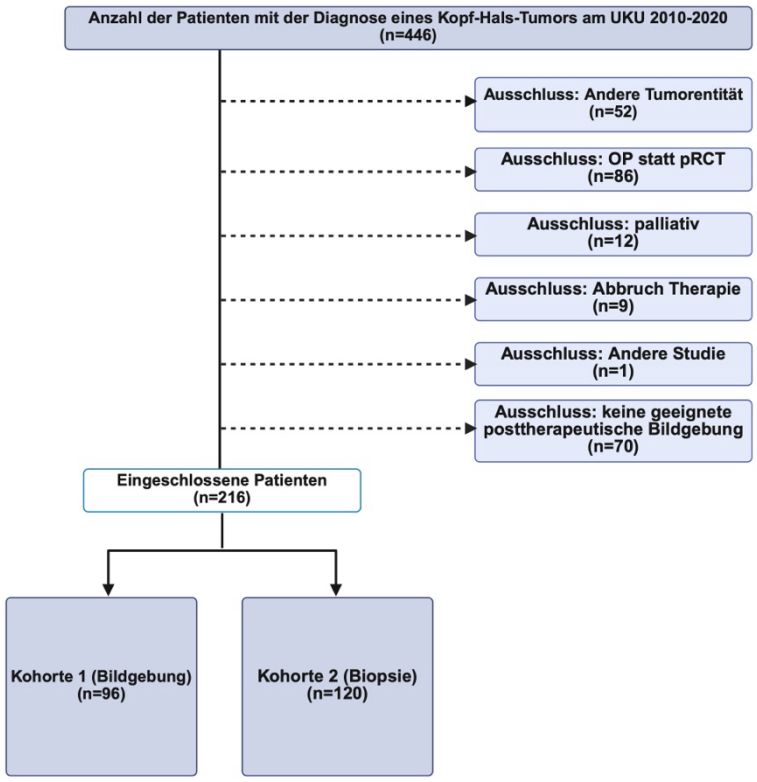


Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienteilnehmer. Eigene Darstellung. Created in BioRender. Breitling, M. (2026) https://BioRender.com/wyvj2ib

Abkürzungen: OP = Operation; pRCT = primäre Radiochemotherapie; UKU = Universitätsklinikum Ulm

Insgesamt konnten so 216 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und analysiert werden. Diese Patienten wurden auf 2 Kohorten aufgeteilt. Kohorte 1 wurden Patienten zugewiesen, welche lediglich Schnittbildgebungen im Rahmen der onkologischen Nachsorge erhalten hatten. In Kohorte 2 haben die Patienten zusätzlich zu den regelmäßigen Bildgebungen eine erneute Biopsie nach Abschluss der primären Radiochemotherapie erhalten. Patienten, bei denen eine Biopsie nicht routinemäßig im Rahmen der onkologischen Nachsorge und in zeitlichem Zusammenhang mit der ersten posttherapeutischen Bildgebung erfolgten, sondern beispielsweise gezielt bei bildmorphologisch hochgradigem Verdacht auf ein Tumorresiduum oder Rezidiv, wurden Kohorte 1 zugeordnet. Bei diesen Patienten wurde die durchgeführte Biopsie nicht gewertet. Eine gezielte Einordnung der Patienten in die beiden Kohorten vor Abschluss der primären Therapie bzw. vor Beginn der Tumornachsorge erfolgte damit nicht. Seit 2013 wurde die intensivierte Tumornachsorge mittels Bildgebung und Biopsie als Standard festgelegt und allen

Patienten empfohlen. Die Biopsie erfolgte jedoch aus unterschiedlichen Gründen, häufig aufgrund des Patientenwunsches, nicht bei allen Patienten.
In Kohorte 1 konnten so 96 Patienten eingeordnet werden, wohingegen sich 120 Patienten in die Kontrollbiopsie-Gruppe einteilen ließen.

2.3. Datenerhebung

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte elektronisch. Das Universitätsklinikum Ulm nutzte ISHMED (SAP). Die Abteilung für HNO nutzte zudem die elektronische Patientenakte ePa.
Die Datenerhebung der Nachsorge erfolgte im Rahmen der üblichen onkologischen Nachsorgeuntersuchungen sowie anhand von vorliegenden Dokumenten der elektronischen Patientenakte in SAP, beispielsweise bei Vorstellung in einer anderen Fachabteilung des Universitätsklinikums Ulm. Eine zusätzliche Befragung oder Kontaktaufnahme der Patienten im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte nicht.

Als Software zur Datenerfassung wurde SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA) genutzt. Insgesamt wurden 61 Variablen erfasst.

Tabelle 13: Übersicht über die erhobenen Datenvariablen

1	Patienten-ID	32	Systemtherapie
2	Kohorte	33	Dosis Systemtherapie
3	Name	34	Compliance
4	Vorname	35	Datum Biopsie postRCT
5	Geburtsdatum	36	Zeit bis Biopsie postRCT
6	Geschlecht	37	Datum Bildgebung postRCT
7	Lokalisation Primarius	38	Zeit bis Bildgebung postRCT
8	Tumorlokalisation gruppiert	39	Histologisches Ansprechen
9	Unterbereich Lokalisation	40	Radiologisches Ansprechen
10	HPV-Status	41	Ort Bildgebung postRCT
11	HPV-DNA	42	Lokalisation Residuum
12	p16-Status	43	Datum ITB postRCT
13	HPV-Typ	44	Empfehlung ITB postRCT
14	Diagnosedatum	45	Weitere Therapie
15	Alter bei Diagnosestellung	46	Nachbeobachtungszeit
16	Therapieintention	47	Letztes Follow-up
17	Nikotinstatus	48	Residuum/Rezidiv
18	Pack years	49	Rezidiv binär
19	Alkoholkonsum	50	Datum Rezidiv
20	Alkoholkonsum binär	51	Lokalisation Rezidiv
21	cT	52	Therapie Rezidiv
22	cT dichotom	53	Zweitkarzinom
23	cN	54	Tod
24	cM	55	Sterbedatum
25	Grading	56	Todesursache
26	Tumorstadium nach UICC	57	Rezidivfreies Überleben
27	Tumorstadium dichotom	58	Gesamtüberleben
28	TNM-Version	59	Tracheostoma
29	Datum Abschluss pRCT	60	Zeitpunkt Tracheotomie
30	Strahlendosis RT	61	Permanentes Tracheostoma
31	Ort RT		

Abkürzungen: cM = klinische Fernmetastasenkategorie; cN = klinische Lymphknotenkategorie; cT = klinische Tumorkategorie; HPV = Humanes Papillomavirus; ITB = Interdisziplinäres Tumorboard; Patienten-ID = Patienten-Identifikationsnummer; pRCT = primäre Radiochemotherapie; postRCT = nach Abschluss der Radiochemotherapie; RT = Radiotherapie; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis; UICC = Union Internationale Contre le Cancer

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mit dem Programm SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA). Hierfür wurden die Daten in Version 31 übertragen.
Für die Erstellung von Graphen wurde zudem die Statistiksoftware GraphPad Prism verwendet.

Es erfolgte ein Vergleich der Grundcharakteristika der beiden Patientenkohorten zur Beurteilung möglicher Confounder. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher-Exact-Test analysiert und stetige Variablen wurden bei annähernder Normalverteilung mittels t-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0{,}05$ festgelegt. Zur weiteren Beurteilung der Gruppenbalance wurden zudem standardisierte Mittelwertsdifferenzen berechnet.
Für kategoriale/binäre Variablen erfolgte die Berechnung der standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) zur Messung der Effektstärke zwischen zwei Gruppen anhand folgender Formel:

$$\text{SMD} = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}{2}}} \qquad p_1 = \text{Anteil in Kohorte 1};\ p_2 = \text{Anteil in Kohorte 2}$$

Für stetige Variablen erfolgte die SMD-Berechnung anhand folgender Formel:

$$\text{SMD} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SD_{pooled}} \qquad SD_{pooled} = \sqrt{\frac{SD_1^2 + SD_2^2}{2}}$$

Hierbei wurde eine SMD < 0,1 als sehr gute Balance zwischen den Gruppen gewertet, eine SMD von 0,1-0,2 als kleiner Unterschied und eine SMD > 0,2 als relevante Imbalance. Eine SMD > 0,5 wurde als deutlicher Unterschied betrachtet.

Zur Untersuchung der Übereinstimmung des histologischen und bildmorphologischen Therapieansprechens wurde die Histologie als Referenzstandard verwendet. Der histologische Befund wurde binär als Tumornachweis vs. kein Tumornachweis kodiert. Das bildmorphologische Tumoransprechen wurde in die Kategorien complete response (CR), partial

response (PR), stable disease (SD), mixed response (MR) und progressive disease (PD) eingeteilt. Für die Vergleichsanalyse wurde das bildmorphologische Therapieansprechen in eine dichotome Variable überführt. Hierbei wurden CR und PR als fehlender bildmorphologischer Verdacht auf einen relevanten Residualtumor und SD, MR und PD als bildmorphologischer Verdacht auf einen Residualtumor definiert. Da im vorliegenden Patientenkollektiv keine stable disease beobachtet wurde, ging diese Kategorie nicht in die weitere Auswertung ein. Die Aussagekraft der posttherapeutischen Bildgebung wurde durch die Erstellung einer 2x2-Kontingenztafel gegenüber der Histologie als Referenzstandard untersucht. Weiter wurden hieraus die Sensitivität, die Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Gesamtgenauigkeit berechnet. Die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen der alleinigen posttherapeutischen Bildgebung und der histologischen Sicherung wurde mit dem Cohen-Kappa-Koeffizienten beurteilt. Bei einem $K < 0{,}20$ ist eine geringe Übereinstimmung anzunehmen. Bei $K = 0{,}21\text{-}0{,}40$ besteht eine mäßige Übereinstimmung und bei $K = 0{,}41\text{-}0{,}60$ liegt eine moderate Übereinstimmung vor. Eine gute Übereinstimmung ist als $K = 0{,}61\text{-}0{,}80$ definiert. Bei $K > 0{,}80$ besteht sogar eine sehr gute Übereinstimmung.
Zudem wurde der Zusammenhang zwischen Histologie und Bildgebung mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Aufgrund der niedrigen erwarteten Zellhäufigkeiten erfolgte zudem eine Analyse mittels exaktem Test nach Fisher. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0{,}05$ festgelegt. Um eine systematische Über- oder Unterschätzung des Tumornachweises durch die Bildgebung zu überprüfen, erfolgte zudem ein McNemar-Test. Hierbei wurde $p \geq 0{,}05$ definiert als kein Hinweis auf eine systematische Differenz.

Zur Prüfung der Frage, ob die posttherapeutische Bildgebung jeden Hinweis auf einen möglichen Residualtumor erfasst, wurde in einer Sensitivitätsanalyse auch die Kategorie partial response als radiologischer Tumornachweis gewertet. Die Übereinstimmung der Ergebnisse wurde ebenfalls mittels Cohen-Kappa-Koeffizient beurteilt mit einer anschließenden Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen der Histologie und der Bildgebung mittels Chi-Quadrat-Test und einer Analyse nach Fisher. Das Signifikanzniveau mit $p < 0{,}05$ wurde nicht verändert. Der McNemar-Test wurde ebenfalls durchgeführt.

Ergänzend wurde die bildmorphologische Lokalisation des vermuteten Residualtumors in die Analyse miteinbezogen. Die bildmorphologische Residualtumorlokalisation wurde hierzu in die Kategorien lokal, regional, Fernmetastasen sowie mindestens zwei betroffene Bereich eingeteilt. Aufgrund geringer Fallzahlen erfolgte anschließend zudem die Gruppierung in die Kategorien kein Residuum, lokales Residuum und Residuum, welches sich nicht bzw. nicht ausschließlich lokal manifestiert. Zur Prüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der radiologischen Residualtumorlokalisation und dem histologischen Tumornachweis erfolgte eine Analyse mittels Kontingenztafeln und Chi-Quadrat-Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Aufgrund der niedrigen Fallzahl sowie der geringen erwarteten Zellhäufigkeiten wurden die Ergebnisse jedoch nur explorativ gewertet.

Für die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens musste zunächst die Nachbeobachtungszeit (Follow-Up-Zeit) der Patienten bestimmt werden. Für die Studie wurde definiert, dass für alle Patienten eine ausreichende Nachbeobachtungszeit notwendig ist, damit u.a. das Auftreten von Rezidiven erfasst wird und die Untersuchungskohorten diesbezüglich verglichen werden können. Aufgrund des Auftretens von Tumorrezidiven bei HNSCC insbesondere in den ersten fünf Jahren nach Abschluss der primären Therapie, wurde eine minimale Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren festgelegt. Die Daten wurden bis einschließlich 31.12.2025 erhoben, sodass sich aufgrund des breiten Diagnosezeitraums von 2010 bis 2020 eine unterschiedliche Nachbeobachtungszeit der einzelnen Patienten ergibt. Der Startpunkt der Follow-Up-Zeit wurde als Ende der primären Radiochemotherapie definiert. Als Endpunkt der Gesamtnachbeobachtungszeit wurde der letzte verfügbare Kontakt mit dem Patienten definiert, unabhängig davon, ob ein Ereignis eingetreten ist. Aufgrund der nicht normalverteilten bzw. rechtsschiefen Verteilung erfolgte die deskriptive Darstellung primär mittels Median. Die Nachbeobachtungszeit wurde sowohl in Tagen als auch in Monaten angegeben. Die deskriptive Darstellung erfolgte getrennt für die Kohorten und umfasste die Kennwerte Median, Interquartilsabstand, Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung sowie die Schiefe der Verteilung. Aufgrund der rechtsschiefen Verteilung der Nachbeobachtungszeit in beiden Kohorten erfolgte ein Vergleich der Follow-Up-Zeit der beiden Kohorten

mittels nichtparametrischem Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Für die weitere Tumornachsorge nach Abschluss der primären Radiochemotherapie wurden die Begriffe Residualtumor, Rezidiv und Zweitkarzinom wie folgt definiert. Als Residualtumor wird ein persistierender Tumornachweis ohne zwischenzeitliche komplette Remission bezeichnet. Bei einem Rezidiv besteht ein erneuter Tumornachweis nach einer initialen kompletten Remission. Hierbei gilt, dass die Tumorlokalisation sowie die Histologie mit der initialen Tumorerkrankung vereinbar sein müssen. Zudem wurde ein Zeitraum von fünf Jahren definiert, in denen der erneute Nachweis eines HNSCC als Rezidiv gewertet wird, da Rezidive bei diesen Erkrankungen meistens bereits früh (überwiegend in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung) auftreten. Karzinome mit einer anderen anatomischen Lokalisation bzw. einer anderen Histologie sowie Tumorerkrankungen, welche über fünf Jahre nach Abschluss der primären Radiochemotherapie auftraten, wurden als Zweitkarzinome gewertet. Zur Analyse des Weiteren posttherapeutischen Verlaufs wurden Residualtumore und Rezidive getrennt untersucht. Die Residualtumorhäufigkeit wurde als binärer Endpunkt zwischen den beiden Untersuchungskohorten verglichen. Für die Analyse der Rezidivrate wurden Patienten mit einem Residualtumor ausgeschlossen. Patienten mit einem Residualtumor wurden nicht in die Analyse des weiteren rezidivfreien bzw. progressionsbezogenen Verlaufs eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da ein Rezidiv definitionsgemäß eine zuvor erreichte Tumorfreiheit voraussetzt und Patienten mit einem persistierenden Tumornachweis nach Abschluss der primären Radiochemotherapie häufig weitere Therapien, insbesondere Salvage-Operationen sowie weitere systemische oder palliative Therapien erhielten, die den weiteren Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussen konnten. Um einen einheitlichen Startpunkt der Nachbeobachtungszeit am Ende der primären Radiochemotherapie beizubehalten und die Endpunkte methodisch klar abzugrenzen, wurde der weitere Verlauf dieser Patienten nicht in die Analyse von Rezidiven bzw. eines Tumorprogresses einbezogen.
Der Vergleich zwischen den Kohorten auf das Vorliegen eines Residualtumors bzw. das Auftreten eines Rezidivs erfolgte bei beiden Untersuchungen anhand einer 2x2-Kreuztabelle mit Untersuchung der Unterschiede mittels Fisher-Exact-Test

(Signifikanzniveau p < 0,05). Zusätzlich wurden Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Zur adjustierten Analyse wurde weiter jeweils eine multivariable binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die abhängige Variable war hierbei das Vorliegen eines Residualtumors bzw. eines Rezidivs. Neben der Kohortenzugehörigkeit wurden das Tumorstadium, der Alkoholkonsum sowie die Tumorlokalisation als potenzielle Confounder berücksichtigt. Der Zeitpunkt der ersten posttherapeutischen Bildgebung wurde hierbei bewusst nicht in das Modell eingeschlossen, da es sich hierbei nicht um einen klassischen Confounder handelt, sondern um eine Variable, die eng mit der diagnostischen Strategie verknüpft ist und somit möglicherweise direkten Einfluss auf das Vorliegen eines Residualtumors bzw. das Auftreten eines Rezidivtumors haben kann. Die Ergebnisse der adjustieren Analyse wurden als OR mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wurde dabei als statistisch signifikant betrachtet. Die Modellgüte wurde mittels Omnibus-Test der Modellkoeffizienten, dem Nagelkerke-R^2und dem Hosmer-Lemeshow-Test beurteilt. Aufgrund kleiner Zellbesetzungen in den einzelnen Kategorien wurde das Modell vereinfacht, um eine stabile Modelleinschätzung zu ermöglichen. Bei den Tumorstadien erfolgte die Dichotomisierung in begrenzte Stadien (I und II) sowie in fortgeschrittene Tumorstadien (III-IVb). Die Tumorlokalisation wurde gruppiert in Oropharynx, Hypopharynx/Larynx sowie weitere Lokalisationen (Mundhöhle, Mehretagenkarzinome) und der Alkoholkonsum wurde eingeteilt in einen niedrigen Alkoholkonsum (kein Alkoholkonsum, gelegentlich) und in einen relevanten Alkoholkonsum (täglich, intensiv täglich und Ex-C2-Abusus). Zur adjustierten Analyse des Auftretens eines Rezidivs wurde eine multivariable binär-logistische Regressionsanalyse nach oben genanntem Schema durchgeführt. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass in die Ausgangsanalyse nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen zuvor kein Residualtumor diagnostiziert wurde. Daher wurden insgesamt 176 Patienten eingeschlossen. Aufgrund fehlender Werte in der Modellvariable des Alkoholkonsums konnten letztlich nur 170 Patienten in die multivariable Analyse eingeschlossen werden.

Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeitraum zwischen dem Abschluss der primären Radiochemotherapie und dem erstmaligen Auftreten eines Rezidivs definiert. In die Analyse wurden nur Patienten ohne Residualtumor eingeschlossen. Patienten ohne Rezidiv wurden zum Zeitpunkt ihres letzten dokumentierten Follow-

up zensiert. Ebenfalls zensiert wurden verstorbene Patienten ohne Rezidiv an ihrem Sterbedatum. Lag bei verstorbenen Patienten ohne dokumentiertes Rezidiv kein exaktes Todesdatum vor, erfolgte die Zensierung zum Zeitpunkt des letzten verfügbaren Follow-ups.

Die Auswertung des rezidivfreien Überlebens (RFS) erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungskohorten (Bildgebung vs. Biopsie) wurden mittels Log-Rank-Test untersucht. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Überlebenszeiten wurden in Tagen angegeben. Weiter wurden die geschätzten mittleren Überlebenszeiten mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Ein medianes rezidivfreies Überleben konnte nicht geschätzt werden, da die 50%-Ereignisgrenze im Beobachtungszeitraum nicht erreicht wurde. Zur adjustierten Analyse des rezidivfreien Überlebens wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Als Zeitvariable wurde das rezidivfreie Überleben in Tagen definiert und als Status das Auftreten eines Rezidivs. Auch in diese Analyse wurden ausschließlich Patienten ohne Residualtumor eingeschlossen. Als Kovariaten wurden die Kohortenzugehörigkeit, das gruppierte Tumorstadium, der gruppierte Alkoholkonsum sowie die gruppierte Tumorlokalisation in das Modell aufgenommen. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratios (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben mit einer HR > 1 entsprechend einem höheren Rezidivrisiko. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

Ergänzend zur Kaplan-Meier-Analyse und der Cox-Regressionsanalyse wurde das geschätzte 5-Jahres-rezidivfreie-Überleben bestimmt. Hierfür wurde der Kaplan-Meier-Schätzwert bei 1825 Tagen herangezogen. Sofern kein exakter Ereigniszeitpunkt bei 1825 Tagen vorlag, wurde der letzte gültige Kaplan-Meier-Schätzwert vor diesem Zeitpunkt verwendet. Die 5-Jahres-Rezidivrate wurde als 1 minus 5-Jahres-RFS berechnet.

Zudem wurde bei Patienten mit dokumentiertem Rezidiv die Zeit zwischen dem Abschluss der primären Therapie und dem Auftreten des Rezidivs deskriptiv mittels Medianbestimmung ausgewertet. Der explorative Vergleich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen erfolgte aufgrund der nicht-normalverteilten Daten mittels Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf p < 0,05 festgelegt.

Weiter wurde die Lokalisation der aufgetretenen Rezidive zwischen den Kohorten verglichen. Die Analyse beinhaltete ausschließlich Patienten mit einem

dokumentierten Rezidiv. Zunächst wurden die Rezidivlokalisationen in den Kategorien lokal, regional, fern, lokoregional sowie kombiniert erfasst. Für den statistischen Vergleich zwischen der Bildgebungs- und der Biopsiekohorte wurden diese Kategorien zusätzlich in lokoregionäre Rezidive, reine Fernrezidive sowie kombinierte Rezidive zusammengefasst. Die Verteilung der gruppierten Rezidivlokalisationen zwischen den beiden Kohorten wurde mittels Kreuztabelle dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Auf eine adjustierte Analyse der Rezidivlokalisation wurde verzichtet, da die Zahl der Rezidive in den einzelnen Lokalisationen gering war und mehrere Kategorien nur sehr kleine Fallzahlen aufwiesen. Eine stabile multivariable Modellierung wäre daher methodisch nur eingeschränkt belastbar gewesen.

Auf die Berechnung eines krankheitsfreien Überlebens (DFS) wurde verzichtet, da für potenziell relevante Ereignisse dieses Endpunkts, insbesondere Progressionen und Zweitkarzinome, keine vollständigen Ereigniszeitpunkte vorlagen. Da die Analyse des krankheitsfreien Überlebens als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt die exakten Daten des Ereignisses voraussetzt, wäre eine methodisch valide Berechnung nicht möglich gewesen.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde als Zeitraum zwischen dem Ende der primären Radiochemotherapie und dem Tod jeglicher Ursache definiert. Lebende Patienten sowie Patienten mit einem unbekannten Vitalstatus wurden zum Zeitpunkt des letzten dokumentierten Follow-up zensiert. Patienten, die als tot dokumentiert wurden, bei denen jedoch kein Todesdatum vorlag, konnten nicht in die Zeit-bis Ereignis-Analyse des Gesamtüberlebens eingeschlossen werden. Die Untersuchung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Unterschiede zwischen den Untersuchungskohorten wurden mittels Log-Rank-Test geprüft. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von p < 0,05 festgelegt. Die Überlebenszeiten wurden in Tagen angegeben. Zudem wurden die geschätzten mittleren sowie, sofern bestimmbar, die medianen Überlebenszeiten mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet.
Zur adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Als Kovariaten wurden die Kohortenzugehörigkeit, das gruppierte Tumorstadium, der gruppierte

Alkoholkonsum sowie die gruppierte Tumorlokalisation in das Modell aufgenommen. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen angegeben.
Ergänzend wurde das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben bestimmt. Hierzu wurde der zuletzt gültige Kaplan-Meier-Schätzwert vor 1825 Tagen herangezogen, sofern kein exakter Ereigniszeitpunkt bei 1825 Tagen vorlag.
Zudem wurde die dokumentierte Todesursache der verstorbenen Patienten untersucht. Für diese Analyse wurden ausschließlich Todesfälle mit bekannter Todesursache berücksichtigt. Die Todesursachen wurden in zwei Kategorien eingeteilt: Tod durch den Indextumor (HNSCC) sowie Tod durch andere dokumentierte Ursachen. Zu Letzterem zählten Todesfälle durch ein anderes Malignom sowie Todesfälle durch andere Ursachen wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen. Als Tod durch den Indextumor wurden auch Fälle gewertet, bei denen der Tod z.B. durch eine aspirationsbedingte Pneumonie verursacht wurde, die direkt mit der Tumorerkrankung assoziiert war. Fälle ohne dokumentierte Todesursache wurden deskriptiv beschrieben, jedoch nicht in die weitere Analyse einbezogen. Die Verteilung der Todesursachen zwischen den beiden Untersuchungskohorten wurde mittels Kreuztabelle verglichen. Aufgrund der kleinen Zellbesetzung erfolgte die weitere Analyse mittels Fisher-Exact-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zusätzlich wurde eine Odds Ratio zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen der Kohortenzugehörigkeit und der Todesursache berechnet.

Zur Untersuchung eines möglichen Unterschieds im Auftreten von Zweitkarzinomen zwischen der Kohorte der alleinigen Bildgebung und der Biopsiekohorte erfolgte eine patientenbezogene Analyse. Hierbei wurde für jeden Patienten erfasst, ob im Nachbeobachtungszeitraum mindestens ein weiteres Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich auftrat. Mehrfach auftretende HNSCC bei einem einzelnen Patienten wurden für die Primäranalyse nicht als unabhängige Einzelereignisse gewertet, sondern lediglich deskriptiv berücksichtigt. Die Analyse erfolgte anhand einer 2x2-Kontingenztafel. Aufgrund der geringen Ereigniszahl wurde für die Testung auf mögliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen der zweiseitige Fisher-Exact-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Eine mögliche Assoziation zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Auftreten

eines Zweitkarzinoms wurde weiter mittels Odds Ratio (OR) mit einem 95%-Konfidenzintervall beschrieben. Auf eine multivariable Adjustierung in Bezug auf potenzielle Confounder wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen verzichtet.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Durchführung einer Tracheotomie im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf im Gesamtpatientenkollektiv erfasst. Die Auswertung erfolgte unabhängig von der Kohortenzuordnung. Erfasst wurde die Durchführung einer Tracheotomie, der Zeitpunkt der Tracheostomaanlage sowie die Dauerhaftigkeit des Tracheostomas. Der Zeitpunkt wurde in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie erfasst und in die Kategorien ,,vor primärer RCT“, ,,während primärer RCT‘‘ und ,,nach während primärer RCT‘‘ eingeteilt. Hinsichtlich der Dauerhaftigkeit wurde zwischen temporären und permanenten Tracheostomata unterschieden. Als permanentes Tracheostoma wurden Tracheostomata klassifiziert, die bereits bei der Anlage als permanent eingestuft wurden z.B. im Rahmen einer Salvage-Laryngektomie sowie Tracheostomata, die bis zum Versterben des Patienten vorhanden waren. Die Ergebnisse wurden deskriptiv anhand absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt.

Ergänzend zur deskriptiven Auswertung wurden explorative Analysen durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Durchführung einer Tracheotomie, dem Zeitpunkt der Tracheotomie in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie sowie der Permanenz des Tracheostomas zu untersuchen. Hierzu wurden kategoriale Variablen mittels Kreuztabellen dargestellt und bei kleinen erwarteten Zellbesetzungen mittels exaktem Test nach Fisher verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Weiter wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Primärtumorlokalisation und der Anlage eines Tracheostomas untersucht. Dies erfolgte ebenfalls mittels Kreuztabelle mit anschließendem Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Aufgrund kleiner Zellbesetzungen in einzelnen Kategorien erfolgte die Interpretation der Ergebnisse zurückhaltend.

Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der lokalen Tumorausdehnung und der Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtkollektiv untersucht. Hierzu wurden Kreuztabellen für die lokale Tumorausdehnung (cT) sowie eine dichotomisierte cT-Variable (cT1-2 vs. cT3-4b) erstellt. Der Vergleich erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Die dichotomisierte Analyse wurde ergänzt, um einen klinisch gut interpretierbaren und

statistisch robusteren Vergleich zwischen begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumoren zu ermöglichen.
Zuletzt wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Anlage eines Tracheostomas im Gesamtpatientenkollektiv untersucht. Auch hierfür wurden Kreuztabellen für die einzelnen Tumorstadien sowie ergänzend für eine dichotomisierte Variable (Stadium I-II vs. Stadium III-IVb) erstellt. Der Vergleich wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant interpretiert.
Die explorativen Analysen dienten ausschließlich der Aufstellung von Hypothesen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Allgemeine epidemiologische Daten

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich ein eindeutiges Bild. 179 eingeschlossene Patienten der Untersuchung waren männlich, wohingegen nur 37 Patienten weiblich waren. Dies spiegelt die epidemiologischen Daten von Karzinomen in den Bereichen Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf wider, denen zufolge deutlich mehr Männer als Frauen erkranken.

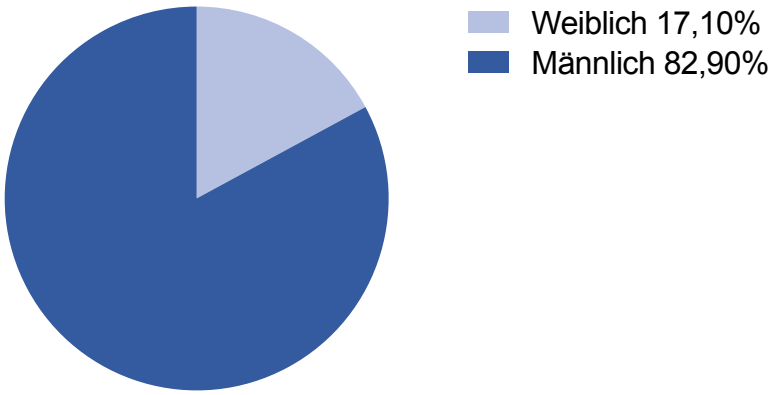


Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Patienten, prozentualer Anteil

Bezogen auf die beiden Kohorten der Untersuchung zeigte sich eine ähnliche Geschlechterverteilung sowohl in der Gruppe der Bildgebung als auch in der Gruppe der Kontrollbiopsie.

Tabelle 14: Geschlechterverteilung nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Geschlecht	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Männlich	78	81,25	101	84,17
Weiblich	18	18,75	19	15,83
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Das Geschlecht der Patienten in beiden Kohorten zeigte auch in der Analyse mittels Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert von 0,572 keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei einer standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD) von 0,08 ist zudem von einer guten Balance zwischen den beiden Kohorten auszugehen.

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose variierte zwischen 39 und 80 Jahren mit einem Mittelwert von 62 Jahren. Die Standardabweichung (SD) lag bei ca. 8,3 Jahren.

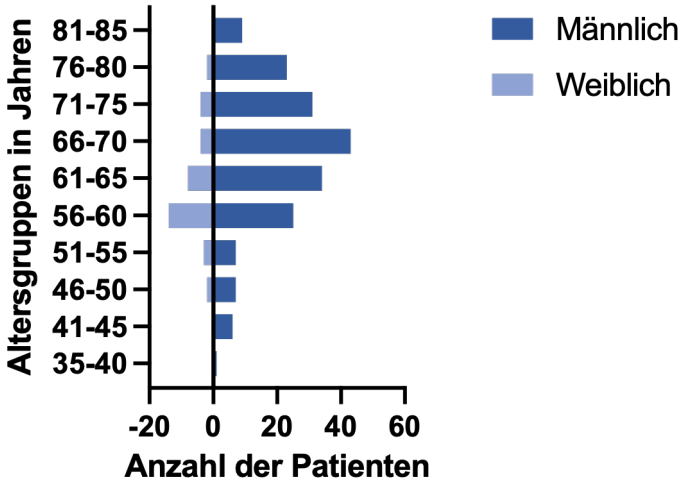


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht; x-Achse=Anzahl der Patienten, y-Achse=Altersgruppe in Jahren

Tabelle 15: Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht, absolute Häufigkeit

Alter	Häufigkeit n weiblich	Häufigkeit n männlich	Gesamt n (n=216)
35-40	0	1	1
41-45	0	6	6
46-50	2	7	9
51-55	3	25	28
56-60	14	34	48
61-65	8	43	51
66-70	4	31	35
71-75	4	23	27
76-80	2	9	11
Gesamt	37	179	216

In den beiden Kohorten zeigte sich eine ähnliche Altersverteilung der Patienten. In Kohorte 1 lag der Altersdurchschnitt bei ca. 61 Jahren mit einem Minimum von 39 Jahren und einem Maximum von 78 Jahren. In Kohorte 2 ergab sich für das Patientenalter bei Diagnosestellung ein Mittelwert von ca. 63 Jahren bei einem Minimum von 41 Jahren und einem Maximum von 80 Jahren.

Tabelle 16: Altersverteilung nach Kohorten, Alter in Jahren

Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)				Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)			
Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
39,00	78,00	61,02	7,84	41,00	80,00	62,88	8,53

Abkürzungen: SD = standard deviation (Standardabweichung)

In der Untersuchung der Verteilung des Alters der Patienten bei Diagnosestellung mittels t-Test ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (p= 0,101). Bei einer SMD von 0,23 zeigte sich jedoch ein kleiner bis moderater Unterschied zwischen den Kohorten, sodass das Patientenalter als potenzieller Störfaktor zu betrachten ist.

3.1.2. Risikofaktoren: Alkohol- und Nikotinabusus

Als häufige Risikofaktoren für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich gelten Alkohol- und Nikotinabusus. Bei den Studienpatienten spiegelte sich dies ebenfalls wider.
134 der Patienten gaben einen aktiven Nikotinkonsum an. Bei weiteren 48 Teilnehmern handelte es sich um ehemalige Raucher. Lediglich 30 der Patienten

gaben an, noch nie geraucht zu haben. Bei 4 der Patienten konnte keine Aussage bezüglich des Nikotinkonsums gefunden werden.

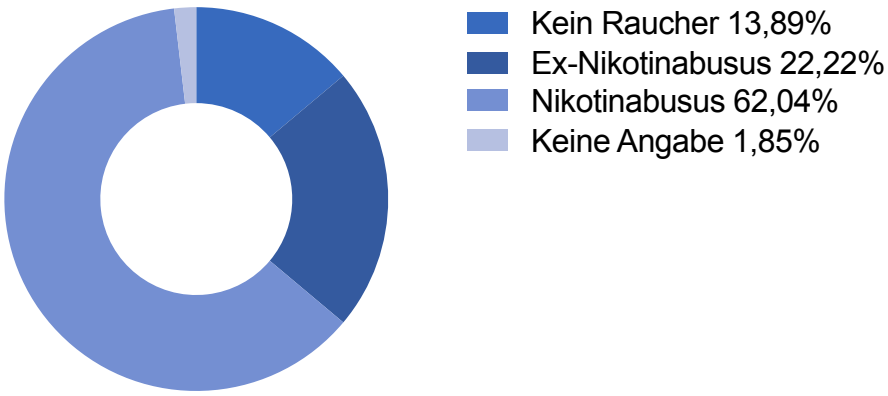


Abbildung 9: Nikotinabusus, prozentualer Anteil

Betrachtet man das Ausmaß des Nikotinabusus, so zeigte sich eine Varianz der Anzahl der pack years von 0 bis 320 Jahren. Berechnet man nun den Mittelwert an pack years aller ehemaligen und aktuellen Raucher, bei denen eine Angabe der pack years vorlag, so ergab sich ein Wert von ca. 41py.
In der Patientengruppe der alleinigen Bildgebung zeigte sich eine höhere Rate an Patienten mit einem Nikotinabusus (Ex-Nikotinabusus und aktiver Nikotinkonsum) von ca. 87,5%. Im Vergleich hierzu gaben nur ca. 81,7% der Kontrollbiopsiegruppe einen Nikotinkonsum (Ex-Nikotinkonsum und aktiver Nikotinkonsum) an.

Tabelle 17: Raucherstatus nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Raucherstatus	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Kein Raucher	11	11,46	19	15,83
Ex-Nikotinabusus	22	22,92	26	21,67
Nikotinabusus	62	64,58	72	60,00
Keine Angabe	1	1,04	3	2,50
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Der Nikotinstatus (Kein Raucher, Ex-Nikotinabusus, Nikotinabusus) unterschied sich jedoch nach Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test nicht signifikant (p=0,625). Die Patienten, bei denen keine Angabe bezüglich des Nikotinabusus vorlag, wurden hierbei nicht als eigene Kategorie aufgenommen. Für die SMD ergab sich für einen

aktuellen Nikotinabusus ein Wert von 0,08 und für einen ehemaligen Nikotinabusus ein Wert von 0,02. Die größte SMD ergab sich für die Patienten, welche nie geraucht haben mit 0,14. Insgesamt zeigt sich somit keine relevante Imbalance zwischen den Untersuchungsgruppen.

Auch hinsichtlich des Alkoholkonsums ergab sich im Gesamtpatientenkollektiv ein eindeutiges Bild. Ca. 9,7% der Patienten gaben an, noch nie Alkohol konsumiert zu haben. Weitere ca. 27,3% berichteten von einem gelegentlichen Alkoholkonsum. Knapp 40% der eingeschlossenen Patienten konsumierten täglich Alkohol. Bei 39 dieser Patienten handelte es sich sogar um einen intensiven täglichen Alkoholkonsum. In diese Kategorie wurden Patienten eingeordnet, die täglich große Mengen (z.B. mehr als eine Flasche Wein täglich) oder hochprozentigen Alkohol (z.B. Schnaps, Wodka etc.) tranken. Bei weiteren ca. 19,0% handelte es sich um ehemalige Alkoholabhängige, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung abstinent waren. Bei 8 Patienten lagen keine Informationen bezüglich ihres Alkoholkonsums vor.

Tabelle 18: Alkoholkonsum, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Alkoholkonsum	Häufigkeit n	Prozent %
Nie	21	9,72
Gelegentlich	59	27,31
Täglich	48	22,22
Täglich intensiv	39	18,06
Ex-C2-Abusus	41	18,98
Fehlend	8	3,70
Gesamt	216	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: Ex-C2-Abusus = ehemaliger Alkoholabusus

Vergleicht man die beiden Patientenkohorten hinsichtlich ihres Alkoholkonsums zeigte sich, dass die Rate an Patienten, welche nie Alkohol konsumiert haben, in der Bildgebungsgruppe mit ca. 14,6% mehr als doppelt so groß war wie in der Gruppe der Kontrollbiopsie mit ca. 5,8%. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Rate an Patienten mit einem angegebenen Alkoholkonsum (ehemaliger C2-Abusus oder aktiver Alkoholkonsum unabhängig von der Alkoholmenge) in Kohorte 2 mit kumulativ ca. 90,0% deutlich höher war als in der Bildgebungskohorte mit ca. 82,3%. Berücksichtigt man jedoch auch die konsumierte Alkoholmenge und -

häufigkeit, zeigte sich, dass der Prozentsatz der Patienten mit einem relevanten Alkoholkonsum (täglicher sowie täglicher intensiver Alkoholkonsum oder ehemaliger C2-Abusus) mit ca. 59% in beiden Kohorten vergleichbar war.

Tabelle 19: Alkoholkonsum nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Alkoholkonsum	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Nie	14	14,58	7	5,83
Gelegentlich	22	22,92	37	30,83
Täglich	20	20,83	28	23,33
Täglich intensiv	25	26,04	14	11,67
Ex-C2-Abusus	12	12,50	29	24,17
Fehlend	3	3,13	5	4,17
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Abkürzungen: Ex-C2-Abusus = ehemaliger Alkoholabusus

Für den Alkoholkonsum der beiden Kohorten ergab sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten (p=0,004). Auch die maximale standardisierte Mittelwertsdifferenz von 0,38 bei den Patienten mit einem intensiven täglichen Alkoholkonsum sprach für eine relevante Imbalance zwischen den Untersuchungsgruppen, sodass die Variable als Confounder für die weitere multivariable Analyse gewertet wurde.

3.1.3. HPV

Aufgrund seiner prognostischen Relevanz, insbesondere bei Tumoren des Oropharynx, kommt dem HPV-Status eine bedeutende Rolle zu. Es konnte gezeigt werden, dass ca. 13,0% aller Karzinome der Studie HPV-positiv waren. Als HPV-positiv wurden jedoch nur Tumore gewertet, bei denen sowohl HPV-DNA, als auch eine p16-Expression nachgewiesen wurde. Ca. 30,6% der Karzinome zeigten sich HPV-negativ. Dementsprechend wurde bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten kein entsprechender HPV-Status erhoben.

Tabelle 20: HPV-Status aller Studienpatienten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

HPV-Status	Häufigkeit n	Prozent %
Positiv	28	12,96
Negativ	66	30,56
Fehlend	122	56,48
Gesamt	216	100,00

Abkürzungen: HPV = Humanes Papillomavirus

Bei den Patienten in Kohorte 1 konnte ein positiver HPV-Status nur in ca. 9,4% der Fälle nachgewiesen werden. Ein negatives Ergebnis lag bei ca. 31,3% der Patienten vor. In der Biopsiekohorte wurde ein positiver HPV-Status bei ca. 15,8% der Patienten festgestellt bei einer annähernd vergleichbaren Rate an negativen Ergebnissen von ca. 30,0%.

Tabelle 21: HPV-Status nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
HPV-Status	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Positiv	9	9,38	19	15,83
Negativ	30	31,25	36	30,00
Fehlend	57	59,38	65	54,17
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: HPV = Humanes Papillomavirus

Der HPV-Status hängt maßgeblich von der Lokalisation des Primarius ab, sodass die Daten entsprechend dieser Variable weiter untersucht wurden.
Ein positiver HPV-Status wurde mehrheitlich bei Oropharynx-Karzinomen nachgewiesen. Bei 25 der Patienten mit positivem HPV-Status war der Primarius im Oropharynx lokalisiert. Bei zwei weiteren Patienten handelte es sich um Mehretagenkarzinome, deren initiale Lokalisation keinem klaren Bereich wie Oro- oder Hypopharynx zugeordnet werden konnte. Bei einem Patienten mit positivem HPV-Status lag der Primarius im Bereich des Hypopharynx.

Betrachtet man isoliert die Expression von p16 als Surrogatmarker, so zeigten sich 33 Tumore p16-positiv und 54 Karzinome p16-negativ. Dementsprechend wurde bei 129 der Patienten kein p16-Status erhoben.

Tabelle 22: p16-Expression aller Studienpatienten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

p16-Expression	Häufigkeit n	Prozent %
Positiv	33	15,28
Negativ	54	25,00
Fehlend	129	59,72
Gesamt	216	100,00

In Kohorte 1 wurde bei insgesamt 35 Karzinomen eine p16-Expression bestimmt. Diese zeigte sich bei ca. 37,1% der untersuchten Präparate positiv. Bei den Patienten der Biopsiegruppe wurde die p16-Expression bei 52 Tumoren untersucht. Hier zeigte sich in 38,5% der Proben ein positives Ergebnis.

Tabelle 23: p16-Expression nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
p16-Expression	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Positiv	13	13,54	20	16,67
Negativ	22	22,92	32	26,67
Fehlend	61	63,54	68	56,67
Gesamt	96	100,00	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Auffallend ist, dass trotz der prognostischen Unterschiede nur bei einem Teil der Tumoren der HPV-Status bzw. die p16-Expression erhoben wurde.

Die prognostische Relevanz wurde besonders deutlich als in der TNM-Version 8, welche seit 2017 angewendet wird, der p16-Status bei Oropharynxkarzinomen in die Klassifikation aufgenommen wurde. Betrachtet man nun den Zeitraum, im welchem die Tumore diagnostiziert wurden (2010-2020) so scheint es verständlicher, weshalb der HPV-Status lediglich bei einem Teil der Patienten erhoben wurde.

Untersucht man isoliert Patienten, deren Tumorklassifikation entsprechend der achten TNM-Version erfolgte und bei denen ein Oropharynxkarzinom vorliegt, so zeigte sich, dass bei insgesamt 33 von 38 Patienten eine Bestimmung der p16-Expression erfolgte. Nur bei 5 Patienten lagen keine entsprechenden Daten vor. Zudem zeigte sich, dass bei der Mehrheit dieser Patienten ein positiver p-16-Status vorlag.

Tabelle 24: p16-Expression bei Patienten mit Oropharynxkarzinom und Tumorklassifikation entsprechend TNM-Klassifikation Version 8, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

p16-Expression	Häufigkeit n	Prozent %
Positiv	18	47,37
Negativ	15	39,47
Fehlend	5	13,16
Gesamt	38	100,00

Bei den Patienten mit Nachweis von HPV-DNA erfolgte zudem eine Subtypisierung. In 22 Fällen konnte HPV-Typ 16 nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um ein High-Risk-Virus, welches am häufigsten mit der Entstehung von Karzinomen assoziiert ist. Bei 3 weiteren Patienten konnte HPV-Typ 33 nachgewiesen werden. Auch hierbei handelt es sich um ein High-Risk-Virus. Ebenso wie bei Typ 58, der bei einem weiteren Patienten festgestellt werden konnte. Bei 2 der Patienten wurde ein positiver HPV-Status angegeben, jedoch ohne Angabe des Virus-Subtyps.

Tabelle 25: HPV-Typ bei Patienten mit positivem HPV-Status (Nachweis von HPV-DNA und p16-Expression), absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

HPV-Typ	Häufigkeit n	Prozent %
16	22	78,57
33	3	10,71
58	1	3,57
Fehlend	2	7,14
Gesamt	28	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: HPV = Humanes Papillomavirus

Die Verteilung der HPV-Subtypen in beiden Kohorten zeigte sich annähernd gleich mit einem Nachweis von HPV-Typ 16 bei ca. 87,5% der Patienten in Kohorte 1 und ca. 85,0% der Patienten in Kohorte 2. Weitere ca. 12,5% entfielen auf den HPV-Subtyp 33 in der Bildgebungskohorte bzw. 10,0% in der Biopsiegruppe. In letzterer konnte zudem bei einem Präparat HPV-Typ 58 nachgewiesen werden.

Tabelle 26: HPV-Typ bei Patienten mit positivem HPV-Status (Nachweis von HPV-DNA und p16-Expression) nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
HPV-Typ	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
16	7	87,50	17	85,00
33	1	12,50	2	10,00
58	0	0,00	1	5,00
Gesamt	8	100,00	20	100,00

Abkürzungen: HPV = Humanes Papillomavirus

Nach Ausschluss fehlender Angaben zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des HPV-Status zwischen den Patientengruppen (p=0,231). Die SMD von 0,26 sprach jedoch auch hier für eine kleine bis moderate Imbalance, sodass auch der HPV-Status als potenzieller Confounder angesehen wurde.
Betrachtet man isoliert die p16-Expression zwischen den Kohorten mittels Chi-Quadrat-Test unter Ausschluss der fehlenden Angaben, so ergab sich bei einem p-Wert von 0,901 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten. Auch die SMD von 0,03 zeigte eine sehr gute Balance der beiden Gruppen.
Für die Verteilung der HPV-Typen ergab sich mittels exaktem Test nach Fisher kein statistisch signifikanter Unterschied (p=1,000). Die maximale absolute SMD betrug 0,32. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen war eine Interpretation der SMD jedoch nur eingeschränkt möglich.

3.1.4. Tumor

3.1.4.1. TNM-Klassifikation

Da die Daten der Erstdiagnose sich über einen Zeitraum von zehn Jahren erstrecken, finden in den Tumorklassifikationen mehrere TNM-Versionen Anwendung. Verwendet wurden die Versionen 6,7 und 8. Am häufigsten verwendet wurde Version 7 mit 124 Patienten. Entsprechend Version 8 wurden 85 Tumore klassifiziert. Auf Version 6 fielen lediglich 7 Patienten.
In der Kohorte der alleinigen Bildgebung nach Therapie fanden sich mehr Patienten, deren Tumorerkrankung entsprechend TNM-Version 6 klassifiziert wurde mit ca. 6,3% im Vergleich zu knapp unter einem Prozent in der Biopsiekohorte.

Tabelle 27: TNM-Version nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
TNM-Version	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
6	6	6,25	1	0,83
7	53	55,21	71	59,17
8	37	38,54	48	40,00
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Abkürzungen: TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis

Für die Verteilung der TNM-Versionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (Chi-Quadrat-Test, p=0,082). Die maximale SMD von 0,30 ließ sich auf die seltene TNM-Version 6 zurückführen, welche in Kohorte 1 häufiger war als in Kohorte 2. Bei den TNM-Versionen 7 und 8 zeigte sich jedoch keine relevante Imbalance zwischen den Patientengruppen (vgl. SMD=0,08 für TNM-Version 7 und SMD=0,03 für TNM-Version 8).

3.1.4.2. Tumorlokalisation

Auch die Lokalisation des Primarius wurde untersucht. Bei den 216 eingeschlossenen Tumorpatienten waren ca. 47,7% an einem Oropharynx-Karzinom erkrankt. Ca. 25,9% der Patienten litten an einem Hypopharynx-Karzinom, dicht gefolgt von den Larynx-Karzinomen mit ca. 19,4%. Lediglich knapp 4,2% der Patienten litten an einem Primarius im Bereich der Mundhöhle. Die übrigen Patienten wurden als Mehretagenkarzinome klassifiziert, bei denen eine klare Zuordnung des Primarius zu einem Unterbereich nicht möglich war.

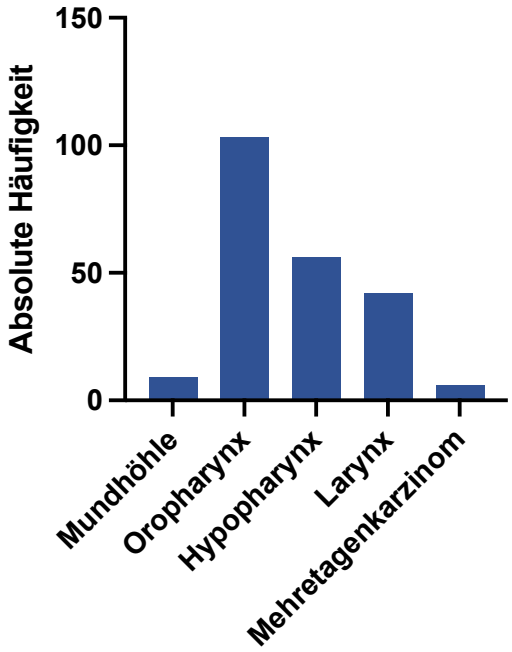


Abbildung 10: Lokalisation des Primarius, absolute Häufigkeit

Betrachtet man beide Patientenkohorten getrennt voneinander, zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Lokalisation des Tumorprimarius. In beiden Gruppen fand sich ein Anteil an Karzinomen der Mundhöhle von ca. 4,2%. Oropharynxkarzinome stellten in beiden Kohorten die häufigste Tumorlokalisation mit ca. 51,0% in der Bildgebungsgruppe und ca. 45,0% in der Kontrollbiopsiegruppe dar. Darauf folgten Tumore mit Primarius im Bereich des Hypopharynx mit ca. 25,0% in Kohorte 1 und ca. 26,7% in Kohorte 2. Larynxkarzinome wurden in beiden Kohorten in ca. einem Fünftel der Fälle diagnostiziert. Mehretagenkarzinome ohne klare Lokalisation des Tumorprimarius wurden häufiger bei Patienten der Biopsiegruppe nachgewiesen (vgl. ca. 4,2% in Kohorte 2 vs. ca. 1,0% in Kohorte 1).

Tabelle 28: Lokalisation des Tumorprimarius nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Tumorlokalisation	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Mundhöhle	4	4,17	5	4,17
Oropharynx	49	51,04	54	45,00
Hypopharynx	24	25,00	32	26,67
Larynx	18	18,75	24	20,00
Mehretagenkarzinom	1	1,04	5	4,17
Gesamt	96	100,00	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Die Analyse der Tumorlokalisationen in beiden Kohorten erfolgte ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Test, wobei eine Zelle eine kleine erwartete Häufigkeit aufwies. Bei einem p-Wert von 0,666 ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Tumorlokalisation zwischen den Patienten der Bildgebungskohorte und den Patienten der Biopsiegruppe nachweisen. Die max. SMD von 0,20 ließ sich auf die Verteilung der Mehretagenkarzinome zurückführen. Diese wiesen jedoch nur sehr geringe Fallzahlen auf, sodass insgesamt keine starke Imbalance anzunehmen war.

Es erfolgte weiter eine genauere Beschreibung der Lokalisation des Tumorprimarius.
Bei den Karzinomen der Mundhöhle zeigte sich der Primarius häufig im Bereich des Mundbodens, der Mundhöhle, dem Gaumen, der Wangenschleimhaut, sowie der Zunge und der Zungenspitze bzw. des Zungenrandes.
Im Bereich des Oropharynx zeigten sich überwiegend Karzinome der Tonsille, des Zungengrundes sowie Karzinome des Oropharynx, welche mehrere Teilbereiche überlappten.
Die Karzinome des Hypopharynx überlappten ebenfalls häufig mehrere Teilbereiche oder es war keine nähere Angabe bezüglich der Lokalisation vorhanden.
Bei den Karzinomen im Bereich des Larynx fanden sich die Tumore vor allem im Bereich der Supraglottis und den Taschenbändern, im Bereich der Glottis (Larynxkommissur und Stimmband), sowie über mehrere Teilbereiche hinweg reichend.
Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Lokalisation des Tumorprimarius der untersuchten Patienten mit dem dazugehörigen Code der ICD-10-Klassifikation:

Tabelle 29: Lokalisation des Tumorprimarius mit entsprechendem ICD-10-Code

	Lokalisation	ICD-Topographie:
Mundhöhle	Zungenrand, -spitze	C02.1
	Zunge (mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.)	C02.8, C02.9
	Mundboden (mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.)	C04.8, C04.9
	Gaumen (mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.)	C05.8, C05.9
	Wangenschleimhaut	C06.0
	Vestibulum oris	C06.1
Oropharynx	Zungengrund o.n.A.	C01.9
	Weicher Gaumen o.n.A.	C05.1
	Uvula	C05.2
	Tonsille (mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.)	C09.8, C09.9
	Vallecula epiglottica	C10.0
	Hinterwand des Oropharynx	C10.3
	Oropharynx (mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.)	C10.8, C10.9
Hypopharynx	Hinterwand des Hypopharynx	C13.2
	Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend, o.n.A.	C13.8, C13.9
Larynx	Glottis (Larynx-Kommissur, Stimmband)	C32.0
	Supraglottis (Plica vestibularis, Taschenband, Epiglottis)	C32.1
	Larynx (mehrere Teilbereiche überlappend)	C32.8

Abkürzungen: o.n.A. = ohne nähere Angabe

3.1.4.3. Primärtumor (T-Stadium)

Bei Diagnosestellung konnte bei keinem der untersuchten Patienten ein T0-Stadium festgestellt werden. Bei lediglich 5 Patienten (2,3%) zeigte sich ein kleiner Primarius entsprechend T1. Bei 43 Patienten (ca. 19,9%) zeigte sich klinisch ein T2-Tumor. Bei weiteren 53 Patienten (ca. 24,5%) konnte ein Primarius im Stadium T3 nachgewiesen werden. Ein großer Anteil der Patienten wies bei Diagnosestellung bereits einen großen Primarius im Stadium T4 auf mit kumulativ ca. 53,3%. Hierbei entfielen 85 Patienten (ca. 39,4%) auf Stadium T4a und 30 Patienten (ca. 13,9%) auf Stadium T4b.

Tabelle 30: Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) klinisch, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

T-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %
cT0	0	0,00
cT1	5	2,31
cT2	43	19,91
cT3	53	24,54
cT4a	85	39,35
cT4b	30	13,89
Gesamt	216	100,00

In den beiden Untersuchungskohorten zeigten sich einige Unterschiede in Hinblick auf die Verteilung des Tumorstadiums des Primarius. Ein Primärtumor ≤ cT2 wurde in Kohorte 1 lediglich bei ca. 17,7% der Patienten festgestellt. In der Kontrollbiopsiegruppe wiesen ca. 25,8% einen Primarius bis max. Stadium 2 auf. Dahingegen zeigte sich ein cT3-Stadium bei ca. 32,3% der Patienten aus der Bildgebungsgruppe und nur bei ca. 18,3% aus der Biopsiegruppe. Ein lokal weit fortgeschrittener Tumor, entsprechend einem Stadium ≥ cT4a, zeigte sich mit ca. 55,8% in der Biopsiekohorte häufiger als in der alleinigen Bildgebungskohorte mit ca. 50,0%.

Tabelle 31: Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) klinisch nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
T-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
cT1	3	3,13	2	1,67
cT2	14	14,58	29	24,17
cT3	31	32,29	22	18,33
cT4a	34	35,42	51	42,50
cT4b	14	14,58	16	13,33
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Hinsichtlich der klinischen T-Kategorie zeigte sich insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (p=0,094). Die standardisierte Mittelwertsdifferenz wies jedoch auf ein kleines bis moderates Ungleichgewicht zwischen den beiden Untersuchungsgruppen hin (max. SMD=0,33). Dies ergab sich insbesondere durch die häufige Vergabe der T-Kategorie cT2 in der Biopsiekohorte und die Einteilung entsprechend cT3 in der Bildgebungsgruppe.

3.1.4.4. Regionäre Lymphknoten (N-Stadium)

Bei ca. einem Viertel der Patienten (ca. 25,9%) konnten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch keine Lymphknotenmetastasen dargestellt werden. Bei 25 Patienten (ca. 11,6%) fanden sich regionäre Lymphknotenmetastasen im Stadium N1. Bei insgesamt ca. 52,8% der Patienten fand sich eine lymphonodale Filialisierung entsprechend Stadium N2. Davon wiesen 6 Patienten (ca. 2,8%) ein Stadium N2a, 45 Patienten (ca. 20,8%) ein Stadium N2b und 63 Patienten (ca. 29,2%) sogar ein Stadium N2c auf. Bei ca. 10% der Patienten wurde ein Stadium cN3 diagnostiziert.

Tabelle 32: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) klinisch, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

N-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %
cN0	56	25,93
cN1	25	11,57
cN2a	6	2,78
cN2b	45	20,83
cN2c	63	29,17
cN3	21	9,72
Gesamt	216	100,00

In den beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich klinisch jeweils eine lymphogene Metastasierung bei ca. drei Viertel der Patienten (ca. 72,9% in Kohorte 1 vs. ca. 75,0% in Kohorte 2). Auf eine solitäre ipsilaterale Metastase, entsprechend einem Stadium N1, entfielen in der Bildgebungsgruppe ca. 14,6% und in der Biopsiegruppe ca. 9,2%. Eine Lymphknotenmetastasierung cN2 zeigte sich kumulativ bei ca. 50,0% der Patienten der Bildgebungskohorte sowie bei ca. 55,0% der Patienten der Biopsiekohorte. Hierbei zeigten sich in beiden Kohorten am häufigsten Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, entsprechend einem Stadium cN2c. Große Lymphknotenmetastasen (> 6cm) oder ein kapselüberschreitendes Wachstum (ENE+) konnte bei ca. 8,3% der Patienten der Bildgebungsgruppe und bei ca. 10,8% der Patienten der Biopsiegruppe festgestellt werden.

Tabelle 33: Ausbreitung des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) klinisch nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
N-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
cN0	26	27,08	30	25,00
cN1	14	14,58	11	9,17
cN2a	2	2,08	4	3,33
cN2b	19	19,79	26	21,67
cN2c	27	28,13	36	30,00
cN3	8	8,33	13	10,83
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Die Lymphknotenmetastasierung in den Kohorten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich ihrer Verteilung (p=0,815). Die Analyse erfolgte mittels 6x2-Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Kategorie cN2a nur geringe Fallzahlen enthielt. Insgesamt zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung bei einer maximalen SMD von 0,17.

3.1.4.5. Fernmetastasen (M-Stadium)

Bildmorphologisch zeigte sich in 210 Fällen im Rahmen der Erstdiagnose kein Hinweis auf eine Fernmetastasierung, entsprechend cM0. Bei 6 Patienten zeigten sich u.a. unklare Lungenrundherde, welche nicht sicher als pulmonale Filiae ausgeschlossen werden konnten und daher als cMx klassifiziert wurden. Patienten, die initial für den Einschluss in die Untersuchung gescreent wurden, bei denen jedoch ein cM1-Status vorlag, erhielten eine palliative Therapie, sodass diese in der Studie nicht weiter berücksichtigt wurden.

Tabelle 34: Fernmetastasierung (M-Stadium) klinisch, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

M-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %
cM0	210	97,22
cMx	6	2,78
Gesamt	216	100,00

In der Biopsiegruppe zeigte sich doppelt so häufig ein unklarer Befund bezüglich einer Fernmetastasierung als in der alleinigen Bildgebungsgruppe. Bei jedoch lediglich 6 Patienten insgesamt, bei denen kein cM0-Stadium klassifiziert wurde, machte dies nur 1,25 Prozentpunkte Unterschied aus.

Tabelle 35: Fernmetastasierung (M-Stadium) klinisch nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
M-Stadium	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
cM0	94	97,92	116	96,67
cMx	2	2,08	4	3,33
Gesamt	96	100,00	120	100,00

In den beiden Untersuchungsgruppen ließ sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied der Fernmetastasierung darstellen (p=0,890). Auch die standardisierte Mittelwertsdifferenz von 0,08 zwischen den beiden Kohorten sprach für eine sehr gute Balance.

3.1.4.6. Grading

In Hinblick auf den Grad der Differenzierung der Tumorzellen, zeigte sich in den meisten Fällen bereits eine ausgeprägte Dedifferenzierung des Gewebes. In lediglich 3 Fällen wurde der Tumor als G1 klassifiziert. G2 trat 144-mal auf und bei 67 Patienten wurde der Tumor mit G3 als gering differenziert eingeordnet. Bei 2 Patienten lag kein Differenzierungsgrad vor.

Tabelle 36: Tumordifferenzierungsgrad, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Grading	Häufigkeit n	Prozent %
Gut differenziert (G1)	3	1,39
Mäßig differenziert (G2)	144	66,67
Schlecht differenziert (G3)	67	31,02
Fehlend	2	0,93
Gesamt	216	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Die Tumorzellen der Patienten in Kohorte 2 zeigten sich mit ca. 34,2% deutlich häufiger schlecht differenziert als die Zellen der Patienten in Kohorte 1 mit ca. 27,1%. Die Häufigkeit der gut differenzierten Karzinome (G1) war mit ca. 1,0% (Kohorte 1) und ca. 1,7% (Kohorte 2) annähernd vergleichbar.

Tabelle 37: Tumordifferenzierungsgrad nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Grading	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Gut differenziert (G1)	1	1,04	2	1,67
Mäßig differenziert (G2)	69	71,86	75	62,50
Schlecht differenziert (G3)	26	27,08	41	34,17
Fehlend	0	0,00	2	1,67
Gesamt	96	100,00*	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Unter Ausschluss der fehlenden Angaben zeigte sich mit einem p-Wert von 0,430 im Chi-Quadrat-Test jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Tumordifferenzierung. Die maximale absolute SMD von 0,18 ließ allenfalls eine geringe Imbalance vermuten.

3.1.4.7. Tumorstadium nach UICC

Betrachtet man die vorliegenden Tumorstadien nach UICC der eingeschlossenen Patienten, so zeigte sich, dass bei den meisten Tumorerkrankungen bereits ein fortgeschrittenes Stadium vorlag. Dies ergab sich unter anderem daraus, dass die Patienten der Studie eine primäre Radiochemotherapie erhalten haben und dies üblicherweise in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien erfolgt. Bei lokalisierten Tumorerkrankungen ist häufig die operative Resektion die Therapie der Wahl.
Die folgende Graphik zeigt die entsprechenden Tumorstadien bei Erstdiagnose:

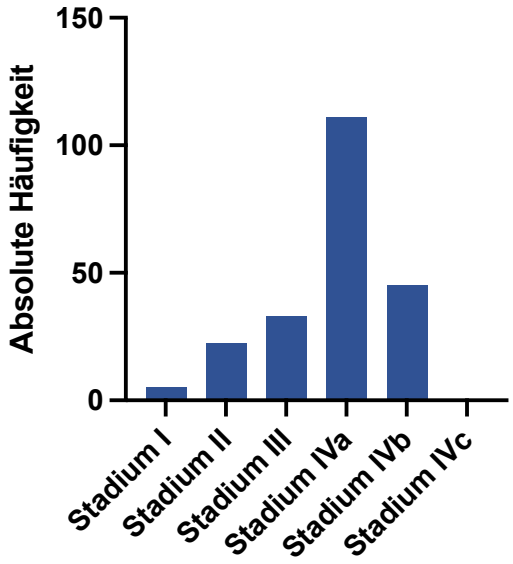


Abbildung 11: Tumorstadium bei Erstdiagnose, absolute Häufigkeit

Bei lediglich ca. 27,8% der Patienten lag ein Tumorstadium ≤ III vor. Dementsprechend litt die Mehrheit an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung im Stadium IV, entsprechend einem großen Primarius oder einer ausgeprägten lymphogenen oder Fern-Metastasierung.

In den beiden Untersuchungskohorten zeigten sich relevante Unterschiede bezüglich der Verteilung der Tumorstadien. Eine Tumorerkrankung gemäß Stadium I nach UICC wiesen in der Bildgebungskohorte ca. 3,1% der Patienten auf. In der Biopsiegruppe war dies bei 2 Patienten, entsprechend ca. 1,7% der eingeschlossenen Patienten, der Fall. In Stadium II wurden ca. 6,3% der Bildgebungsgruppe eingeordnet. Bei den Patienten der Biopsiegruppe lag dieser Anteil mit ca. 13,3% mehr als doppelt so hoch. Dahingegen wurden ca. 22,9% der Patienten, die eine alleinige Bildgebung nach Abschluss der Therapie erhielten, in Stadium III eingeteilt. Bei den Patienten mit einer posttherapeutischen Biopsie traf dies auf lediglich ca. 9,2% zu. Ein Unterschied in der Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien zeigte sich auch für das fortgeschrittene Stadium IVa. Dieses wurde bei den Patienten der Bildgebungsgruppe 45-mal (entsprechend ca. 46,9%) diagnostiziert. In der Biopsiekohorte hingegen wurden 66 Patienten (entsprechend ca. 55,0%) in ein Tumorstadium IVa eingeordnet. Bezüglich der Tumorstadien IVb und IVc nach UICC ergaben sich in den beiden Untersuchungsgruppen keine Unterschiede.

Tabelle 38: Tumorstadium bei Erstdiagnose nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Tumorstadium	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
I	3	3,13	2	1,67
II	6	6,25	16	13,33
III	22	22,92	11	9,17
IVa	45	46,88	66	55,00
IVb	20	20,83	25	20,83
IVc	0	0,00	0	0,00
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Die Verteilung der Tumorstadien, welche sich aus den Kategorien cT, cN und cM ableiten lässt, zeigte im Gegensatz zu den einzelnen Komponenten einen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,034). Auch die max. SMD von 0,38 deutete auf eine relevante Imbalance zwischen den Patientenkohorten hin. Diese Imbalance beruhte maßgeblich auf dem häufigen Vorkommen von Stadium II in der Biopsiegruppe und der häufigen Einteilung in Stadium III der Bildgebungspatienten. Somit war das Tumorstadium für weitere multivariable Analysen als relevanter Störfaktor anzunehmen.

3.1.5. Therapie

In die Studie wurden lediglich Patienten mit einer kurativen Therapieintention eingeschlossen. Patienten, bei denen bei Diagnosestellung und Therapiebeginn bereits eine eindeutig palliative Situation vorlag, beispielsweise aufgrund von nachgewiesenen Fernmetastasen oder einem schlechten Allgemeinzustand bei Multimorbidität, wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit der Therapie und des Outcomes nicht in die Studie aufgenommen.

Ca. 56,9% der Patienten ließen die Radiatio in Ulm durchführen. Die anderen ca. 43,1% führten die Therapie heimatnah, beispielsweise in Aalen, durch.
Bei den Patienten in Kohorte 1 zeigte sich eine gleichmäßige Standortverteilung. 50,0% der Patienten ließen die Radiatio in Ulm durchführen, wohingegen bei den

anderen 50,0% die Bestrahlung extern erfolgte. In Kohorte 2 wurde die Radiotherapie mit ca. 62,5% häufiger in Ulm durchgeführt.

Tabelle 39: Ort der Radiatio nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Ort der Radiatio	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Ulm	48	50,00	75	62,50
extern	48	50,00	45	37.50
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Für den Ort der Radiatio zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (p=0,065) bei einer kleinen bis moderaten Imbalance (SMD=0,26).

Bezüglich der Strahlendosis zeigten sich kumulative Werte von 50,0 bis 86,0 Gy. Im Durchschnitt erhielten Patienten jedoch eine Strahlendosis von ca. 69,0 Gy. Dies entspricht in etwa dem Ulmer Standard. Hier werden üblicherweise 68,6 Gy appliziert.
Die Patienten der Bildgebungskohorte erhielten im Durchschnitt eine gering höhere Strahlendosis mit ca. 69,3 Gy. Das Minimum lag hierbei bei 56,0 Gy, das Maximum bei 86,0 Gy. In der Biopsiegruppe zeigte sich ein Mittelwert der applizierten Strahlendosis von ca. 68,8 Gy mit einem Minimum von 50,0 Gy und einer maximalen Strahlendosis von 79,4 Gy.

Tabelle 40: Strahlendosis der Radiatio nach Kohorten, Strahlendosis in Gy

Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)				**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**			
Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
56,00	86,00	69,27	3,08	50,00	79,40	68,80	2,96

Abkürzungen: SD = standard deviation (Standardabweichung)

Mittels t-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der applizierten Strahlendosis in den beiden Untersuchungsgruppen (p=0,227). Auch die standardisierte Mittelwertsdifferenz von 0,17 ließ keine höhergradige Imbalance zwischen den Patientengruppen vermuten.

Auch die Systemtherapie wurde an unterschiedlichen Standorten nach zum Teil unterschiedlichen Schemata mit verschiedenen Substanzen und Dosierungen durchgeführt. Am häufigsten appliziert wurde Cisplatin bei insgesamt 166 Patienten (ca. 76,9%). Die Therapie erfolgte nach folgenden Schemata: 20mg/qm d1-5 w1+5 bzw. 40 mg/qm wöchentlich. Bei 22 Patienten (ca. 10,2%) erfolgte eine Systemtherapie mit Carboplatin entsprechend AUC-6 bzw. AUC-2. Bei insgesamt 5 Patienten erfolgte im Verlauf der Therapie eine Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin aufgrund einer relevanten Nephrotoxizität. Die übrigen 23 Patienten erhielten Kombinationstherapien aus Cisplatin/Carboplatin mit 5-FU, Mitomycin C oder Cetuximab und in Einzelfällen eine Kombination aus Mitomycin C und 5-FU bzw. eine Monotherapie mit Mitomycin.

Der Anteil der Patienten, welcher eine Cisplatin-Monotherapie als Systemtherapie erhalten hat, ließ sich in beiden Untersuchungskohorten vergleichen (vgl. ca. 77,1% in Kohorte 1 vs. ca. 76,7% in Kohorte 2). In Kohorte 2 erhielten mit ca. 12,5% jedoch mehr Patienten eine Carboplatin-Monotherapie als in Kohorte 1 mit ca. 7,3%. Die Rate an Patienten, bei denen während der Therapie eine Umstellung von Cisplatin auf Carboplatin erfolgte, lag in beiden Untersuchungskohorten bei ca. 2%. Andere Systemtherapieschemata erhielten in Kohorte 1 ca. 13,5% der Patienten. Dieser Anteil lag in Kohorte 2 mit ca. 9,2% niedriger.

Tabelle 41: Systemtherapie nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Systemtherapie	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Cisplatin	74	77,08	92	76,67
Carboplatin	7	7,29	15	12,50
Cisplatin/Carboplatin	2	2,08	2	1,67
Andere Systemtherapie	13	13,54	11	9,17
Gesamt	96	100,00*	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Hinsichtlich der verabreichten Systemtherapie in den beiden Untersuchungskohorten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,495). Die maximale absolute standardisierte Mittelwertsdifferenz betrug 0,18 bei Carboplatin und sprach damit insgesamt für eine gute Balance.

Bezüglich der Compliance zeigten sich deutliche Unterschiede, die sich auf das Therapieansprechen auswirken können. 160 aller eingeschlossenen Patienten (ca. 74,1%) beendete die Therapie entsprechend der Empfehlungen. Dies bezieht sich auf die erhaltene Therapie in Substanzen und Dosierung, sowie die Dauer der Therapie und deren Beginn.

Bei 32 der Patienten (ca. 14,8%) konnte die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wie beispielsweise Nierenversagen aufgrund der Nephrotoxizität von Cisplatin oder Infekten unter chemotherapieinduzierter Leukozytopenie nicht wie geplant durchgeführt werden. Diese Patienten haben beispielsweise eine niedrigere Zytostatikadosierung erhalten. In einigen Fällen musste die Therapie sogar frühzeitig abgebrochen werden. Bei 4 Patienten (ca. 1,9%) wurde die Therapie auf Patientenwunsch frühzeitig beendet.

Bei weiteren 12 Patienten (ca. 5,6%) zeigten sich höhergradige Nebenwirkungen bzw. Komplikationen, welche an dieser Stelle ebenfalls erwähnt werden sollen. Beispielsweise musste die Therapie eines Patienten aufgrund einer Pneumonie kurzzeitig unterbrochen werden, konnte jedoch anschließend in üblicher Dosierung verabreicht werden, sodass insgesamt keine größere Auswirkung auf die Durchführung und Wirkung der eigentlichen Therapie anzunehmen war.

Bei insgesamt 8 Patienten (ca. 3,8%) kam es zu einer zeitlichen Verzögerung der Therapie aufgrund unterschiedlicher Ursachen wie beispielsweise Komorbiditäten oder Patientenwunsch. Auch dies konnte einen möglichen Einfluss auf das Therapieansprechen haben.

Tabelle 42: Compliance der Patienten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Compliance	Häufigkeit n	Prozent %
Therapie entsprechend Empfehlung durchgeführt	160	74,07
Therapie unvollständig (Komplikationen)	32	14,81
Therapie unvollständig (Patientenwunsch)	4	1,85
Therapie verzögert	8	3,70
Komplikationen ohne relevante Therapieveränderung	12	5,56

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

In den beiden Vergleichsgruppen zeigte sich bei den Patienten der alleinigen posttherapeutischen Bildgebung mit ca. 77,1% eine höhere Compliance als bei den Patienten der Biopsiekohorte mit ca. 71,7%. Komplikationen ohne relevante Änderungen der Therapie traten in Kohorte 1 mit nur ca. 3,1% seltener auf als bei den Biopsiepatienten mit ca. 7,5%. Eine relevante Abweichung der Therapie von den Empfehlungen, beispielsweise durch Komplikationen, auf Patientenwunsch oder durch eine Verzögerung der Therapie, trat in beiden Gruppen in ca. einem Fünftel der Fälle auf (ca. 19,8% in der Bildgebungsgruppe vs. ca. 20,8% in der Biopsiegruppe).

Tabelle 43: Compliance der Patienten nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Compliance	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Therapie entsprechend Empfehlungen durchgeführt	74	77,08	86	71,67
Therapie unvollständig (Komplikationen)	13	13,54	19	15,83
Therapie unvollständig (Patientenwunsch)	3	3,13	1	0,83
Therapie verzögert	3	3,13	5	4,17
Komplikationen ohne relevante Therapieveränderung	3	3,13	9	7,50
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Die Therapiecompliance unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten (p=0,419). Allerdings zeigte sich bei einer maximalen absoluten SMD von 0,20 eine grenzwertige Imbalance zwischen den Patienten der Bildgebungskohorte und den Patienten der Biopsiekohorte.

3.1.6. Therapieansprechen

3.1.6.1. Bildmorphologisches Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde mittels Bildgebung entsprechend der RECIST-Kriterien [19] in folgende Kategorien unterteilt:

- Progressive disease (PD): mind. 20% Zunahme der Zielläsionen oder Auftreten neuer Läsionen
- Stable disease (SD): die Kriterien werden weder für eine PD noch für eine PR erfüllt
- Partial response (PR): mind. 30% Abnahme der Zielläsionen
- Complete response (CR): keine der Zielläsionen ist mehr nachweisbar

Aufgrund der klinischen Relevanz und als Hinweis auf ein Therapieversagen wurde neben der Kategorie der stable disease zudem die Kategorie mixed response (MR) verwendet. Diese Kategorie wurde eingesetzt, wenn einzelne Tumorläsionen sich konstant zeigten oder sogar ein Therapieansprechen zeigten, andere Tumorläsionen jedoch gleichzeitig einen Progress aufwiesen.

Als Bildgebung der Wahl erfolgte zumeist eine Computertomographie. In einigen Fällen erfolgte jedoch auch eine Magnetresonanztomographie bzw. eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT). Dies wurde insbesondere bei spezifischen Fragestellungen oder wenn es sich bei den Patienten um Teilnehmer einer weiteren Studie handelte, durchgeführt.

Bezüglich des Ortes der Bildgebung nach erfolgter Radiochemotherapie zeigte sich, dass ein Großteil der Nachsorgen am Universitätsklinikum Ulm selbst durchgeführt wurde. Knapp 23,6% erfolgten jedoch extern.
In der Kohorte der Biopsiegruppe zeigte sich mit ca. 85,8% ein höherer Anteil an Patienten, bei denen die Bildgebung nach Abschluss der Radiochemotherapie am Universitätsklinikum Ulm erfolgte. Bei den Patienten aus Kohorte 1 lag dieser Anteil nur bei ca. 64,6%.

Tabelle 44: Ort der Bildgebung nach primärer Radiochemotherapie nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Ort der Bildgebung postRCT	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Ulm	62	64,58	103	85,83
extern	34	35,42	17	14,17
Gesamt	96	100,00	120	100,00

Abkürzungen: postRCT = nach Abschluss der Radiochemotherapie

Entsprechend zeigte sich in der Analyse des Ortes der posttherapeutischen Bildgebung mittels Chi-Quadrat-Test ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p<0,001$) mit einer deutlichen Imbalance (SMD=0,51).

Der Zeitpunkt der ersten Bildgebung nach Abschluss der primären Radiochemotherapie lag im Durchschnitt bei ca. 80,6 Tagen. Dies entspricht ca. 11 Wochen.
Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Nachsorgegruppen. Bei den Patienten der alleinigen Bildgebung in Kohorte 1 lag der durchschnittliche Zeitpunkt der Bildgebung bei ca. 99,3 Tagen nach Abschluss der RCT, entsprechend ca. 14 Wochen. Zudem zeigt sich eine breite Streuung der Werte mit einer Standardabweichung von ca. 57,5 Tagen. Bei den Patienten, welche zusätzlich eine Biopsie erhielten, erfolgte die Bildgebung nach ca. 65,6 Tagen (entsprechend ca. 9 Wochen) deutlich früher. Zudem war die Streuung mit einer Standardabweichung von ca. 19,1 Tagen ebenfalls deutlich geringer.
Statistisch zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitpunktes der posttherapeutischen Bildgebung zwischen den beiden Patientengruppen ($p<0,001$; SMD=0,79).

Insgesamt zeigte sich, dass bei 132 der Patienten (ca. 61,1%) bildmorphologisch eine partial response festgestellt wurde. Bei 53 Patienten (ca. 24,5%) wurde sogar eine complete response erreicht, sodass insgesamt in ca. 85,6% der Fälle bildmorphologisch ein Therapieansprechen diagnostiziert wurde. Dahingegen zeigte sich bei 26 der Patienten (ca. 12,0%) eine mixed response und bei 5 der

Patienten (ca. 2,3%) sogar eine progressive disease. Eine stable disease wurde in keinem der Fälle beobachtet.

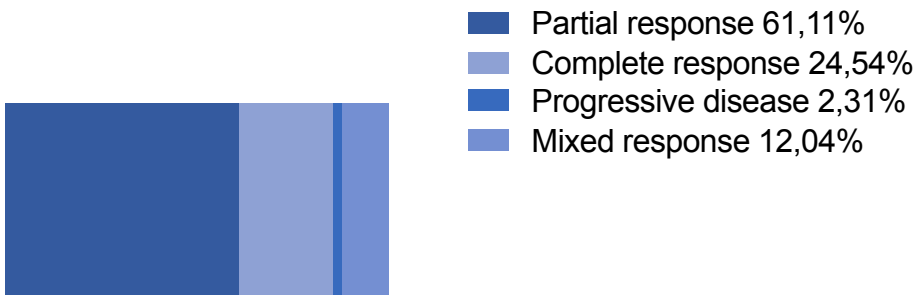


Abbildung 12: Bildmorphologisches Ansprechen auf die primäre Radiochemotherapie, prozentualer Anteil

Im Vergleich der beiden untersuchten Gruppen zeigte sich in der Kohorte der Bildgebung bildmorphologisch eine höhere Gesamtansprechrate auf die primäre Radiochemotherapie von ca. 87,5%. Davon entfielen ca. 27,1% auf eine complete response und ca. 60,4% auf eine partial response. In der Biopsiegruppe wurde bei ca. 84,2% ein Therapieansprechen postuliert mit 27-mal der Diagnose einer complete response und einer partial response in 74 Fällen. Eine mixed response wurde in der Biopsiekohorte mit ca. 14,2% häufiger diagnostiziert als in der alleinigen Bildgebungsgruppe mit ca. 9,4%. Eine progressive disease wurde in beiden Gruppen nur selten festgestellt (vgl. ca. 3,1% in Kohorte 1 vs. ca. 1,7% in Kohorte 2).

Tabelle 45: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Bildmorphologisches Therapieansprechen	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Complete response	26	27,08	27	22,50
Partial response	58	60,42	74	61,67
Mixed response	9	9,38	17	14,17
Progressive disease	3	3,13	2	1,67
Gesamt	96	100,00*	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Das bildmorphologische Therapieansprechen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Kohorten (p=0,577) unter Berücksichtigung aller vier Therapieansprechkategorien. Bei Einteilung der Patienten in Responder (CR und PR) und Non-Responder (mixed response und PD) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen bei einem p-Wert von 0,618.

Bei den insgesamt 163 Patienten, bei denen bildmorphologisch ein Residualtumor abgrenzbar war, erfolgte zudem eine Analyse bezüglich der Lokalisation des Tumors. Bei 56 dieser Patienten lag bildmorphologisch ein rein lokales Tumorresiduum vor. Bei weiteren 20 Patienten handelte es sich um ein regionäres Residuum, entsprechend regionären Lymphknotenmetastasen. Bei 8 Patienten bestand der Verdacht auf Fernmetastasen und bei 79 Patienten zeigten sich in mehreren Bereichen Tumormanifestationen. Hierbei handelte es sich überwiegend um lokoregionäre Tumorresiduuen.

Tabelle 46: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Lokalisation Tumorresiduum	Häufigkeit n	Prozent %
Lokal	56	25,93
Regional	20	9,26
Fernmetastasen	8	3,70
Mind. 2 Bereiche	79	36,57
Kein Residuum	53	24,54
Gesamt	216	100,00

Abkürzungen: mind. = mindestens

Tumorresiduen in mehreren Bereichen ließen sich bildmorphologisch insbesondere in der Biopsiegruppe nachweisen (vgl. ca. 43,3% in Kohorte 2 vs. ca. 28,1% in Kohorte 1). Rein lokale Residualtumore wurden in der Bildgebungsgruppe 27-mal (ca. 28,1%) und in der Biopsiegruppe 29-mal (ca. 24,2%) diagnostiziert. Regionäre Lymphknotenmetastasen wurden bei ca. 11,5% der Bildgebungskohorte und bei ca. 7,5% der Biopsiekohorte festgestellt. Der Verdacht auf Fernmetastasen bestand in beiden Kohorten nur selten, zeigte sich jedoch mit ca. 5,2% in der Bildgebungsgruppe mehr als doppelt so häufig wie in der Biopsiegruppe mit lediglich ca. 2,5%.

Tabelle 47: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch, nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Lokalisation Tumorresiduum	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Lokal	27	28,13	29	24,17
Regional	11	11,46	9	7,50
Fernmetastasen	5	5,21	3	2,50
Mind. 2 Bereiche	27	28,13	52	43,33
Kein Residuum	26	27,08	27	22,50
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: mind. = mindestens

Ein weiterer Vergleich der Lokalisation des bildmorphologischen Tumorresiduums der beiden Patientenkohorten mittels Chi-Quadrat-Test zeigte diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,191). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen der Fernmetastasen sollte das Ergebnis jedoch nur mit Vorsicht interpretiert werden. Betrachtet man daher weiter die standardisierte Mittelwertsdifferenz, so zeigte sich für die Patienten ohne Tumorresiduum sowie für die Patienten mit lokalem oder regionalem Residuum und auch für die Patienten mit bildmorphologischem Verdacht auf Fernmetastasen lediglich eine kleine Imbalance zwischen den Nachsorgegruppen. Bei den Patienten mit Verdacht auf einen Residualtumor in mehreren Bereichen war bei einer SMD von 0,32 jedoch von einem moderaten Gruppenungleichgewicht zu sprechen.

3.1.6.2. Histologisches Therapieansprechen

Bei insgesamt 120 Patienten (Kohorte 2) erfolgte zusätzlich zur Bildgebung eine posttherapeutische Biopsie aus dem ehemaligen Tumorgebiet sowie gegebenenfalls makroskopisch auffälligen Arealen. Ein standardisiertes Vorgehen bezüglich der Anzahl und Größe der Biopsien bestand nicht. Bei 107 dieser Patienten und damit ca. 89,2% konnten histopathologisch keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden. Bei 13 der Patienten (ca. 10,8%) konnte jedoch histopathologisch ein Residuum gesichert werden.
Die Biopsie erfolgte im Durchschnitt ca. 74,6 Tage nach Abschluss der primären Radiochemotherapie. Dies entspricht ca. 11 Wochen. Hierbei erfolgte die Biopsie meistens einen bis wenige Tage nach der Bildgebung.

3.1.6.3. Weitere Therapie

Die Patienten beider Kohorten wurden nach der ersten posttherapeutischen Bildgebung bzw. nach Durchführung der Biopsie mehrheitlich erneut in der interdisziplinären Tumorkonferenz zur Planung des weiteren Procedere vorgestellt. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten der Biopsiekohorte häufiger posttherapeutisch in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt wurden als die Patienten, die eine alleinige Bildgebung erhielten (vgl. ca. 54,2% in Kohorte 1 vs. ca. 75,8% in Kohorte 2).

Insgesamt erfolgte bei 143 Patienten eine ITB-Vorstellung nach Abschluss der primären Radiochemotherapie.

Hierbei erging in 66 Fällen die Empfehlung zur Durchführung der strukturierten onkologischen Nachsorge. 13 Patienten wurde die weitere Therapiefortführung im Rahmen einer anderen Studie (KEYNOTE-412) empfohlen. Bei weiteren 13 Patienten in einer unklaren Situation erging die Empfehlung zur Durchführung einer Rebiopsie und bei einem Patienten wurde die Durchführung eines PET-CTs empfohlen. 30 Patienten (ca. 21,0%) erhielten die Empfehlung für eine Salvage-Operation und bei 20 Patienten (ca. 14,0%) wurde die Einleitung einer palliativen Therapie empfohlen.

Tabelle 48: Empfehlung der posttherapeutischen interdisziplinären Tumorkonferenz, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Empfehlung ITB posttherapeutisch	Häufigkeit n	Prozent %
Nachsorge	66	46,15
Salvage-Surgery	30	20,98
Palliative Therapie	20	13,99
Studie	13	9,09
Rebiopsie	13	9,09
PET-CT	1	0,70
Gesamt	143	100,00

Abkürzungen: ITB = Interdisziplinäres Tumorboard; PET-CT = Kombination Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie

Patienten, bei denen nach Abschluss der primären Therapie eine Kontrollbiopsie erfolgte, wurde nach erneuter Falldiskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz häufiger die Überführung in die strukturierte onkologische Nachsorge empfohlen als Patienten, bei denen lediglich eine Bildgebung erfolgte

(vgl. ca. 40,4% in Kohorte 1 vs. ca. 49,5% in Kohorte 2). Auch eine Empfehlung zur Durchführung einer Salvage-Operation wurde den Patienten aus Kohorte 2 mit ca. 25,3% häufiger ausgesprochen als den Patienten aus Kohorte 1 mit ca. 13,5%. Dahingegen wurde den Patienten der Bildgebungsgruppe mit ca. 21,2% deutlich häufiger eine weitere palliative Therapie empfohlen als den Patienten der Biopsiekohorte mit etwas unter 10%. Die Therapiefortführung im Rahmen eines bestehenden Studieneinschlusses wurde beiden Patientengruppen in etwa gleich häufig empfohlen (vgl. ca. 9,6% in Kohorte 1 vs. ca. 8,8% in Kohorte 2). Eine Rebiopsie wurde den Patienten, bei denen primär lediglich eine Bildgebung erfolgte, in ca. 15,4% der Fälle empfohlen. Auffallend ist jedoch, dass auch 5 Patienten aus der Biopsiegruppe eine erneute Biopsie empfohlen wurde. Einem Patienten aus der Biopsiekohorte wurde zudem zur Durchführung einer PET-CT zur weiteren Diagnostik geraten.

Tabelle 49: Empfehlung der posttherapeutischen interdisziplinären Tumorkonferenz nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Empfehlung ITB posttherapeutisch	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Nachsorge	21	40,38	45	49,45
Salvage-Surgery	7	13,46	23	25,27
Palliative Therapie	11	21,15	9	9,89
Studie	5	9,62	8	8,79
Rebiopsie	8	15,38	5	5,49
PET-CT	0	0,00	1	1,10
Gesamt	52	100,00*	91	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: ITB = Interdisziplinäres Tumorboard; PET-CT = Kombination Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Empfehlungen des interdisziplinären Tumorboards in den beiden Untersuchungskohorten ließ sich mittels Chi-Quadrat-Test nicht darstellen (p=0,077). Insbesondere bei der Empfehlung zur Durchführung einer PET-CT zeigten sich jedoch kleine Fallzahlen, sodass nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit anhand des Tests möglich war. Mittels standardisierter Mittelwertsdifferenz zeigten sich kleine bis moderate

Unterschiede in den Patientengruppen insbesondere bei den Empfehlungen zur Rebiopsie, palliativen Therapie und Salvage-Surgery mit einer max. SMD von 0,33.

Im weiteren Verlauf erfolgte bei insgesamt 71 Patienten eine weitere Therapie bzw. weitere Diagnostik nach den Empfehlungen des interdisziplinären Tumorboards. Hierbei handelte es sich um 30 Patienten aus Kohorte 1 und 41 Patienten aus Kohorte 2.
Es erfolgten Salvage-Operationen bei 29 Patienten, Biopsien bei 14 Patienten, Weiterbehandlungen im Rahmen von Studien in 11 Fällen sowie palliative Therapiekonzepte unterschiedlicher Modalität bei 16 Patienten. Bei einem Patienten erfolgte zudem die empfohlene PET-CT.
Die Untersuchung getrennt nach Kohorten zeigte, dass in der Bildgebungsgruppe vier Patienten eine Salvage-Neck-Dissection erhielten. Bei zwei weiteren Patienten erfolgte eine Laryngektomie mit gleichzeitiger Salvage-Neck-Dissection. Bei ebenfalls zwei Patienten erfolgte zusätzlich zu einer Salvage-Neck-Dissection noch eine erneute Biopsie und bei einem Patienten erfolgte eine Salvage-Operation ohne genaue Spezifikation. Eine alleinige Biopsie zur weiteren Diagnostik erhielten neun Patienten der Bildgebungskohorte. Sechs Patienten wurden entsprechend eines zuvor begonnenen Studienprotokolls weiterbehandelt. Bei vier Patienten wurde eine palliative Systemtherapie nach dem EXTREME-Schema eingeleitet und bei einem Patienten erfolgte eine palliative Therapie mittels TPF und begleitender Radiatio. Ein weiterer Patient erhielt zudem eine palliative Cetuximab-Monotherapie.
Bei den Patienten der Biopsiegruppe erhielten 17 Patienten eine Salvage-Neck-Dissection und drei Patienten eine Laryngektomie mit simultaner Neck-Dissection. Bei fünf Patienten erfolgte eine erneute Biopsie und bei einem Patienten erfolgte die empfohlene PET-CT. Fünf Patienten wurden entsprechend weiterer Studienempfehlungen behandelt. 10 Patienten wurden in ein palliatives Procedere überführt. Hiervon erhielten fünf Patienten eine Systemtherapie mit Nivolumab, zwei Patienten eine Therapie nach dem EXTREME-Schema und ein Patient eine Cetuximab-Monotherapie. Bei zwei der Patienten erfolgte zusätzlich zu einer palliativen Systemtherapie eine Re-Radiatio.

Tabelle 50: Weitere Therapie bzw. Diagnostik nach ITB-Empfehlungen nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Weitere Therapie / Diagnostik nach ITB	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Salvage-Surgery	9	30,00	20	48,78
Rebiopsie	9	30,00	5	12,20
Palliative Therapie	6	20,00	10	24,39
Studie	6	20,00	5	12,20
PET-CT	0	0,00	1	2,44
Gesamt	30	100,00	41	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: ITB = Interdisziplinäres Tumorboard; PET-CT = Kombination Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie

Hinsichtlich der weiteren Therapie bzw. Diagnostik nach erneuter Falldiskussion im interdisziplinären Tumorboard zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (p=0,211). Die maximale absolute SMD lag jedoch bei 0,45 und wies auf eine relevante Imbalance zwischen den Patientengruppen hin. Diese bestand insbesondere bei der Salvage-Surgery, die den Patienten aus Kohorte 2 häufiger empfohlen wurde und bei der Rebiopsie, welche den Patienten aus Kohorte 1 häufiger empfohlen wurde.

3.2. Grundcharakteristika der Patientenkohorten

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Grundcharakteristika der Patienten der beiden Kohorten mit Darstellung statistischer Unterschiede zwischen den Patientenkohorten mittels p-Wert und SMD:

Tabelle 51: Grundcharakteristika der Patienten nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil, p-Wert und SMD

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**		**p-Wert**	**SMD**
Merkmal	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %		
Geschlecht					0,572	0,08
männlich	78	81,3	101	84,2		
weiblich	18	18,8	19	15,8		
Altersdurchschnitt (SD); Jahre	61,02 (7,84)		62,88 (8,53)		0,101	0,23
Nikotinabusus					0,625	
Kein Raucher	11	11,5	19	15,8		0,14
Ex-Nikotinabusus	22	22,9	26	21,7		0,02
Nikotinabusus	62	64,6	72	60,0		0,08
Keine Angabe	1	1,0	3	2,5		
Alkoholkonsum					0,004	
Nie	14	14,6	7	5,8		0,30
Gelegentlich	22	22,9	37	30,8		0,19
Täglich	20	20,8	28	23,3		0,07
Intensiv täglich	25	26,0	14	11,7		0,38
Ex-C2-Abusus	12	12,5	29	24,2		0,32
Keine Angabe	3	3,1	5	4,2		
HPV-Status					0,231	0,26
Positiv	9	9,4	19	15,8		
Negativ	30	31,3	36	30,0		
Fehlend	57	59,4	65	54,2		
p16-Expression					0,901	0,03
Positiv	13	13,5	20	16,7		
Negativ	22	22,9	32	26,7		
Fehlend	61	63,5	68	56,7		
HPV-Typ					1,000	
16	7	87,5	17	85,0		0,07
33	1	12,5	2	10,0		0,08
58	0	0,0	1	5,0		0,32
TNM-Version					0,082	
6	6	6,3	1	0,8		0,30
7	53	55,2	71	59,2		0,08
8	37	38,5	48	40,0		0,03
Tumorlokalisation					0,666	
Mundhöhle	4	4,2	5	4,2		0,00
Oropharynx	49	51,0	54	45,0		0,12
Hypopharynx	24	25,0	32	26,7		0,04
Larynx	18	18,8	24	20,0		0,03
Mehretagen-CA	1	1,0	5	4,2		0,20

Fortsetzung Tabelle 51

Merkmal	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent &		
cT					0,094	
cT1	3	3,1	2	1,7		0,10
cT2	14	14,6	29	24,2		0,24
cT3	31	32,3	22	18,3		0,33
cT4a	34	35,4	51	42,5		0,15
cT4b	14	14,6	16	13,3		0,04
cN					0,815	
cN0	26	27,1	30	25,0		0,05
cN1	14	14,6	11	9,2		0,17
cN2a	2	2,1	4	3,3		0,08
cN2b	19	19,8	26	21,7		0,05
cN2c	27	28,1	36	30,0		0,04
cN3	8	8,3	13	10,8		0,09
cM					0,890	0,08
cM0	94	97,9	116	96,7		
cMx	2	2,1	4	3,3		
Grading					0,430	
G1	1	1,0	2	1,7		0,06
G2	69	71,9	75	62,5		0,18
G3	26	27,1	41	34,2		0,17
Fehlend	0	0,0	2	1,7		
Tumorstadium					0,034	
I	3	3,1	2	1,7		0,10
II	6	6,3	16	13,3		0,24
III	22	22,9	11	9,2		0,38
IVa	45	46,9	66	55,0		0,16
IVb	20	20,8	25	20,8		0,00
IVc	0	0,0	0	0,0		
Ort RT					0,065	0,26
Ulm	48	50,0	75	62,5		
extern	48	50,0	45	37,5		
Strahlendosis ∅ (SD); Gy	69,27 (3,08)		68,80 (2,96)		0,227	0,17
Systemtherapie					0,495	
Cisplatin	74	77,1	92	76,7		0,01
Carboplatin	7	7,3	15	12,5		0,18
Cis-/Carboplatin	2	2,1	2	1,7		0,03
Andere	13	13,5	11	9,2		0,14

Fortsetzung Tabelle 51

Merkmal	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %		
Compliance					0,419	
Therapie nach Empfehlung	74	77,1	86	71,7		0,12
Unvollständig (Komplikationen)	13	13,5	19	15,8		0,06
Unvollständig (Patientenwunsch)	3	3,1	1	0,8		0,17
Verzögert	3	3,1	5	4,2		0,06
Komplikationen ohne Relevanz	3	3,1	9	7,5		0,20
Ort posttherapeut. Bildgebung					<0,001	0,51
Ulm	62	64,6	103	85,8		
extern	34	35,4	17	14,2		
Zeit bis zur Bildgebung postRCT (SD); Tage	99,31 (57,50)		65,63 (19,14)		<0,001	0,79
Bildmorpholog. Ansprechen					0,577	
CR	26	27,1	27	22,5		0,10
PR	58	60,4	74	61,7		0,03
Mixed Response	9	9,4	17	14,2		0,15
PD	3	3,1	2	1,7		0,10
Lokalisation Tumorresiduum					0,191	
Lokal	27	28,1	29	24,2		0,09
Regional	11	11,5	9	7,5		0,14
Fernmetastasen	5	5,2	3	2,5		0,14
Mind. 2 Bereiche	27	28,1	52	43,3		0,32
Kein Residuum	26	27,1	27	22,5		0,11
Empfehlung ITB postRCT					0,077	
Nachsorge	21	40,4	45	49,5		0,18
Salvage Surgery	7	13,5	23	25,3		0,30
Palliativtherapie	11	21,2	9	9,9		0,31
Studie	5	9,6	8	8,8		0,03
Rebiopsie	8	15,4	5	5,5		0,33
PET-CT	0	0,0	1	1,1		0,15
Weitere Therapie/Diagnostik postRCT					0,211	
Salvage Surgery	9	30,0	20	48,8		0,39
Rebiopsie	9	30,0	5	12,2		0,45
Palliativtherapie	6	20,0	10	24,4		0,11
Studie	6	20,0	5	12,2		0,21
PET-CT	0	0,0	1	2,4		0,22

Abkürzungen: CR = complete response; Ex-C2-Abusus = ehemaliger Alkoholabusus; Gy = Gray; HPV = Humanes Papillomavirus; ITB = interdisziplinäres Tumorboard; mind.= mindestens; postRCT = nach Abschluss der Radiochemotherapie; PD= progressive disease; PET-CT= Kombination Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie; PR= partial response; RT = Radiotherapie; SD = standard deviation (Standardabweichung); SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; TNM = Klassifikationssystem Tumor-Node-Metastasis;

Die Analyse der Grundcharakteristika der Patienten beider Untersuchungsgruppen anhand von p-Werten und standardisierten Mittelwertsdifferenzen zeigte überwiegend eine gute Vergleichbarkeit der beiden Kohorten. Eine weitgehend ausgeglichene Verteilung fand sich insbesondere für die Variablen Geschlecht, Nikotinabusus, p16-Expression, cN-Stadium, cM-Stadium, Grading, die erhaltene Systemtherapie sowie das bildmorphologische Therapieansprechen. Hinweise auf kleine bis moderate Imbalancen zwischen den beiden Patientengruppen anhand der standardisierten Mittelwertsdifferenz fanden sich u.a. für das Patientenalter, den HPV-Status, die TNM-Version, die klinische T-Kategorie und die Tumorlokalisation sowie den Ort der Radiatio und die applizierte Strahlendosis. Weitere ungleiche Verteilungen ließen sich zudem in den Kategorien Compliance, Lokalisation des bildmorphologischen Tumorresiduums und der posttherapeutischen ITB-Empfehlung darstellen. Diese Variablen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrer Verteilung, wiesen jedoch entsprechend ihrer SMD auf eine Imbalance hin und wurden daher als potenzielle Confounder gewertet. Besonders relevant für die weitere Auswertung waren Variablen mit einem statistisch signifikanten Unterschied in ihrer Verteilung zwischen den Patientengruppen sowie einer deutlichen Imbalance (SMD > 0,5). Dies beinhaltete den Alkoholkonsum, das Tumorstadium, den Ort der posttherapeutischen Bildgebung sowie die Zeit bis zur Durchführung der Bildgebung. Diese Merkmale stellten die relevantesten möglichen Störfaktoren für die weitere Untersuchung dar.

3.3. Übereinstimmung histologisches und bildmorphologisches Therapieansprechen

Um den Stellenwert posttherapeutischer Biopsien zu untersuchen, wurde zunächst untersucht, inwiefern das bildmorphologische Therapieansprechen mit dem histopathologischen Ergebnis übereinstimmte.

Von den insgesamt 120 Patienten der Biopsiegruppe konnte bei 13 Patienten histologisch ein Residualtumor festgestellt werden. In der posttherapeutischen

Bildgebung wurde bei keinem dieser Patienten eine complete response angegeben. Bei 7 Patienten (ca. 53,9%) wurde eine partial response diagnostiziert. Bei weiteren 4 Patienten (ca. 30,8%) wurde eine mixed response festgestellt und bei zwei Patienten (ca. 15,4%) wurde bildmorphologisch sogar der Verdacht auf eine progressive disease gestellt.

Tabelle 52: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie bei histologischem Residualtumornachweis, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Bildmorphologisches Therapieansprechen	Häufigkeit n	Prozent %
Complete response	0	0,00
Partial response	7	53,85
Mixed response	4	30,77
Progressive disease	2	15,38
Gesamt	13	100,00

Die Lokalisation des Residuums zeigte sich hier bildmorphologisch bei ca. einem Drittel der Patienten rein lokal im Bereich des Tumorprimarius. Bei ca. 61,5% der Patienten konnte in mindestens zwei Bereichen, meist lokoregionär, noch ein Residualtumor nachgewiesen werden. Bei einem der Patienten zeigte sich zwar lokoregionär ein gutes Therapieansprechen in der posttherapeutischen Bildgebung, es bestand jedoch der hochgradige Verdacht auf eine Fernmetastasierung.

Tabelle 53: Lokalisation des Tumorresiduums bei histologischem Nachweis eines Tumorresiduums, bildmorphologisch, nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Lokalisation Tumorresiduum	Häufigkeit n	Prozent %
Lokal	4	30,77
Regional	0	0,00
Fernmetastasen	1	7,69
Mind. 2 Bereiche	8	61,54
Kein Residuum	0	0,00
Gesamt	13	100,00

Abkürzungen: mind. = mindestens

Bei den 107 Patienten der Biopsiegruppe mit einem negativen histologischen Ergebnis zeigte sich hingegen 27-mal bildmorphologisch eine complete response. Bei weiteren ca. 62,6% der Patienten wurde eine partial response dokumentiert und bei ca. 12,2% wurde eine mixed response erfasst. Eine progressive disease wurde

im Rahmen der posttherapeutischen Bildgebung bei keinem Patienten mit einem negativen Biopsieergebnis festgestellt.

Tabelle 54: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie bei negativem histologischem Ergebnis, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Bildmorphologisches Therapieansprechen	Häufigkeit n	Prozent %
Complete response	27	25,23
Partial response	67	62,62
Mixed response	13	12,15
Progressive disease	0	0,00
Gesamt	107	100,00

In der posttherapeutischen Bildgebung der Patienten, bei denen histologisch kein Tumorresiduum nachgewiesen werden konnte, bestand jedoch bei ca. 23,4% der Verdacht auf ein Residuum im Bereich des Primarius. Bei weiteren ca. 8,4% der Patienten zeigten sich bildmorphologisch regionale Tumorresiduen und bei insgesamt ca. 41,1% wurden noch Tumoranteile in mehreren Bereichen z.B. lokoregionär erhoben. Eine isolierte Fernmetastasierung wurde in der Bildgebung bei zwei Patienten detektiert.

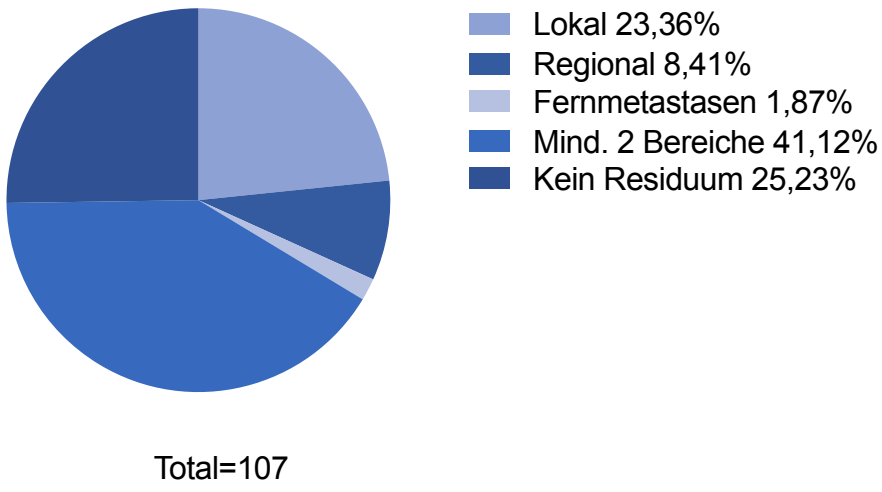


Abbildung 13: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch, bei histologisch negativem Biopsieergebnis, prozentualer Anteil

Abkürzungen: mind. = mindestens

Zur Beurteilung der Übereinstimmung des histologischen und bildmorphologischen Therapieansprechens wurde die bildmorphologische Beurteilung dichotomisiert und der Histologie als Referenzstandard gegenübergestellt. Hierbei wurden CR und PR als fehlender radiologischer Verdacht auf einen relevanten Residualtumor und SD, MR und PD als radiologischer Verdacht auf einen Residualtumor gewertet.

Von 107 histologisch negativen Fällen wurden demnach 94 Fälle (ca. 87,9%) radiologisch korrekt als unauffällig eingestuft, während jedoch 13 Fälle (ca. 12,1%) als falsch-positiv bewertet wurden. Von 13 histologisch positiven Fällen wurden insgesamt 6 Fälle (ca. 46,2%) radiologisch korrekt als auffällig erkannt, wohingegen 7 Fälle (ca. 53,8%) falsch-negativ waren.

Hieraus ergab sich für die posttherapeutische Bildgebung eine Sensitivität von ca. 46,2% und eine Spezifität von ca. 87,9%. Der positive prädiktive Wert lag bei ca. 31,6% bei einem negativen prädiktiven Wert von ca. 93,1%. Die Gesamtgenauigkeit betrug ca. 83,3%.

Die Übereinstimmung zwischen dem histologischen und bildmorphologischen Therapieansprechen zeigte sich mit $K = 0{,}283$ gering, bei einem p-Wert von 0,006 im exakten Test nach Fisher jedoch statistisch signifikant. Im McNemar-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der radiologischen und histologischen Klassifikation (p=0,263), sodass sich kein Hinweis auf eine systematische Über- oder Unterschätzung des Tumornachweises durch die Bildgebung ergab.

Tabelle 55: Kreuztabelle zwischen histologischem Tumornachweis und dichotomisiertem bildmorphologischem Therapieansprechen nach pRCT, radiologischer Residualtumorverdacht (SD/MR/PD), absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Radiologisch kein Residualtumor (CR/PR)	**Radiologisch Residualtumor (SD/MR/PD)**	
Histologie	Häufigkeit n (%)	Häufigkeit n (%)	Gesamt
Kein Tumor	94 (87,85)	13 (12,15)	107 (100,00)
Tumor	7 (53,85)	6 (46,15)	13 (100,00)
Gesamt	101 (84,17)	19 (15,83)	120 (100,00)

Abkürzungen: CR = complete response; SD = stable disease; MR = mixed response; PD = progressive disease; PR = partial response

Um zu überprüfen, ob die posttherapeutische Bildgebung jeden Hinweis auf einen möglichen Residualtumor erfasste, wurde weiter die Kategorie partial response ebenfalls als radiologischer Tumornachweis gewertet, sodass lediglich eine

complete response als fehlender Tumorverdacht definiert wurde. Unter dieser Annahme wurden alle histologisch positiven Fälle auch radiologisch als suspekt für das Vorliegen eines Tumorresiduums erfasst, entsprechend einer Sensitivität von 100%. Allerdings wurden hierdurch auch 80 von 107 histologisch negativen Fällen (ca. 74,8%) bildmorphologisch als positiv für einen Residualtumor bewertet, sodass die Spezifität auf ca. 25,2% sank. Der positive prädiktive Wert lag hier bei ca. 14,0% bei einem negativen prädiktiven Wert von 100.0%. Die Gesamtgenauigkeit belief sich auf ca. 33,3%. Die Übereinstimmung des histologischen und radiologischen Therapieansprechens war mit $K = 0{,}068$ nur noch sehr gering trotz eines statistisch signifikanten Zusammenhangs bei einem p-Wert von 0,040 im Chi-Quadrat-Test bzw. p=0,039 nach Fisher. Im McNemar-Test zeigte sich zudem ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0{,}001$) zwischen den Patientenkohorten als Hinweis auf eine relevante Überbewertung eines Residualtumors in der Bildgebung.

Tabelle 56: Kreuztabelle zwischen histologischem Tumornachweis und dichotomisiertem bildmorphologischem Therapieansprechen nach pRCT, radiologischer Residualtumorverdacht (PR/SD/MR/PD), absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Radiologisch kein Residualtumor (CR)	**Radiologisch Residualtumor (PR/SD/MR/PD)**	
Histologie	Häufigkeit n (%)	Häufigkeit n (%)	Gesamt
Kein Tumor	27 (25,23)	80 (74,77)	107 (100,00)
Tumor	0 (0,00)	13 (100,00)	13 (100,00)
Gesamt	27 (22,50)	93 (77,50)	120 (100,00)

Abkürzungen: CR = complete response; SD = stable disease; MR = mixed response; PD = progressive disease; PR = partial response; pRCT = primäre Radiochemotherapie

Weiter wurde die bildmorphologische Lokalisation des vermuteten Residualtumors in die Untersuchung einbezogen. Bei histologisch positiven Fällen zeigte sich am häufigsten ein bildmorphologischer Tumorverdacht in mind. zwei Bereichen (ca. 61,5%), gefolgt von einer rein lokalen Manifestation (ca. 30,8%). Bei keinem der Patienten mit einem histologischen Tumornachweis zeigte sich ein bildmorphologisch unauffälliger Befund. Bei histologisch negativen Fällen zeigte sich ebenfalls eine bildmorphologische Tumorlokalisation in mind. zwei Bereichen am häufigsten mit ca. 41,1%, es fanden sich jedoch auch häufiger Befunde ohne Verdacht auf ein Residuum (ca. 25,2%). Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein

statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der bildmorphologischen Residualtumorlokalisation und dem histologischen Tumornachweis bei einem p-Wert von 0,120. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in mehreren Kategorien und der damit verletzten Testvoraussetzungen war diese Analyse vorwiegend explorativ zu interpretieren. Daher erfolgte die Gruppierung der bildmorphologischen Tumorlokalisation in die Gruppen kein Residuum, lokales Residuum und Residuum, welches sich nicht bzw. nicht ausschließlich lokal manifestierte. Hier zeigte sich, dass die Mehrheit der histologisch positiven Patienten (ca. 69,2%) auch bildmorphologisch nicht nur einen lokalen Befund zeigte. Aber auch bei histologisch negativen Patienten war dies mit ca. 51,4% die häufigste Kategorie. Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich auch hier kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der radiologischen Residualtumorlokalisation und dem histologischen Tumornachweis bei einem p-Wert von 0,120. Es zeigten sich jedoch auch hier niedrige erwartete Häufigkeiten bei einer weiterhin kleinen Fallzahl an histologisch positiven Fällen (n=13), so dass auch diese Analyse explorativ war.

3.4. Tumorresiduum und -rezidiv

3.4.1. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit ab Ende der primären Radiochemotherapie bis zum letzten dokumentierten Follow-Up war in beiden Kohorten breit gestreut. In der Kohorte mit alleiniger radiologischer Beurteilung (n=96) betrug der Mittelwert 1324,13 Tage bei einem Median von 994,50 Tagen. Der Interquartilsabstand lag bei 1755 Tagen, die Spannweite reichte von 58 bis 4501 Tagen. Die Standardabweichung betrug 1070,07 Tage. In der Kohorte mit zusätzlicher pathologischer Beurteilung (n=120) lag der Mittelwert bei 1217,84 Tagen, der Median bei 927,00 Tagen, der Interquartilsabstand bei 1518 Tagen und die Spannweite zwischen 70 und 3465 Tagen. Die Standardabweichung betrug 934,73 Tage. In beiden Kohorten lagen die Mittelwerte über den Medianen. Zudem zeigten sich positive Schiefewerte von 0,811 in der Bildgebungskohorte und 0,617 in der Biopsiekohorte, was auf eine rechtsschiefe Verteilung der Nachbeobachtungszeit hinwies.

Tabelle 57: Deskriptive Kennwerte der Nachbeobachtungszeit nach Kohorten, in Tagen

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)	Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)
Median	994,50	927,00
Interquartilsabstand	1755	1518
Minimum-Maximum	58-4501	70-3465
Mittelwert ± SD	1324,13 ± 1070,70	1217,84 ± 934,73
Schiefe	0,811	0,617

Abkürzungen: SD = standard deviation (Standardabweichung)

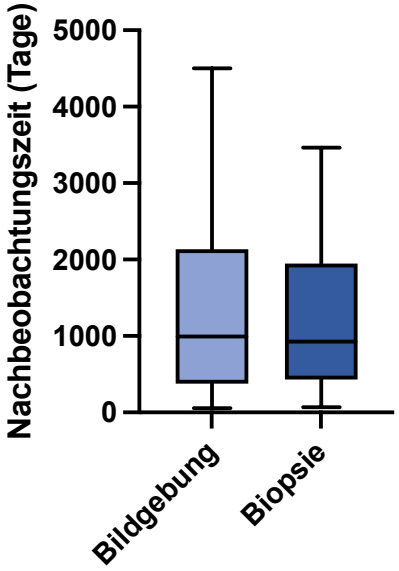


Abbildung 14: Boxplot der Nachbeobachtungszeit nach Kohorten, in Tagen

Der Vergleich der Nachbeobachtungszeit zwischen den beiden Kohorten mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für die Nachbeobachtungszeit in Tagen zeigte sich ein Mann-Whitney-U von 5597,0 bei einem z-Wert -0,357 und einem p-Wert von 0,721. Entsprechend umgerechnet für die Follow-Up-Zeit in Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

3.4.2. Residualtumor

Die Diagnose eines Residualtumors wurde gestellt, wenn nach Abschluss der primären Radiochemotherapie ein persistierender Tumornachweis bestand und somit zwischenzeitlich keine komplette Tumorfreiheit bestand.

In dem Patientenkollektiv zeigte sich bei insgesamt 40 Patienten ein Tumorresiduum. In der Kohorte mit alleiniger posttherapeutischer Bildgebung lag

bei 21 Patienten (ca. 21,9%) ein Residualtumor vor. In der Kohorte mit zusätzlicher Biopsie war dies bei 19 Patienten (ca. 15,8%) der Fall. Im exakten Test nach Fisher zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich der Häufigkeit an Residualtumoren (p=0,292). Die OR lag bei 1,49 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,75 bis 2,96.

Tabelle 58: Vorliegen eines Residualtumors nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Residualtumor	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Ja	21	21,88	19	15,83
Nein	75	78,13	101	84,17
Gesamt	96	100,00*	120	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Zur Untersuchung eines möglichen unabhängigen Zusammenhangs zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem Vorliegen eines Residualtumors wurde weiter eine multivariable binär-logistische Regressionsanalyse mit Adjustierung für die Variablen Tumorstadium nach UICC, Alkoholkonsum und gruppierte Tumorlokalisation durchgeführt. Das vereinfachte Modell konvergierte regulär nach 6 Iterationen. Der Omnibus-Test zeigte keine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Nullmodell (p=0,069). Das Nagelkerke- R^2 betrug 0,078. Der Hosmer-Lemeshow-Test ergab keinen Hinweis auf eine unzureichende Modellanpassung (p=0,628). Die Kohortenzugehörigkeit zeigte sich bei einer OR von 1,510 (95%-KI 0,730-3,123; p=0,267) nicht signifikant für das Vorliegen eines Residualtumors. Auch für den gruppierten Alkoholkonsum (OR 1,129; 95%-KI 0,538-2,370; p=0,748), das dichotomisierte Tumorstadium (OR 0,185; 95%-KI 0,024-1,436; p=0,107) sowie die gruppierte Tumorlokalisation (p=0,132) ergab sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

3.4.3. Rezidiv

Ein Rezidiv lag vor, wenn nach zuvor erreichter kompletter Tumorremission im Sinne einer Tumorfreiheit erneut ein Tumor nachgewiesen wurde. Bei einem Tumornachweis in einem anderen Organbereich, bei Vorliegen einer anderen

Histologie sowie einem zeitlichen Abstand des Tumorauftretens von mindestens fünf Jahren wurde die Diagnose eines Zweitkarzinoms gestellt.
Nach Ausschluss der Patienten mit einem Residualtumor zeigte sich bei insgesamt 66 Patienten im Verlauf ein Rezidiv. Hierbei fiel auf, dass die Rezidivrate in der Biopsiekohorte mit 42 von 101 eingeschlossenen Patienten (ca. 41,6%) deutlich höher war als in der Bildgebungsgruppe mit 24 von 75 Patienten (ca. 32,0%). In der weiteren Analyse zeigte sich dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,211 im Fisher-Exact-Test). Die Odds Ratio betrug 0,66 bei einem 95%-KI von 0,35 bis 1,24.

Tabelle 59: Auftreten eines Tumorrezidivs nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Rezidiv	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Ja	24	32,00	42	41,58
Nein	51	68,00	59	58,42
Gesamt	75	100,00	101	100,00

Auch für das Auftreten eines Rezidivs wurde eine multivariable binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob ein möglicher Zusammenhang mit der Kohortenzugehörigkeit bestand. In die Analyse eingeschlossen wurden lediglich Patienten, bei denen zuvor kein Residualtumor diagnostiziert wurde. Das Regressionsmodell konvergierte regulär nach 5 Iterationen. Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zeigte eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Nullmodell (x^2(5)=12,128; p=0,033). Das Nagelkerke- R^2 betrug 0,094. Im Hosmer-Lemeshow-Test ergab sich kein Hinweis auf eine unzureichende Modellanpassung (x^2(7)=6,690; p=0,462). In der Analyse hat sich die Kohortenzugehörigkeit nicht als signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines Tumorrezidivs gezeigt (OR 0,659; 95%-KI 0,342-1,271; p=0,213). Dagegen zeigte sich für das Tumorstadium ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Patienten mit einem begrenzten Tumorstadium, entsprechend einem Stadium I-II nach UICC, hatten im Vergleich zu Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium III-IVb nach UICC) eine signifikante geringere Odds für ein Rezidiv (OR 0,190; 95%-KI 0,053-0,676; p=0,010). Für die

weiteren Kovariaten Alkoholkonsum (OR 0,748; 95%-KI 0,380-1,474; p=0,402) und die Tumorlokalisation (p=0,706) zeigte sich jedoch kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs.

3.4.4. Rezidivfreies Überleben (RFS)

Zur Beurteilung des Stellenwertes der posttherapeutischen Biopsie wurde weiter das rezidivfreie Überleben (RFS) bei 176 Patienten ohne Residualtumor analysiert. In der Bildgebungskohorte traten bei 24 von 75 Patienten (ca. 32,0%) Rezidive auf, während 51 Verläufe zensiert wurden. In der Biopsiekohorte wurden 42 Rezidive bei 101 Patienten (ca. 41,6%) beobachtet, 59 Verläufe wurden zensiert. Numerisch zeigte sich damit eine höhere Rate in der Biopsiegruppe.
In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des rezidivfreien Überlebens zwischen den beiden Kohorten (Log-Rank-Test: x^2=1,801; df=1; p=0,180). Die geschätzte mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug in der Bildgebungskohorte 2983,7 Tage (95%-KI 2504,8-3462,5), entsprechend ca. 8,2 Jahren und in der Biopsiekohorte 2060,6 Tage (95%-KI 1752,4-2368,9), entsprechend ca. 5,6 Jahren. Ein Median konnte nicht bestimmt werden.

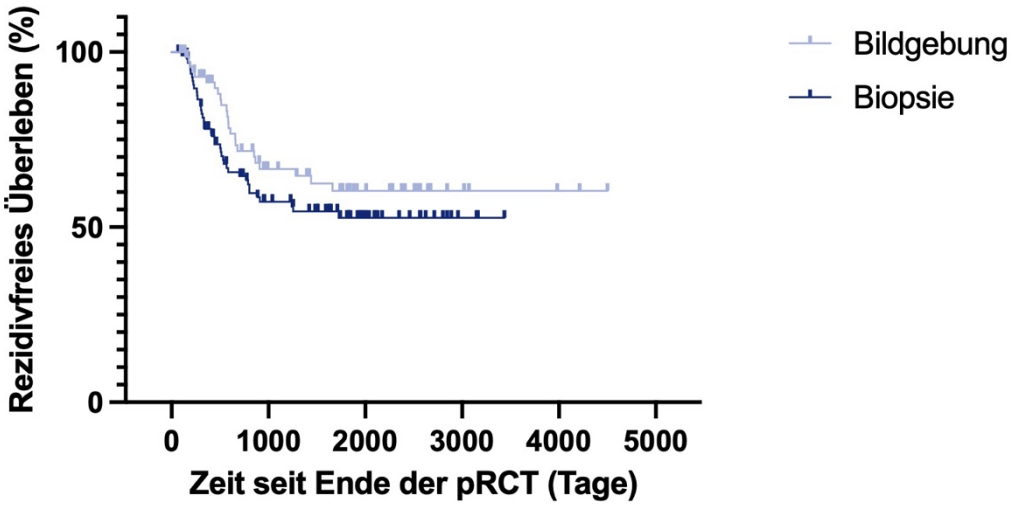


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens nach Kohorten. Patienten ohne Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up zensiert.

Abkürzungen: pRCT = primäre Radiochemotherapie

Zur adjustierten Analyse des rezidivfreien Überlebens wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. In die Analyse gingen 167 Patienten ein, davon

63 Patienten mit Ereignis (Auftreten eines Rezidivs) und 104 zensierte Verläufe. Sechs Fälle wurden aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen und bei drei weiteren zensierten Fällen endete der Beobachtungszeitraum bereits, bevor in ihrer Vergleichsgruppe das erste Rezidiv auftrat. Diese Fälle wurden daher nicht berücksichtigt. Das Gesamtmodell war signifikant (Overall score x^2=14,540; p=0,013). Die Kohortenzugehörigkeit zeigte keinen statistisch signifikanten unabhängigen Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben (HR 1,389; 95%-KI 0,834-2,316; p=0,207). In Hinblick auf die Kovariaten zeigte weder der gruppierte Alkoholkonsum (HR 1,479; 95%-KI 0,867-2,524; p=0,151) noch die gruppierte Tumorlokalisation (p=0,337) einen statistisch signifikanten unabhängigen Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben. Dagegen war ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Stadium III-IVb nach UICC) signifikant mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (HR 4,437; 95%-KI 1,374-14,327; p=0,013). Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium zeigten eine etwa 4,4-fach erhöhte Hazard Ratio für ein Rezidiv im Vergleich zu Patienten mit einem Tumorstadium I-II.

Ergänzend wurde das geschätzte 5-Jahres-rezidivfreie Überleben bestimmt. In der Bildgebungskohorte betrug das geschätzte 5-Jahres-RFS ca. 60,3%. In der Biopsiekohorte lag das geschätzte 5-Jahres-RFS bei ca. 52,7%. Entsprechend ergab sich eine 5-Jahres-Rezidivrate von ca. 39,7% in der Bildgebungsgruppe und ca. 47,3% in der Gruppe der Patienten, die zusätzlich eine Biopsie erhielten.

Ergänzend wurde bei den Patienten mit einem dokumentierten Rezidiv die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs zwischen den Kohorten verglichen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug in der Bildgebungskohorte 578 Tage, entsprechend ca. 19,0 Monaten, während sie in der Biopsiekohorte nur ca. 373 Tage betrug, entsprechend ca. 12,3 Monaten. Im explorativen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens des ersten Rezidivs (U=369,0; Z=-1,800; p=0,072).

3.4.5. Lokalisation Tumorrezidiv

Weiter erfolgte die Untersuchung hinsichtlich der Lokalisation des Tumorrezidivs. In dem Gesamtpatientenkollektiv zeigten sich insgesamt 66 Rezidive. Bei 23 Fällen

handelte es sich um ein Lokalrezidiv (ca. 34.8%). Rezidive im Sinne von Fernmetastasen traten bei 18 Patienten auf (ca. 27,3%). Kombinierte Fern- und lokoregionäre Rezidive waren bei weiteren 11 Patienten (ca. 16,7%) nachweisbar. Regionale Rezidive lagen bei acht Patienten vor (ca. 12,1%) und lokoregionäre Rezidive wurden in sechs Fällen (ca. 9,1%) beobachtet.

Die Analyse der Rezidivlokalisationen zeigte in beiden Kohorten ein ähnliches Verteilungsmuster. In der Bildgebungskohorte zeigten sich lokale Rezidive mit acht von 24 Fällen (ca. 33,3%) am häufigsten, gefolgt von Fernrezidiven mit sieben Fällen (ca. 29,2%). Auf regionale Rezidive entfielen nur zwei Fälle (ca. 8,3%) und lokoregionale Rezidive zeigten eine Häufigkeit von ca. 12,5%. In der Biopsiekohorte waren ebenfalls lokale Rezidive am häufigsten mit 15 Fällen von 42 Rezidiven (ca. 35,7%), gefolgt von Fernrezidiven mit 11 Fällen (ca. 26,2%). Regionale Rezidive zeigten sich in der Biopsiekohorte häufiger mit sechs Fällen (ca. 14,3%). Lokoregionale Rezidive hingegen zeigten sich seltener mit ca. 7,1%. Kombinierte Fern- und lokoregionäre Rezidive traten mit ca. 16,7% in beiden Kohorten gleich häufig auf.

Fasst man lokale und regionale Rezidive zu einer lokoregionalen Tumorlokalisation zusammen, so ergab sich folgende Verteilung für die beiden Kohorten:

Tabelle 60: Lokalisation der Rezidive nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Rezidivlokalisation	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Lokoregionär	13	54,17	24	57,14
Fern	7	29,17	11	26,19
Kombiniert	4	16,67	7	16,67
Gesamt	24	100,00*	42	100,00

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Lokoregionäre Rezidive traten in der Bildgebungskohorte bei ca. 54,2% und in der Biposiekohorte bei ca. 57,1% der Patienten mit einem Rezidiv auf. Reine Fernrezidive wurden in Kohorte 1 bei ca. 29,2% und in Kohorte 2 bei ca. 26,2% beobachtet. Kombinierte Rezidive machten in beiden Kohorten einen Anteil von ca. 16,7% aus. In der Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (x^2(2)=0,074; p=0,964).

3.5. Gesamtüberleben

Insgesamt traten in dem Patientenkollektiv über den Zeitraum der Nachbeobachtung 79 dokumentierte Todesfälle auf. Dies entsprach ca. 36,6 % der Patienten. Bei weiteren 83 Patienten (ca. 38,4%) wurde ein unklarer Status festgehalten. Ein unklarer Status wurde für Patienten definiert, bei denen das letzte Follow-up während der Dauer der onkologischen Nachsorge (5 Jahre nach Abschluss der primären Therapie) länger als ein Jahr zurücklag.
Vergleicht man die Sterberate der beiden Untersuchungskohorten, so zeigte sich, dass in Kohorte 1 36 Patienten während der Nachbeobachtung verstorben sind. Dies entsprach ca. 37,5% der Patienten, die lediglich eine Bildgebung erhalten haben. In der Biopsiegruppe wurden 43 Todesfälle dokumentiert, entsprechend ca. 35,8%. Damit zeigte sich die Sterberate in der Biopsiekohorte gering niedriger im Vergleich zu der Bildgebungsgruppe. Bei den Patienten, die als lebendig klassifiziert wurden, zeigte sich ein korrelierendes Bild. In der Bildgebungskohorte zeigte sich mit 23 Patienten (ca. 24,0%) eine gering niedrige Rate an Patienten, die sicher noch am Leben waren, im Vergleich zu den 31 Patienten aus der Biopsiekohorte (ca. 25,8%). In beiden Untersuchungsgruppen konnte bei einem großen Anteil der Patienten kein adäquater Vitalstatus erhoben werden, da bei diesen das letzte Follow-up während der Zeitdauer der onkologischen Nachsorge über ein Jahr zurücklag.

Tabelle 61: Vitalstatus nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Vitalstatus	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Am Leben	23	23,96	31	25,83
Tot	36	37,50	43	35,83
Unbekannt	37	38,54	46	38,33
Gesamt	96	100,00	120	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurden 200 Patienten berücksichtigt. In der Bildgebungskohorte gingen 88 Patienten mit 28 Todesfällen in die Kaplan-Meier-Analyse ein, in der Biopsiekohorte wurden 112 Patienten mit 35 Todesereignissen eingeschlossen. Weitere 16 dokumentierte Todesfälle konnten aufgrund fehlender

Todeszeitpunkte nicht in die Zeit-bis-Ereignis-Analyse eingeschlossen werden. Die fehlenden Angaben verteilten sich hierbei gleichmäßig auf beide Kohorten mit jeweils 8 Fällen.

Die geschätzte mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Bildgebungskohorte lag bei 2837,9 Tagen (95%-KI 2353,7-3322,1), entsprechend ca. 7,8 Jahren. In der Biopsiekohorte betrug die geschätzte mittlere Gesamtüberlebenszeit 2383,7 Tage (95%-KI 2097,0-2670,4), entsprechend ca. 6,5 Jahren. Für die Bildgebungskohorte ließ sich ein medianes Gesamtüberleben von 2845 Tagen berechnen, während für die Biopsiekohorte kein Median bestimmt werden konnte.

Im Kaplan-Meier-Vergleich zeigte sich kein Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Kohorten (Log-Rank-Test (Mantel-Cox): x^2=0,000; df=1; p=0,992).

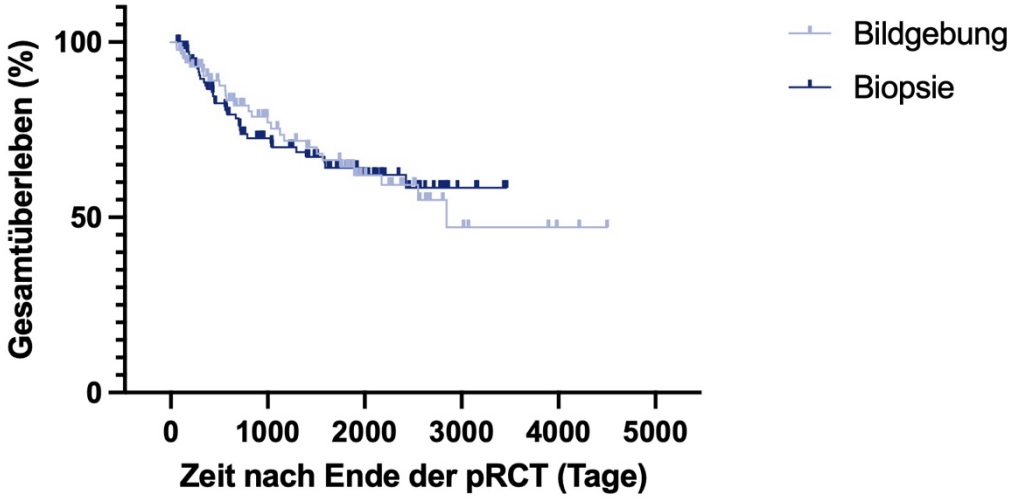


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Kohorten. Lebende Patienten sowie Patienten mit einem unklaren Vitalstatus wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up zensiert.

Abkürzungen: pRCT = primäre Radiochemotherapie

Zur adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens wurde eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. In die Analyse gingen insgesamt 193 Patienten ein, darunter 61 Todesfälle als Ereignisse und 132 zensierte Verläufe. Insgesamt wurden 23 Fälle aufgrund von fehlenden Werten ausgeschlossen.

Das Gesamtmodell war signifikant (Overall score x^2(5)=15,470; p=0,009). Die Kohortenzugehörigkeit zeigte keinen signifikanten unabhängigen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (HR 1,013; 95%-KI 0,610-1,684; p=0,959). Dagegen war

sowohl ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III-IVb) (HR 2,945; 95%-KI 1,054-8,231; p=0,039) als auch ein relevanter Alkoholkonsum (HR 1,999; 95%-KI 1,143-3,494; p=0,015) mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Hierbei zeigten Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium eine etwa 2,9-fach erhöhte Hazard Ratio für den Tod im Vergleich zu Patienten mit einem Tumorstadium I-II und Patienten mit einem täglichen Alkoholkonsum bzw. einem ehemaligen C2-Abusus zeigten eine ca. 2-fach erhöhte Hazard Ratio zu versterben im Vergleich zu Patienten, die nie oder gelegentlich Alkohol konsumierten. Für die gruppierte Tumorlokalisation ergab sich kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (p=0,072).

Ergänzend zur Kaplan-Meier-Analyse und der adjustieren Cox-Regressionsanalyse wurde das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben bestimmt. In der Bildgebungskohorte zeigte sich ein geschätztes 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 64,4% mit einer entsprechenden 5-Jahres-Mortalität von ca. 35,6%. Das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Biopsiekohorte zeigte sich vergleichbar mit ca. 64,1% bei einer entsprechenden 5-Jahres-Mortalität von ca. 35,9%.

Untersucht wurde zudem die Todesursache. In Kohorte 1 traten insgesamt 36 Todesfälle während der Nachbeobachtungszeit auf. Hierfür entfielen 19 Fälle (ca. 52,8%) auf das HNSCC als Todesursache. Bei weiteren drei Patienten (ca. 8,3%) war eine andere Krebserkrankung ursächlich. Vier weitere Patienten (ca. 11,1%) verstarben an anderen Erkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind hier zu erwähnen und bei 10 Patienten lag keine dokumentierte Todesursache vor. In der Biopsiekohorte verstarben 25 Patienten (ca. 58,1%) an dem HNSCC. Andere Erkrankungen führten bei fünf Patienten (ca. 11,6%) zum Tod. Ein Versterben an einer anderen Tumorerkrankung wurde in der Biopsiegruppe nicht beschrieben. Bei 13 Patienten (ca. 30,2%) lagen keine Informationen zur Todesursache vor.

Tabelle 62: Todesursache nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)	
Todesursache	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Indexkarzinom (HNSCC)	19	52,78	25	58,14
Andere Krebserkrankung	3	8,33	0	0,00
Andere Ursache	4	11,11	5	11,63
Unbekannt	10	27,78	13	30,23
Gesamt	36	100,00	43	100,00

Abkürzungen: HNSCC = head and neck squamous cell cancer

Betrachtet man weiter nur die Patienten mit bekannter Todesursache, so entfielen in der Bildgebungskohorte 19 von 26 Todesfällen (ca. 73,1%) auf das Indexkarzinom (HNSCC), während sieben Todesfälle (ca. 26,9%) auf andere Ursachen zurückzuführen waren. In der Biopsiekohorte waren 25 von 30 Todesfällen (ca. 83,3%) durch das Indexkarzinom (HNSCC) bedingt und fünf Todesfälle (ca. 16,7%) entfielen auf andere dokumentierte Ursachen. Damit zeigte sich deskriptiv ein höherer Anteil indextumorbedingter Todesfälle in der Biopsiekohorte. Die Odds für einen indextumorbedingten Tod waren in der Bildgebungskohorte numerisch geringer als in der Biopsiekohorte (OR 0,543), es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Fisher-Exact-Test p=0,515).

3.6. Zweitkarzinom

Neben dem Auftreten eines Tumorrezidivs wurde zudem die Rate an weiteren Tumorerkrankungen und insbesondere Zweitkarzinomen erfasst. Hierbei konnte festgestellt werden, dass bei insgesamt 34 der Patienten mindestens eine weitere maligne Erkrankung diagnostiziert wurde. In dem Gesamtpatientenkollektiv wurden insgesamt 44 weitere Tumorerkrankungen dokumentiert.

Bei 26 Patienten zeigten sich weitere Tumorerkrankungen, welche distant zum Kopf-Hals-Bereich waren oder einer anderen Histologie z.B. einem neuroendokrinen Tumor, zugeordnet wurden. Hierbei handelte es sich insbesondere um Bronchialkarzinome und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, Tumore der Haut, aber auch geschlechtsspezifische

Tumorerkrankungen wie Prostatakarzinome und Ovarial- sowie Mammakarzinome. Vier dieser Patienten litten sogar an mehr als einer weiteren Tumorerkrankung.

Die folgende Abbildung zeigt die Lokalisation der weiteren Tumorerkrankungen. Diese wurden z.T. entsprechend ihrer Ätiologie, ihrer Histologie oder ihrer Lokalisation in Gruppen zusammengefasst.

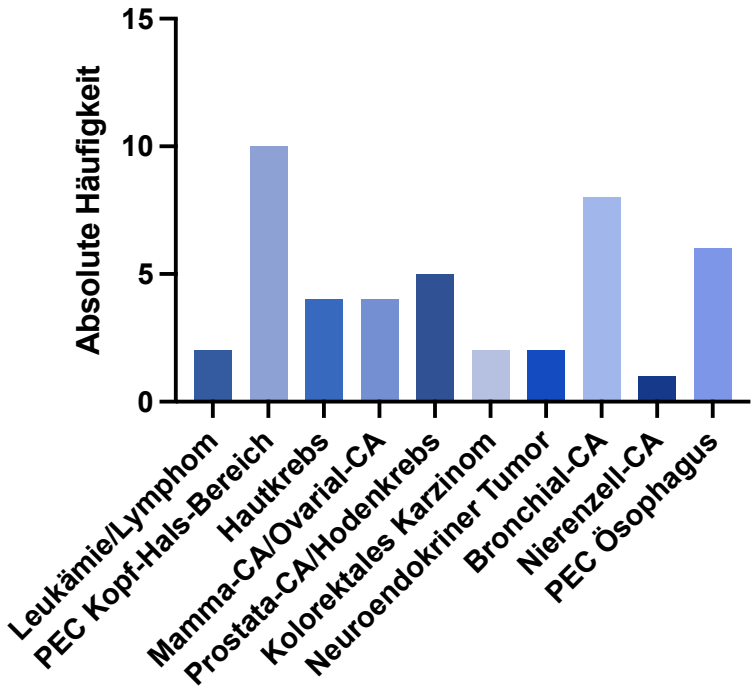


Abbildung 17: Lokalisation weiterer Tumorerkrankungen, absolute Häufigkeit

Abkürzungen: CA = Karzinom; PEC = Plattenepithelkarzinom

Ein besonderes Augenmerk gilt Patienten, welche an einem weiteren Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich litten. Hierzu wurden Patienten gezählt, bei denen ein Karzinom in Mundhöhle, Rachen oder Larynx vorlag, aufgrund des großen zeitlichen Abstandes der Diagnosestellung (≥ 5 Jahre) oder der Lokalisation jedoch von einem Zweitkarzinom und nicht von einem Rezidiv auszugehen war.

Bei den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich erfolgte eine weitere Untersuchung bezüglich der genauen Tumorlokalisation. Von insgesamt zehn Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich befanden sich sieben Tumore im Bereich des Oropharynx, ein Tumor im Bereich des Hypopharynx, ein Tumor im

Bereich des Larynx und ein Plattenepithelkarzinom wurde im Bereich eines vorhandenen Tracheostomas nachgewiesen.
Zudem zeigte sich in sechs Fällen ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

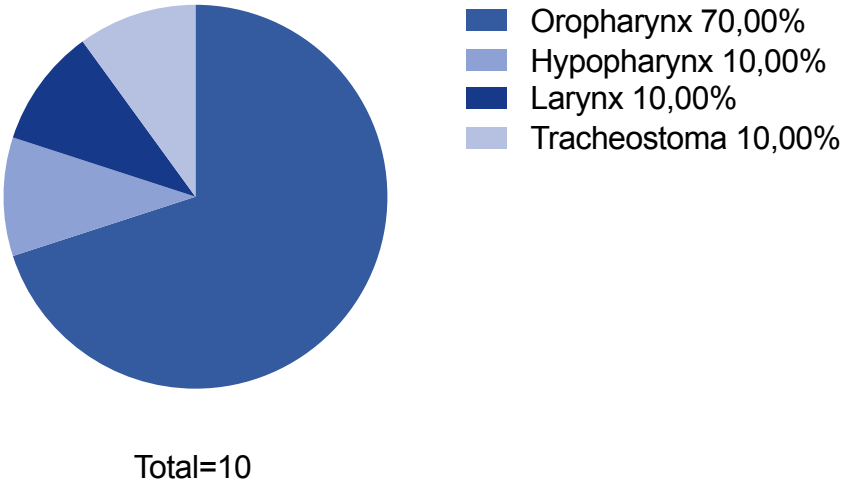


Abbildung 18: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (weitere Tumorerkrankung neben dem HNSCC der Studie), prozentualer Anteil

Abkürzungen: HNSCC = head and neck squamous cell cancer

Besonders relevant ist die Untersuchung der Rate an Patienten mit einem weiteren Karzinom im Kopf-Hals-Bereich (Plattenepithelkarzinom) nach Abschluss der Radiochemotherapie des HNSCC. In der Bildgebungskohorte ließen sich weitere Plattenepithelkarzinome im Bereich des Rachens bei insgesamt vier Patienten (4,2%) nachweisen. In der Biopsiegruppe hingegen konnte bei lediglich zwei Patienten (1,7%) ein HNSCC-Zweitkarzinom festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten zeigte sich im zweiseitigen Fisher-Exact-Test nicht statistisch signifikant (p=0,410). Die Odds Ratio lag bei 2,57 bei einem 95%-KI von 0,46 bis 14,31.
Zu erwähnen ist zudem, dass bei sechs Patienten der beiden Untersuchungskohorten ein Zweitkarzinom vorlag. Insgesamt wurden nach Abschluss der primären Radiochemotherapie des HNSCC im Gesamtpatientenkollektiv jedoch acht Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches diagnostiziert. Diese Abweichung ergibt sich, da bei einem Patienten der Bildgebungskohorte neben dem Zweitkarzinom des Oropharynx im weiteren Verlauf noch ein Drittkarzinom des Oropharynx sowie ein viertes Karzinom im Bereich eines Tracheostomas diagnostiziert wurden.

Erfasst wurde weiterhin der Zeitpunkt der Diagnose der weiteren Tumorerkrankung in Bezug auf die Diagnosestellung des HNSCC, welches in der Studie untersucht wurde.
Hierbei zeigte sich, dass insgesamt 15 weitere Tumorerkrankungen bereits vor der Diagnose des HNSCC vorlagen. Sechs Tumordiagnosen wurden zeitgleich mit der Diagnose des HNSCC gestellt und 23 Tumorerkrankungen wurden nach Abschluss der primären Radiochemotherapie des HNSCC diagnostiziert.

Tabelle 63: Zeitpunkt der Diagnose einer weiteren malignen Tumorerkrankung in Bezug auf die pRCT des HNSCC, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

Zeitpunkt der weiteren Tumorerkrankung	Häufigkeit n	Prozent %
Vorher	15	34,09
Währenddessen	6	13,64
Nachher	23	52,27
Gesamt	44	100,00

Abkürzungen: HNSCC = head and neck squamous cell cancer; pRCT = primäre Radiochemotherapie

Bei den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich lag bei einem Patienten bereits vor der Diagnosestellung des HNSCC, welches zum Untersuchungseinschluss führte, ein PEC des Oropharynx vor, sodass das HNSCC der Studie als Zweitkarzinom zu werten ist. Bei einem Patienten lag zum Zeitpunkt der primären Radiochemotherapie des HNSCC ein weiteres Plattenepithelkarzinom des Rachens vor und bei sechs Patienten entwickelte sich nach Abschluss der pRCT im Verlauf mindestens ein Zweitkarzinom.

Betrachtet man das Auftreten weiterer Tumorerkrankungen in den beiden Untersuchungskohorten so zeigte sich, dass in der Gruppe der alleinigen posttherapeutischen Bildgebung mit insgesamt 19 Patienten mehr Patienten an einer weiteren Tumorerkrankung litten als die Patienten der Biopsiegruppe mit nur 15 Patienten.
Auch bezüglich des zeitlichen Auftretens der weiteren Tumorerkrankungen zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. In Kohorte 1 fanden sich insgesamt sechs maligne Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte der Patienten. Drei weitere Tumorerkrankungen wurden simultan zu dem HNSCC der Studie diagnostiziert. Weitere 14 maligne Diagnosen wurden nach Abschluss der primären

Radiochemotherapie gestellt. Bei den Patienten in Kohorte 2 zeigten sich neun maligne Vorerkrankungen. Während der Diagnose und primären Therapie des HNSCC wurden, ebenso wie in Kohorte 1, drei weitere Tumorerkrankungen diagnostiziert. Allerdings zeigte sich mit nur neun Tumorerkrankungen im weiteren Verlauf eine deutlich niedrigere Rate an weiteren Tumorerkrankungen nach Abschluss der primären Therapie des Kopf-Hals-Karzinoms.

Tabelle 64: Zeitpunkt der Diagnose einer weiteren malignen Tumorerkrankung in Bezug auf die pRCT des HNSCC nach Kohorten, absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil

	Kohorte 1 (Bildgebung) (n=96)		**Kohorte 2 (Biopsie) (n=120)**	
Zeitpunkt der weiteren Tumorerkrankung	Häufigkeit n	Prozent %	Häufigkeit n	Prozent %
Vorher	6	26,09	9	42,86
Währenddessen	3	13,04	3	14,29
Nachher	14	60,87	9	42,86
Gesamt	23	100,00	21	100,00*

**Prozentwerte sind auf zwei Dezimalstellen gerundet, daher kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100,00% abweichen*
Abkürzungen: HNSCC = head and neck squamous cell cancer; pRCT = primäre Radiochemotherapie

3.7. Tracheostoma

Weiterhin wurde die Notwendigkeit einer Tracheostoma-Anlage als sekundärer Endpunkt im Gesamtkollektiv untersucht.
Einige Patienten lehnten aufgrund der Notwendigkeit einer Tracheotomie eine kurative operative Tumorresektion ab und entschieden sich stattdessen für eine primäre Radiochemotherapie als organerhaltende Therapie.
Allerdings zeigt sich, dass insgesamt 71 der 216 Patienten (ca. 32,9%) dennoch ein Tracheostoma erhielten. Hierbei handelte es sich in ca. drei Viertel der Fälle (ca. 78,9%) um ein permanentes Tracheostoma, welches z.T. bereits als permanentes Tracheostoma angelegt wurde oder bis zum Tod des Patienten verblieb.

Der Zeitpunkt der Tracheotomie zeigt folgende Verteilung:

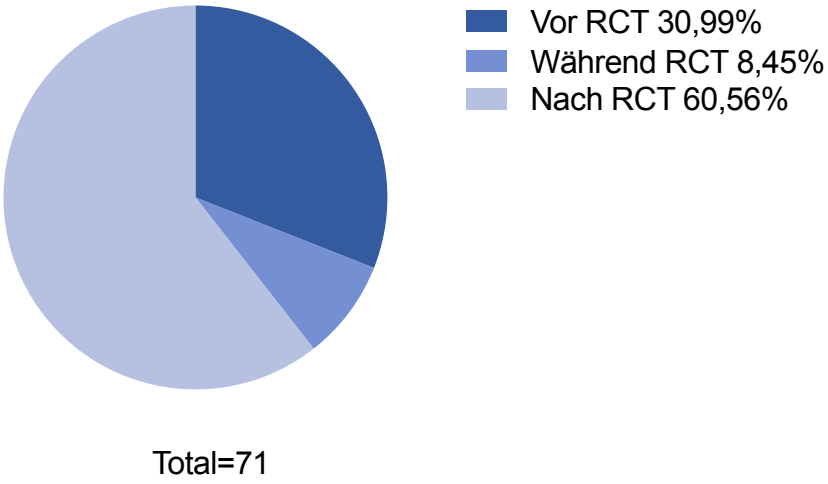


Abbildung 19: Zeitpunkt der Tracheotomie in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie (RCT), prozentualer Anteil

Es zeigt sich deutlich, dass der Großteil der Tracheostomata nach der primären Radiochemotherapie angelegt wurde. Dies erfolgte zumeist aufgrund eines Tumorresiduums oder -rezidivs z.B. im Rahmen von Salvage-Operationen. Bei 6 Patienten erfolgte die Anlage eines Tracheostomas noch während der primären Radiochemotherapie aufgrund einer strahlentherapieinduzierten Schwellung mit konsekutiver Dyspnoe. Zur Prävention dieser Komplikation und bei z.T. prätherapeutisch bereits ausgeprägter Dyspnoe und Affektion durch die Tumorerkrankung wurde bei 22 Patienten bereits vor Beginn der initialen Therapie ein Tracheostoma angelegt.

Explorativ wurde weiter untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Tracheotomie in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie und der Permanenz des Tracheostomas besteht. Unter den Tracheostoma-Patienten lag der Anteil an permanenten Tracheostomata bei ca. 68,2% der Tracheostomata, die vor der primären Radiochemotherapie angelegt wurden, bei 100,0% während der Therapie und bei ca. 81,4% der Tracheotomien nach der primären Radiochemotherapie. Im exakten Test nach Fisher-Freeman-Halton zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Tracheotomie und der Permanenz des Tracheostomas bei p=0,28.

Tabelle 65: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Tracheotomie und Permanenz des Tracheostomas bei Patienten mit Tracheotomie, absolute Häufigkeit

Zeitpunkt der Tracheotomie	**Permanent Häufigkeit n**	**Temporär Häufigkeit n**	Gesamt n
Vor pRCT	15	7	22
Während pRCT	6	0	6
Nach pRCT	35	8	43
Gesamt	56	15	71

Abkürzungen: pRCT = primäre Radiochemotherapie

Weiter wurde untersucht, ob die Häufigkeit einer Tracheotomie mit der Primärtumorlokalisation assoziiert war. Deskriptiv zeigte sich die höchste Tracheotomierate in dem Patientenkollektiv bei Hypopharynxkarzinomen mit ca. 42,9% der Patienten, gefolgt von Larynxkarzinomen mit ca. 38,1% der Patienten. Bei Oropharynxkarzinomen lag die Tracheotomierate bei ca. 25,2%. Bei Mundhöhlenkarzinomen sowie Mehretagenkarzinomen lag die Tracheotomierate bei jeweils ca. 33,3% der Patienten. Für diese beiden Tumorlokalisationen zeigten sich jedoch niedrige Zellhäufigkeiten. In der explorativen Analyse ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärtumorlokalisation und der Durchführung einer Tracheotomie (Chi-Quadrat-Test: $x^2(4)=5,77$; p=0,217).

Tabelle 66: Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv, absolute Häufigkeit

Lokalisation Primärtumor	**Tracheotomie Häufigkeit n**	**Keine Tracheotomie Häufigkeit n**	Gesamt n
Mundhöhle	3	6	9
Oropharynx	26	77	103
Hypopharynx	24	32	56
Larynx	16	26	42
Mehretagenkarzinom	2	4	6
Gesamt	71	145	216

Neben der Primärtumorlokalisation wurde auch ein möglicher Zusammenhang der lokalen Tumorausdehnung mit der Durchführung einer Tracheotomie untersucht. In der Analyse der einzelnen cT-Kategorien zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test: $x^2(4)=7,07$; p=0,132).

Tabelle 67: Zusammenhang zwischen cT-Kategorie und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv, absolute Häufigkeit

cT-Kategorie	**Tracheotomie Häufigkeit n**	**Keine Tracheotomie Häufigkeit n**	Gesamt n
cT1	2	3	5
cT2	7	36	43
cT3	18	35	53
cT4a	33	52	85
cT4b	11	19	30
Gesamt	71	145	216

Abkürzungen: cT = klinische Tumorkategorie

Nach Dichotomisierung in lokal begrenzte (cT1-2) und lokal fortgeschrittene (cT3-4b) Primärtumore zeigte sich, dass bei ca. 18,8% der Patienten mit einem lokal begrenzten Tumorprimarius eine Tracheotomie erfolgte. Im Vergleich hierzu lag die Tracheotomierate bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorprimarius (cT3-4b) bei ca. 36,9%. Dieser Unterschied zeigte sich im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant (x^2(1)=5,58; p=0,018). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumorprimarius hatten eine etwa 2,5-fach höhere Odds für eine Tracheotomie als Patienten mit einem kleineren Primärtumor (OR 2,53; 95%-KI 1,15-5,58).

Abschließend wurde untersucht, ob die Anlage eines Tracheostomas mit dem Tumorstadium assoziiert war. Die höchsten Tracheotomieraten zeigten sich hierbei in den Tumorstadien IVa und IVb. Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich bei einem p-Wert von p=0,269 jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Auch nach der Dichotomisierung in frühe Tumorstadien (Stadium I-II) sowie fortgeschrittene Tumorstadien (Stadium III-IVb) ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Durchführung einer Tracheotomie (x^2(1)=2,88; p=0,090). Deskriptiv zeigte sich die Tracheotomierate in den Stadien I-II mit ca. 18,5% jedoch deutlich niedriger als die Tracheotomierate in den fortgeschrittenen Tumorstadien mit ca. 34,9%.

Tabelle 68: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv, absolute Häufigkeit

Tumorstadium	**Tracheotomie Häufigkeit n**	**Keine Tracheotomie Häufigkeit n**	Gesamt n
I	1	4	5
II	4	18	22
III	8	25	33
IVa	40	71	111
IVb	18	27	45
Gesamt	71	145	216

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Stellenwerts posttherapeutischer Biopsien bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) nach primärer Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Tumornachsorge mittels alleiniger Bildgebung.

In die Untersuchung wurden insgesamt 216 Patienten eingeschlossen, davon 96 Patienten in die Kohorte der alleinigen Bildgebung und 120 Patienten in die Kohorte mit zusätzlicher posttherapeutischer Biopsie.

Zur Beurteilung des Stellenwerts der posttherapeutischen Biopsie in der onkologischen Nachsorge wurde die Übereinstimmung zwischen dem histopathologischen und dem bildmorphologischen Therapieansprechen als auch das Auftreten von Residualtumoren, Tumorrezidiven und Zweitkarzinomen analysiert. Ergänzend wurden das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der beiden Patientenkohorten untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, den diagnostischen und klinischen Nutzen posttherapeutischer Biopsien im Rahmen der bisherigen bildgebenden Nachsorge einzuordnen.

4.1. Übereinstimmung von Histologie und Bildgebung

Die Übereinstimmung zwischen histologischem und bildmorphologischem Therapieansprechen ist mit einem Cohen-Kappa von 0,283 in dieser Untersuchung insgesamt als gering anzusehen. Dennoch zeigte sich bei einem p-Wert von 0,002

im Chi-Quadrat-Test und einem p-Wert von 0,006 im exakten Test nach Fisher bei niedrigen Zellhäufigkeiten eine statistisch signifikante Übereinstimmung der Befunde zwischen Histologie und Bildgebung. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die posttherapeutische Bildgebung im Vergleich zur Biopsie als Referenzstandard zwar eine hohe Spezifität (ca. 87,9%) und einen hohen negativen prädiktiven Wert (ca. 93,1%) aufweist, histologisch nachgewiesene Residualtumore jedoch nur eingeschränkt erkannt werden. In der Studie wurden mehr als die Hälfte der histologisch nachgewiesenen Residualtumore bildmorphologisch nicht als suspekt eingestuft. Hieraus ergibt sich ein relevanter diagnostischer Mehrwert der Biopsie. Dieser liegt insbesondere in der histologischen Absicherung unklarer oder potenziell diskordanter Befunde und kann helfen, falsch-negative radiologische Befunde zu erfassen und dadurch die diagnostische Genauigkeit in der posttherapeutischen Tumornachsorge zu verbessern. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten von Engert et al., die ebenfalls auf eine begrenzte Sensitivität der posttherapeutischen Bildgebung für den Nachweis von lokalen Residualtumoren hinweisen. Die Studie untersuchte ebenfalls den Stellenwert einer routinemäßigen Kontrollendoskopie mit Biopsie drei Monate nach Abschluss der Therapie eines Kopf-Hals-Karzinoms. Hierbei zeigte sich bei 14 Patienten histologisch ein Residualtumor. In sieben dieser Fälle zeigte die Bildgebung jedoch einen unauffälligen Befund [20].

Wird bereits eine partial response als radiologischer Hinweis auf einen Residualtumor gewertet, so steigt die Sensitivität der Bildgebung auf 100%. Allerdings entsteht dadurch eine deutlich verminderte Spezifität (ca. 25,2%). Die posttherapeutische Bildgebung erfasst in diesem Fall zwar alle histologisch positiven Fälle, klassifiziert jedoch gleichzeitig einen großen Anteil histologisch negativer Fälle falsch-positiv als tumorsuspekt. Eine bildmorphologische partial response sollte daher nicht als Beweis für das Vorliegen eines Residualtumors verwendet werden. Insbesondere in diesen Fällen kann eine Biopsie einen diagnostischen Mehrwert liefern und ermöglicht eine Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe und einer rein bildmorphologischen unvollständigen Remission. Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung zeigte auch die Studie von Gouw et al., dass posttherapeutische Bildgebungen insbesondere durch einen hohen negativen prädiktiven Wert gekennzeichnet sind. In der Studie wurde an 234 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom nach Radio-(Chemo-)Therapie der

Stellenwert einer klinischen Nachsorgeuntersuchung in Kombination mit einer MRT-Bildgebung zur Detektion von Residualtumoren untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei partieller MRT-Response in 11% der Fälle eine Residualerkrankung vorlag. Weiterhin wurde insbesondere in diesen unklaren bzw. suspekten Situationen auf die Notwendigkeit einer histologischen Sicherung mittels Biopsie hingewiesen [24]. Die Untersuchung der bildmorphologischen Residualtumorlokalisation ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem histologischen Tumornachweis, zeigte jedoch deskriptiv eine Häufung ausgedehnterer Tumorbefallsmuster bei Patienten mit histologischem Tumornachweis in der Kontrollbiopsie. Dies deutet darauf hin, dass eine Biopsie insbesondere bei Patienten mit bildmorphologisch nicht lokal begrenzten Residualtumoren einen zusätzlichen diagnostischen Mehrwert bieten kann, indem beispielsweise die tatsächliche Tumorvitalität bestimmt werden kann.

4.2. Bedeutung der posttherapeutischen Biopsie für den Nachweis von Residualtumor und Rezidiv

Die getrennte Betrachtung der Residualtumore stellt einen wichtigen methodischen Aspekt der Untersuchung des Stellenwerts posttherapeutischer Biopsien dar, da ein Tumorresiduum nicht mit einem späteren Rezidiv gleichgesetzt werden kann. In der deskriptiven Auswertung zeigte sich in der Kohorte der alleinigen posttherapeutischen Bildgebung eine numerisch höhere Rate an Residualtumoren (ca. 21,9%) als in der Kohorte mit zusätzlicher Biopsie (ca. 15,8%). Dieser Unterschied zeigte jedoch in der univariaten Analyse keine statistische Signifikanz. Da sich die beiden Kohorten jedoch in einzelnen klinisch relevanten Ausgangsparametern unterschieden, erfolgte ergänzend eine adjustierte multivariable Analyse. Hierbei wurden das Tumorstadium nach UICC, der Alkoholkonsum sowie die Tumorlokalisation berücksichtigt. Der Zeitpunkt der posttherapeutischen Bildgebung unterschied sich zwar in beiden Gruppen signifikant, wurde jedoch bewusst nicht in das primäre Adjustierungsmodell aufgenommen, da diese Variable nicht als klassischer Confounder, sondern eher als untersuchungsbezogener Faktor einzuordnen ist, der mit der jeweiligen Nachsorgestrategie verknüpft ist. Eine Adjustierung hätte daher den eigentlichen Effekt der diagnostischen Vorgehensweise mittels zusätzlicher Biopsie maskieren

können. Die erste multivariable Analyse erwies sich als instabil. Ursache hierfür waren a.e. kleine Zellbesetzungen in den einzelnen Untergruppen der Variablen mit daraus resultierenden numerischen Problemen und einer fehlenden Konvergenz bei insgesamt niedriger Ereigniszahl. Nach der Zusammenfassung der Variablen in klinisch sinnvolle Gruppen konnte jedoch ein stabiles, konvergentes Modell berechnet werden. In diesem vereinfachten Modell zeigte sich jedoch weiterhin kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten eines Residualtumors. Auch die weiteren Variablen (Tumorstadium, Alkoholkonsum und Tumorlokalisation) waren im Gesamtmodell nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten eines Residualtumors assoziiert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass sich zwischen der Bildgebungs- und der Biopsiekohorte kein eindeutiger unabhängiger Unterschied in Bezug auf das Vorliegen eines Residualtumors nachweisen lässt. Die numerischen Unterschiede könnten zufällig entstanden sein, aber auch durch die begrenzte Stichprobengröße oder weitere Einflussgrößen, welche in diesem Modell nicht erfasst wurden, erklärt werden. Zu berücksichtigen ist zudem, dass der Nachweis eines Residualtumors bei Kopf-Hals-Karzinomen insbesondere nach vorangegangener Radiochemotherapie diagnostisch anspruchsvoll ist. Posttherapeutische Veränderungen wie Narbenbildungen oder Ödeme können die Unterscheidung zwischen residuellen Tumormanifestationen und therapieassoziierten Veränderungen erschweren. Eine weitere Limitation ergibt sich aus der begrenzten Zahl an Residualtumoren. Trotz einem Gesamtpatientenkollektiv von über 200 Patienten ist die Zahl an Residualtumoren mit kumulativ 40 Ereignissen insgesamt relativ gering für eine komplexe multivariable Modellierung. Dies erforderte die Zusammenfassung der Variablen (Kovariaten) und schränkt die adjustierte Analyse ein. Daher sollte die fehlende statistische Signifikanz nicht als fehlende klinische Relevanz interpretiert werden. Zusammenfassend zeigt die Analyse auf das Vorliegen eines Residualtumors in den beiden Nachsorgekohorten, dass sich weder in der univariaten noch in der adjustierten Betrachtung ein signifikanter Unterschied nachweisen ließ. Die Ergebnisse sprechen damit gegen einen eindeutigen unabhängigen Einfluss der Kohortenzugehörigkeit auf das Vorliegen eines Residualtumors. Sie verdeutlichen jedoch die diagnostische und auch methodische Komplexität sowie die Notwendigkeit der differenzierten Bewertung von möglichen Residualtumoren im klinischen Setting.

Die Analyse des Rezidivendpunktes erfolgte bewusst getrennt vom Residualtumor, um das tatsächliche erneute Auftreten der Tumorerkrankung im Verlauf adäquat zu erfassen und nicht mit einem fortbestehenden Tumorleiden zu vermischen. In der unadjustierten Analyse zeigte sich in der Biopsiekohorte (ca. 41,6%) zunächst eine numerisch höhere Rezidivrate als in der Bildgebungskohorte (ca. 32,0%). Dieser Unterschied erreichte in der weiteren Analyse jedoch keine statistische Signifikanz. Damit ergab sich kein gesicherter Anhalt dafür, dass die zusätzliche bioptische Sicherung mit einer veränderten Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Zur Berücksichtigung von Unterschieden relevanter klinischer Ausgangsmerkmale erfolgte ergänzend eine adjustierte Analyse. In diese wurden ausschließlich Patienten ohne Residualtumor eingeschlossen. Auch bei der weiteren multivariablen Analyse des Auftretens eines Rezidivtumors wurde bewusst auf den Einbezug der Zeit bis zur ersten posttherapeutischen Bildgebung verzichtet. Das multivariable Regressionsmodell zeigte sich insgesamt signifikant, erklärte jedoch nur einen kleinen Anteil der Varianz hinsichtlich des Endpunktes eines Rezidivs. Dies spricht dafür, dass die im Modell berücksichtigten Kovariaten mit dem Rezidivrisiko assoziiert sind, vermutlich jedoch noch weitere Einflussgrößen von Bedeutung sind. In der adjustierten Analyse zeigte sich kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem Auftreten eines Rezidivs. Dies deutet darauf hin, dass der numerische Unterschied zwischen den Gruppen zumindest teilweise durch Unterschiede in den Ausgangscharakteristika erklärt werden kann. Im Modell erwies sich das gruppierte Tumorstadium als signifikante unabhängige Einflussgröße für das Auftreten eines Rezidivs. Patienten mit einem niedrigen Tumorstadium (Stadium I-II nach UICC) hatten eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv als Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (III-IVb nach UICC). Eine aktuelle Studie von Engert et al. berichtet für Patienten nach primärer Radiochemotherapie bzw. Radioimmuntherapie eine Rezidivrate von 42,5% innerhalb von 24 Monaten. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine Abhängigkeit der Rezidivwahrscheinlichkeit von der lokalen Ausdehnung des Primarius und damit des Tumorstadiums. Während Patienten in frühen klinischen Stadien mit einem kleineren Primärtumor (T1/T2) innerhalb von 24 Monaten eine Tumorrezidivrate von 30,2% aufwiesen, lag diese bei fortgeschrittenen Stadien (T3/T4) bei 41,8% [20]. Dieses Ergebnis ist klinisch ebenfalls plausibel und passt zu der allgemeinen onkologischen Erwartung, dass

fortgeschrittene Primärtumoren ein höheres Rezidivrisiko aufweisen. Die initiale Tumorausdehnung scheint somit für das spätere Rezidivrisiko von größerer Bedeutung zu sein als die Durchführung einer standardisierten posttherapeutischen Biopsie im Rahmen der Tumornachsorge. Zu beachten ist allerdings, dass nicht alle Patienten in die Analyse eingeschlossen werden konnten, da für die Variable des Alkoholkonsums z.T. fehlende Werte vorlagen. Weiter deutet auch das niedrige Nagelkerke-R^2 darauf hin, dass ein großer Teil der Varianz des Endpunktes durch Faktoren beeinflusst wird, welche in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass sich zwischen der Bildgebungs- und der Biopsiekohorte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Rezidivauftretens nachweisen lässt, das Tumorstadium jedoch ein relevanter unabhängiger Einflussfaktor auf die Rezidivrate ist. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei der Analyse zunächst nur der binäre Endpunkt eines Rezidivs erfasst wird, nicht jedoch der Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs. Der Zeitpunkt des Rezidivauftretens scheint jedoch für die Gesamtprognose von Bedeutung zu sein. Matsuo et al. analysierten 500 Patienten mit einem HNSCC, von denen 234 ein Rezidiv entwickelten. Ein frühes Rezidiv innerhalb von sechs Monaten erwies sich in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Überleben [42]. Daher erfolgte ergänzend eine Bestimmung des medianen Zeitpunktes des Auftretens des ersten Tumorrezidivs. Deskriptiv zeigte sich eine längere mediane Zeit bis zum Rezidiv in der Bildgebungskohorte mit ca. 19 Monaten im Vergleich zu der Biopsiekohorte mit ca. 12,3 Monaten. Dieser Unterschied erreichte jedoch im explorativen Vergleich keine statistische Signifikanz. Haring et al. zeigten in einer aktuellen retrospektiven Studie, dass 50,6% aller Rezidive innerhalb der ersten sechs Monate und 88,6% innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftraten. Dabei war ein krankheitsfreies Intervall von max. sechs Monaten mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Hierzu wurden die Daten von 447 Patienten mit einem rezidivierenden bzw. metastasierten HNSCC analysiert [27]. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Koivunen betont ebenfalls, dass die meisten Rezidive von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region innerhalb der ersten zwei Jahre nach Abschluss der primären Therapie auftreten. Zudem wird hervorgehoben, dass insbesondere asymptomatische Rezidive frühzeitig durch regelmäßige Bildgebungen detektiert werden können [33].

Hinsichtlich der Lokalisation der Rezidive zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungskohorten. Sowohl die Anteile lokoregionärer als auch fernmetastatischer und kombinierter Rezidive waren in beiden Kohorten nahezu identisch verteilt mit einem Auftreten von einem lokoregionären Rezidiv in mehr als der Hälfte der Rezidivfälle, gefolgt von Fernmetasen bei ca. einem Viertel der Rezidivpatienten. Eine multivariable Adjustierung wurde nicht durchgeführt bei insgesamt begrenzter Ereigniszahl und kleinen Zellbesetzungen in mehreren Unterkategorien. Zudem zeigte sich in der univariaten Analyse kein Hinweis auf einen relevanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivtumorlokalisation zwischen den beiden Kohorten. Die Analyse der Rezidivlokalisationen erfolgte daher nur deskriptiv und univariat.

4.3. Bedeutung der posttherapeutischen Biopsie für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben

Zur weiteren Untersuchung des Stellenwertes der posttherapeutischen Biopsie erfolgte eine Analyse des rezidivfreien Überlebens. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Zwar war die geschätzte mittlere rezidivfreie Überlebenszeit in der Bildgebungskohorte numerisch länger (vgl. ca. 8,2 Jahre in Kohorte 1 vs. ca. 5,6 Jahre in Kohorte 2), dieser Unterschied ließ sich jedoch im Zeit-bis-Ereignis-Vergleich nicht signifikant absichern. Auch bei Betrachtung des geschätzten 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebens zeigte sich eine höhere geschätzte 5-Jahres-Rezidivrate in der Biopsiekohorte mit ca. 47,3% im Vergleich zu der Bildgebungskohorte mit ca. 39,7%. Da der Log-Rank-Test jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven ergab, ist dieser Unterschied deskriptiv zu interpretieren. Zudem handelt es sich bei den 5-Jahres-Werten um Kaplan-Meier-Schätzungen, die auf dem zuletzt verfügbaren Überlebensschätzer vor 1825 Tagen basieren. Chan et al. berichteten in ihrer Studie, welche bereits 2002 publiziert wurde, von einem rezidivfreien Überleben von 60% nach zwei Jahren und 52% nach fünf Jahren [11]. Diese Daten sind vor dem Hintergrund der älteren Therapie- und Diagnostikstandards nur eingeschränkt mit heutigen Kollektiven vergleichbar, zeigen dennoch vergleichbare Werte bei einem

5-Jahre-RFS von ca. 60,3% in der Bildgebungskohorte und ca. 52,7% in der Biopsiekohorte.
Weiter erfolgte im Rahmen unserer Studie eine adjustierte Zeit-bis-Ereignis-Analyse. Das Gesamtmodell war insgesamt signifikant, sodass das Modell das rezidivfreie Überleben insgesamt signifikant besser erklärt, als ein Modell ohne Kovariaten. Auch in der adjustierten Zeit-bis-Ereignis-Analyse zeigte sich kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem rezidivfreien Überleben. Damit bestätigt die Cox-Regressionsanalyse die Ergebnisse der unadjustierten Kaplan-Meier-Analyse sowie die Ergebnisse der zuvor durchgeführten unadjustierten und adjustierten Untersuchungen der Rezidivrate, in denen ebenfalls kein unabhängiger statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten nachweisbar war. Dagegen erwies sich auch hier das Tumorstadium als signifikanter unabhängiger Einflussfaktor. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium wiesen ein 4,4-fach erhöhtes Rezidivrisiko auf im Vergleich zu Patienten mit einem begrenzten Stadium (Stadium I-II nach UICC). Weder der Alkoholkonsum noch die Tumorlokalisation zeigten in der Cox-Regression einen signifikanten unabhängigen Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben. Diese Ergebnisse sind jedoch auch im Kontext der begrenzten Fallzahlen sowie der notwendigen Gruppierung der Kovariaten zu interpretieren.

Bei der Anzahl der Todesfälle zeigte sich numerisch eine gering höhere Sterberate in der Bildgebungskohorte. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich jedoch kein Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen der Bildgebungs- und der Biopsiekohorte. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit lag in der Bildgebungskohorte mit ca. 7,8 Jahren höher als in der Biopsiekohorte mit ca. 6,5 Jahren, allerdings ließ sich dieser Unterschied im Log-Rank-Test nicht bestätigen. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigten insgesamt keinen Hinweis auf eine relevante Trennung der Überlebensverläufe der beiden Gruppen. Die Ergebnisse sprechen somit dagegen, dass die zusätzliche posttherapeutische Biopsie mit einem nachweisbaren Unterschied im Gesamtüberleben assoziiert war. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass das Gesamtüberleben von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird, die über die Nachsorgestrategie hinausgehen, insbesondere von der Tumorbiologie und dem Tumorstadium aber auch Komorbiditäten und weiteren

Therapien. Eine Limitation der Gesamtüberlebensanalyse besteht zudem darin, dass für insgesamt 16 dokumentiere Todesfälle kein exaktes Todesdatum vorlag. Diese Fälle konnten daher nicht in die Zeit-bis-Ereignis-Analyse eingeschlossen werden, wodurch die Zahl der auswertbaren Ereignisse reduziert wurde. Da die fehlenden Todeszeitpunkte mit jeweils acht Fällen gleichmäßig auf die beiden Kohorten verteilt war, erscheint eine systematische Verzerrung zwischen den beiden Gruppen zwar wenig wahrscheinlich, kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Auch in der adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich kein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Kohortenzugehörigkeit und dem Sterberisiko. Damit bestätigt die Cox-Regressionsanalyse die Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier-Analyse. Ein Überlebensvorteil durch eine zusätzliche Biopsie im Rahmen der onkologischen Nachsorge ließ sich somit nicht belegen. Dagegen erwiesen sich das Tumorstadium sowie der Alkoholkonsum als unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC III-IVb) wiesen ein deutlich erhöhtes Sterberisiko auf. Bereits in älteren klinischen Kollektiven zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des Gesamtüberlebens vom Erkrankungsstadium. Chan et al. berichteten 2002 5-Jahresüberlebensraten von 83% für Patienten in Stadium I, 71% für Stadium II, 59% für Stadium III und lediglich 38% für Stadium IV [11]. Routila et al. zeigten zudem, dass die Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom maßgeblich vom T-Stadium des Primarius abhängig ist [49]. In unserer Untersuchung zeigte sich auch für Patienten mit einem relevanten Alkoholkonsum im Sinne eines täglichen Konsums bzw. eines Alkoholabusus in der Vorgeschichte ein signifikanter Zusammenhang mit einem schlechteren Gesamtüberleben. Dies kann jedoch auch Ausdruck anderer Alkohol-assoziierter Komorbiditäten sein. Die Tumorlokalisation zeigte im multivariablen Modell keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben. Tiwana et al. postulierten 2014 jedoch eine Abhängigkeit der Gesamtüberlebensrate von der Tumorlokalisation mit einer besonders schlechten Überlebensrate für Karzinome des Hypopharynx [59]. Bei der Interpretation der adjustierten Analyse ist zu berücksichtigen, dass 23 Fälle aufgrund fehlender Werte nicht in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelte es sich

insbesondere um Patienten mit fehlenden Daten bezüglich des Alkoholkonsums sowie fehlenden Todeszeitpunkten.

Insgesamt stützen die Ergebnisse damit die Einschätzung, dass das Gesamtüberleben vorwiegend durch patienten- und tumorbezogene Faktoren beeinflusst wird, während sich für die Durchführung einer Kontrollbiopsie nach Abschluss der primären Tumortherapie kein unabhängiger Effekt nachweisen ließ.

Dies wurde zusätzlich durch die geschätzten 5-Jahres-Überlebensraten bestätigt, bei denen sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Patientenkohorten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von jeweils ca. 64% nachweisen ließ. Im Vergleich hierzu liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit einer aktuellen deutschen Real-World-Analyse bei lokal fortgeschrittenen HNSCC bei 48,5% [29].

Der Anteil indextumorbedingter Todesfälle war in der Biopsiekohorte deskriptiv höher als in der Bildgebungskohorte. Jedoch konnte auch hier mittels Fisher-Exact-Test kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Damit ergab sich kein belastbarer Hinweis darauf, dass sich die dokumentierten Todesursachen zwischen den beiden Kohorten im Hinblick auf indextumorbedingte Todesfälle unterscheidet. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und des Anteils fehlender Angaben zur Todesursache ist diese Analyse jedoch vorwiegend deskriptiv zu werten.

4.4. Auftreten von Zweitkarzinomen im Kontext der untersuchten Nachsorgestrategien

Patientenbezogen trat in der Kohorte mit alleiniger Bildgebung im Nachbeobachtungszeitraum bei vier von 96 Patienten (ca. 4,2%) mindestens ein weiteres Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich auf, während in der Kohorte mit zusätzlicher Biopsie bei zwei Patienten (ca. 1,7%) ein Zweitkarzinom nachgewiesen wurde. Der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen zeigte sich im zweiseitigen Fisher-Exact-Test statistisch nicht signifikant (p=0,410). Die Odds Ratio lag bei 2,57 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,46 bis 14,31. Dies deutet auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Nachweis eines Zweitkarzinoms in der Bildgebungs-Kohorte hin. Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt aufgrund der niedrigen Anzahl an Ereignissen in dem Gesamtpatientenkollektiv sowie dem sehr breiten Konfidenzintervall. Weiterhin

schließt das Konfidenzintervall den Wert 1 ein. Daher sollte die Odds Ratio nur ergänzend interpretiert werden. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass in der Kohorte der alleinigen Bildgebung häufiger Patienten mit einem Zweitkarzinom diagnostiziert wurden, als in der Kohorte der zusätzlichen Biopsie. Auch in der Literatur zeigt sich, dass bei Patienten mit einem HNSCC häufig Zweitkarzinome im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Bertolini et al. beschrieben in einem Kollektiv von 1177 Patienten, dass 18,9% der Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren ein Zweitkarzinom entwickelten. Mit 31,5% der Zweitkarzinome entsprach der Kopf-Hals-Bereich der häufigsten Zweittumorlokalisation, dicht gefolgt von Tumoren der Lunge. Ein Primarius im Bereich der Mundhöhle sowie des Oropharynx war hierbei mit einer höheren Rate an Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich assoziiert [6].

Für das Auftreten eines Zweitkarzinoms ist insbesondere die Nachbeobachtungsdauer relevant, da bei Patienten mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer auch mehr Gelegenheit besteht, ein Zweitkarzinom zu entwickeln bzw. dass dieses entdeckt wird. Die Analyse der Nachbeobachtungszeit zeigte, dass beide Kohorten über eine vergleichbare Dauer nachbeobachtet wurden. Zwar war die mediane Nachbeobachtungszeit in der Kohorte der alleinigen posttherapeutischen Bildgebung mit ca. 32,7 Monaten etwas länger als in der Biopsiekohorte mit ca. 30,5 Monaten, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Dies spricht gegen einen relevanten systematischen Unterschied in der Nachbeobachtungsdauer zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Streuung mit rechtsschiefer Verteilung ist angesichts des breiten Einschlusszeitraums der Patienten von 2010-2020 plausibel. Somit ist keine relevante Verzerrung des Auftretens eines Zweitkarzinoms aufgrund der Follow-Up-Zeit anzunehmen. Weiter ermöglicht eine zeitabhängige Analyse unterschiedliche Beobachtungszeiträume für das Auftreten eines Zweitkarzinoms zu berücksichtigen. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte jedoch lediglich die Erfassung, ob ein Zweitkarzinom im Rahmen der Nachbeobachtung diagnostiziert wurde oder nicht, ohne Angabe des Datums der Diagnose eines Zweitkarzinoms.

Zur Beurteilung möglicher Confounder wurden die beiden Kohorten hinsichtlich klinischer und demographischer Charakteristika verglichen. Hierbei hatten sich insbesondere Unterschiede bezüglich des Alkoholkonsums, dem Tumorstadium, dem Ort sowie dem Zeitpunkt der posttherapeutischen Bildgebung ergeben. Vor allem der Alkoholkonsum ist ein wichtiger Faktor für das mögliche Auftreten von

Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Aufgrund der sehr geringen Zahl an Zweitkarzinomen in dieser Untersuchung war eine belastbare multivariable Adjustierung jedoch nicht sinnvoll durchführbar, sodass ein Confounding nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt unterstreicht die Detektion von Zweitkarzinomen jedoch die Relevanz standardisierter posttherapeutischer Nachsorgekonzepte. Dittmann et al. zeigten in einer aktuellen retrospektiven Kohorte von 532 HNSCC-Patienten, dass eine intensive und strukturierte Nachsorge zu einer häufigeren Detektion von Zweitkarzinomen führte [18].

4.5. Tracheotomie als sekundärer klinischer Endpunkt

Der sekundäre klinische Endpunkt der Tracheotomie erwies sich in dem untersuchten Patientenkollektiv als klinisch relevant mit einer Tracheotomierate von ca. 33% über den gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf. Darüber hinaus konnte nicht nur die Durchführung bzw. Notwendigkeit einer Tracheotomie, sondern auch deren zeitliche Einordnung in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie sowie die Permanenz des Tracheostomas beschrieben werden. Hierbei zeigt sich, dass ein großer Teil der erfolgten Tracheotomien bei HNSCC-Patienten mit primär organerhaltender Therapie permanent war. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieses Endpunkts, da ein permanentes Tracheostoma mit erheblichen funktionellen Einschränkungen, einer verminderten Lebensqualität und einem erhöhten Bedarf an langfristiger medizinischer Betreuung einhergehen kann.
Die Ergebnisse der weiteren explorativen Analysen legen nahe, dass die Durchführung einer Tracheotomie vor allem mit dem Ausmaß der lokalen Tumorausdehnung assoziiert ist. Während für die Tumorlokalisation und das Tumorstadium keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten, zeigte sich für die Größe des Tumorprimarius als dichotomisierte cT-Kategorie ein signifikanter Zusammenhang. Patienten mit lokal fortgeschritteneren Karzinomen (cT3-4b) erhielten häufiger eine Tracheotomie als Patienten mit kleineren Primärtumoren (cT1-2). Dieses Ergebnis ist klinisch plausibel, da eine größere lokale Tumorlast im Kopf-Hals-Bereich mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Atemwegsgefährdung und funktionelle Einschränkungen einhergeht, sodass konsekutiv eine Atemwegssicherung mittels Tracheostoma benötigt wird. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den

Ergebnissen von Batchelor und Flukes. In ihrem Kollektiv von 166 Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen unter primärer Radio-(Chemo-)Therapie mit dem Ziel des Organerhaltes, benötigten 18,7% der Patienten eine Tracheotomie. Als signifikanter Einflussfaktor auf die Wahrscheinlichkeit einer Tracheostomaanlage zeigte sich in dieser Studie insbesondere eine fortgeschrittene Tumorklassifikation [5]. Auch wenn sich die Patientenkollektive nur eingeschränkt vergleichen lassen, stützt diese Arbeit die Annahme, dass die Tracheotomie als Ausdruck einer fortgeschrittenen lokalen Erkrankung bei Kopf-Hals-Karzinomen verstanden werden kann.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass sich für den Zeitpunkt der Tracheotomie in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Permanenz des Tracheostomas zeigte. Permanente Tracheotomien waren zwar vor, während und nach der primären Therapie häufig, jedoch waren die Fallzahlen in den jeweiligen Kategorien begrenzt, sodass durch diese Untersuchung lediglich Hypothesen generiert werden können. Dennoch erscheint die differenzierte Betrachtung des Zeitpunktes der Tracheotomie sowie deren Dauerhaftigkeit klinisch sinnvoll, da sie Rückschlüsse über die Krankheitslast sowie das funktionelle Langzeitoutcome erlaubt.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, die Tracheotomie als relevanten sekundären klinischen Endpunkt in der Nachsorge und Verlaufsbeurteilung von HNSCC-Patienten nach primärer Radiochemotherapie zu berücksichtigen.

4.6. Stärken und Limitationen der Arbeit

Zu den wesentlichen Stärken der vorliegenden Arbeit zählt zunächst die hohe klinische Relevanz der untersuchten Fragestellung. Die Tumornachsorge nach primärer Radiochemotherapie bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) ist im klinischen Alltag von großer Bedeutung, allerdings finden sich in der Literatur nur wenige Untersuchungen, die sich diesem Thema widmen. Insbesondere der Stellenwert von posttherapeutischen Biopsien wurde bislang kaum systematisch untersucht und findet bislang keinen Einzug in die entsprechenden Leitlinien.

Ein weiterer Vorteil der Untersuchung liegt im Vergleich zweier realer Nachsorgestrategien, der alleinigen bildgebenden Nachsorge und der Nachsorge mit zusätzlicher posttherapeutischer Biopsie, wie sie am Universitätsklinikum Ulm praktiziert wird. Dadurch konnte die Fragestellung unter alltagsnahen Bedingungen untersucht werden.
Zudem wurden in die Analyse sowohl histopathologische als auch bildmorphologische Befunde einbezogen, sodass eine differenzierte Beurteilung der Übereinstimmung bzw. möglichen Diskrepanz zwischen beiden Verfahren möglich war.
Als weitere Stärke ist hervorzuheben, dass mehrere klinisch relevante Endpunkte untersucht wurden, darunter das Auftreten von Residualtumoren, Rezidiven und Zweitkarzinomen sowie die Erfassung des Gesamtüberlebens und der Notwendigkeit einer Tracheotomie. Dies erlaubt eine breitere Einordnung des Stellenwertes posttherapeutischer Biopsien. Zusätzlich wurden bei ausgewählten Analysen potenzielle Confounder berücksichtigt, wodurch eine differenziertere Interpretation der beobachteten Kohortenunterschiede möglich war, während gleichzeitig ein heterogenes Patientenkollektiv abgebildet wurde.

Den genannten Stärken stehen mehrere Schwächen bzw. Limitationen gegenüber, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Zunächst handelt es sich bei der Arbeit um eine retrospektive bzw. ambispektive Untersuchung, sodass die Aussagekraft bereits durch die dokumentierten klinischen Daten begrenzt ist. Hieraus ergeben sich Einschränkungen hinsichtlich der Vollständigkeit, Standardisierung und Genauigkeit einzelner Daten.
Darüber hinaus erfolgte keine randomisierte Zuweisung der Patienten zu den beiden Nachsorgestrategien. Die Empfehlung zur intensivierten Tumornachsorge mittels Bildgebung und posttherapeutischer Biopsie wurde seit 2013 als Standard am Universitätsklinikum Ulm etabliert und allen Patienten gegenüber ausgesprochen. Allerdings erfolgte nicht bei allen Patienten die empfohlene Biopsie. Zudem erfolgte bei einigen Patienten bereits eine posttherapeutische Biopsie vor Festlegung dieses Procedere als Nachsorgestandard. Die Entscheidung zur Durchführung einer posttherapeutischen Biopsie bzw. der Ablehnung derselben ist daher vermutlich in vielen Fällen durch klinische oder bildmorphologische Befunde beeinflusst worden. Damit ist von einem möglichen

Selektionsbias auszugehen, der die direkte Vergleichbarkeit der beiden Kohorten einschränkt. Zudem können Unterschiede in den Grundcharakteristika der Patienten die beobachteten Zusammenhänge zumindest teilweise beeinflusst haben, auch wenn in ergänzenden Analysen relevante Confounder berücksichtigt wurden.

Eine weitere Limitation besteht in den teils geringen Ereigniszahlen einzelner Endpunkte, insbesondere bei seltenen Ereignissen wie Zweitkarzinomen. Dies führte zu einer Einschränkung der Möglichkeit umfassender multivariabler Modellierungen.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit besteht zudem darin, dass Patienten mit einem Residualtumor nicht in die Analyse des weiteren Rezidiv- bzw. konkreten Progressionsverlaufs eingeschlossen wurden. Dieses Vorgehen erfolgte methodisch, da ein Rezidiv per definitionem eine Tumorfreiheit voraussetzt und bei Patienten mit einem Residualtumor häufig weitere Therapien wie Salvage-Operationen oder palliative Systemtherapien erfolgen, die den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen. Gleichzeitig für dies jedoch dazu, dass eine klinisch relevante Hochrisikogruppe in der Verlaufsanalyse nicht abgebildet wird. Progressionen, Rezidive und Zweitkarzinome wurden in diesem Kollektiv nicht gesondert untersucht. Die Aussagekraft der Untersuchung zum weiteren onkologischen Verlauf beschränkt sich daher auf Patienten ohne initiales Vorliegen eines Residualtumors und erlaubt keine vollständige Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit einem residuellen Tumornachweis nach Abschluss der primären Radiochemotherapie.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass kein krankheitsfreies Überleben (DFS) analysiert werden konnte. Für Progressionen und Zweitkarzinome lagen keine vollständigen Ereigniszeitpunkte vor, sodass eine methodisch saubere Zeit-bis-Ereignis-Analyse dieses breiteren Endpunkts nicht möglich war. Dadurch bleibt die Bewertung des onkologischen Verlaufs auf das rezidivfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die separate Analyse von Zweitkarzinomen beschränkt.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass mögliche Biopsie-assoziierte Nebenwirkungen und Komplikationen nicht systematisch erfasst wurden. Zwar wurden keine Komplikationen wie Blutungen, relevante Aspirationen oder Todesfälle in der Untersuchung beobachtet, andere Nachteile oder Komplikationen wie beispielsweise die Krankenhausaufenthaltsdauer, entstandene Mehrkosten oder

Schmerzen wurden jedoch nicht erfasst. Somit kann der potenzielle Nutzen der Biopsie nicht vollständig gegen mögliche Risiken und Nachteile abgewogen werden.

4.7. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die zusätzliche histologische Untersuchung in ausgewählten klinischen Situationen einen ergänzenden diagnostischen Nutzen haben kann. Insbesondere bei unklaren oder diskrepanten Befunden in der klinischen und bildmorphologischen Tumornachsorge kann die Biopsie dazu beitragen, die bildmorphologischen Befunde abzusichern. Gleichzeitig verdeutlichen die Daten jedoch, dass der Nutzen posttherapeutischer Biopsien nicht pauschal und isoliert vom klinischen Kontext bewertet werden kann.

Die Ergebnisse sprechen gegen die Annahme, dass eine zusätzliche Biopsie in jeder posttherapeutischen Nachsorge einen klaren Mehrwert gegenüber der alleinigen Bildgebung bietet. Vielmehr zeigt sich, dass sowohl bildgebende als auch histologische Verfahren ihre spezifischen Stärken, aber auch Limitationen aufweisen. Während die Bildgebung eine zentrale, nichtinvasive Grundlage der onkologischen Nachsorge darstellt, kann ihre Aussagekraft insbesondere durch therapiebedingte Gewebeveränderungen eingeschränkt sein. Umgekehrt ermöglicht die Biopsie zwar den direkten histologischen Nachweis vitaler Tumorzellen, unterliegt jedoch ebenfalls Einschränkungen, vor allem durch Sampling-Fehler und die begrenzte Repräsentativität einzelner Gewebeproben. Zudem ist die Biopsie mit einem erneuten Krankenhausaufenthalt, höheren Kosten und potenziellen Risiken und Komplikationen durch den operativen Eingriff verbunden. Vor diesem Hintergrund erscheint die zusätzliche Biopsie vor allem dann sinnvoll, wenn die alleinige bildgebende und klinische Befundlage keine ausreichende diagnostische Sicherheit erlaubt.

Weiter ist zu berücksichtigen, dass die in dieser Arbeit beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkohorten nicht ausschließlich als direkter Effekt der Biopsiedurchführung interpretiert werden können. Aufgrund methodischer Limitationen des retrospektiven bzw. ambispektiven Studiendesigns, der nicht-randomisierten Zuweisung zu den diagnostischen Strategien (Biopsie vs. alleinige Bildgebung) und möglicher Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der

Patienten ist von einem Einfluss klinischer Selektionsmechanismen und potenzieller Confounder auszugehen.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Befunde daher eher für einen selektiven, indikationsbezogenen Einsatz der Biopsie als für eine standardisierte Durchführung bei allen Patienten nach Abschluss der primären Radiochemotherapie. Die Entscheidung zur Durchführung einer Biopsie sollte unter Berücksichtigung der klinischen und bildgebenden Befunde, des individuellen Risikoprofils und der potenziellen Auswirkungen auf das weitere therapeutische Vorgehen getroffen werden.

Zur abschließenden Bewertung des Zusatznutzens posttherapeutischer Biopsien sind weitere prospektive Studien notwendig. Diese sollten sich insbesondere auf die Indikationsstellung für die Durchführung einer posttherapeutischen Biopsie und die Identifikation von Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung mit einem tatsächlichen klinischen Nutzen verbunden ist, fokussieren.

5. Zusammenfassung

Die Nachsorge von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (HNSCC) nach primärer Radiochemotherapie stellt eine klinisch relevante Herausforderung dar. Vor allem die Unterscheidung zwischen therapieassoziierten Gewebeveränderungen und vitalem Residualtumorgewebe ist oft nur schwer möglich. Während bildgebende Verfahren einen zentralen Bestandteil der Tumornachsorge darstellen, zeigen diese häufig eine eingeschränkte Beurteilbarkeit. Posttherapeutische Biopsien können in diesen Fällen eine zusätzliche histologische Absicherung ermöglichen, sind jedoch invasiv und können mit potenziellen Limitationen wie z.B. Sampling-Fehlern einhergehen. Der Stellenwert dieser Biopsie in der onkologischen Nachsorge ist bislang nicht abschließend geklärt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung des Stellenwertes posttherapeutischer Biopsien bei Patienten mit einem HNSCC nach primärer Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Nachsorge mittels alleiniger Bildgebung. Die zentrale Frage war, ob die zusätzliche histologische Kontrolle einen diagnostischen und prognostischen klinischen Mehrwert bietet. In die retro- bzw. ambispektive Untersuchung wurden insgesamt 216 Patienten mit einem HNSCC

nach primärer Radiochemotherapie eingeschlossen. Davon wurden 96 Patienten in eine Kohorte mit alleiniger Bildgebung im Rahmen der Nachsorge und 120 Patienten in eine Kohorte mit zusätzlicher posttherapeutischer Biopsie eingeteilt. Untersucht wurde die Übereinstimmung zwischen histopathologischem Tumornachweis und bildmorphologischem Therapieansprechen sowie das Auftreten von Residualtumoren, Tumorrezidiven und Zweitkarzinomen. Als sekundärer Endpunkt wurde zudem die Rate an Tracheotomien analysiert. Darüber hinaus wurden das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben beider Kohorten ausgewertet. Ergänzend erfolgten statistische Analysen zur Prüfung möglicher Zusammenhänge sowie adjustierte Auswertungen unter Berücksichtigung möglicher Confounder.

Die Untersuchung zeigte, dass zwischen der histopathologischen und bildmorphologischen Beurteilung sowohl Übereinstimmungen als auch klinisch relevante Diskrepanzen bestanden. Dies verdeutlichte, dass beide Verfahren unterschiedliche diagnostische Aspekte erfassten. Hinsichtlich des Auftretens von Residualtumoren und Rezidiven, dem rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben sowie der Rate an Zweitkarzinomen und dem sekundären Endpunkt einer Tracheotomie ergaben sich Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Diese zeigten sich jedoch, vor allem in adjustierten Analysen, nicht durchgängig statistisch signifikant. Insgesamt deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass die zusätzliche posttherapeutische Biopsie in bestimmten Situationen einen diagnostischen Zusatznutzen bieten kann, ohne dass sich jedoch ein genereller Vorteil gegenüber der alleinigen Bildgebung ableiten ließ. Die vorliegenden Befunde sprechen daher für eine differenzierte Bewertung posttherapeutischer Biopsien in der Nachsorge von Patienten mit einem HNSCC nach primärer Radiochemotherapie. Während die histologische Untersuchung insbesondere bei unklaren oder diskrepanten Befundkonstellationen zur diagnostischen Sicherung beitragen kann, scheint ihr Nutzen nicht unabhängig vom klinischen Kontext interpretierbar zu sein. Die Aussagekraft der Ergebnisse wurde zudem durch das retrospektive Studiendesign, die fehlende Randomisierung und potenzielle Selektionsmechanismen mit Unterschieden in den Grundcharakteristika der Patienten sowie z.T. geringe Ereigniszahlen einzelner Endpunkte begrenzt. Dennoch liefert die Arbeit praxisrelevante Hinweise zum Stellenwert posttherapeutischer Biopsien unter realen Bedingungen.

Zusammenfassend können posttherapeutische Biopsien bei Patienten mit einem HNSCC nach primärer Radiochemotherapie einen ergänzenden diagnostischen Nutzen leisten, insbesondere in klinisch oder bildmorphologisch unklaren Situationen. Ein genereller Vorteil einer routinemäßigen Biopsie gegenüber der alleinigen bildgebenden Nachsorge ließ sich jedoch nicht nachweisen. Die Ergebnisse sprechen daher eher für ein selektives, indikationsbezogenes Vorgehen. Zur weiteren Untersuchung des tatsächlichen Zusatznutzens posttherapeutischer Biopsien bedarf es jedoch weiterer prospektiver Studien.

6. Literaturverzeichnis

[1] Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P. (2017): *AJCC Cancer Staging Manual.* 8. Auflage. Springer, New York.

[2] Aung, K.L., Siu, L.L.. (2016): Genomically personalized therapy in head and neck cancer. *Cancers of the Head and Neck* 1, 2.

[3] Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., La Vecchia, C. (2015): Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer* 112, 580-593.

[4] Baliga, S., Yildiz, V.O., Bazan, J., Palmer, J.D., Jhawar, S.R., Konieczkowski, D.J., Grecula, J.C., Blakaj, D.M., Mitchell, D., Henson, C., Hu, K., Yamoah, K., Gamez, M.E. (2023): Disparities in Survival Outcomes among Racial/Ethnic Minorities with Head and Neck Squamous Cell Cancer in the United States. *Cancers* 15, 1781.

[5] Batchelor, C.J.J., Flukes, S.P. (2023): Tracheostomy dependence following “organ preservation” (chemo)radiation protocol for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Head Neck* 45, 277-284.

[6] Bertolini, F., Trudu, L., Banchelli, F., Schipilliti, F., Napolitano, M., Alberici, M.P., Depenni, R., D’Angelo, E., Mattioli, F., Rubino, L., Presutti, L. (2021): Second primary tumors in head and neck cancer patients: The importance of a “tailored” surveillance. *Oral Diseases* 27, 197-205.

[7] Bhatia, A., Burtness, B. (2023): Treating Head and Neck Cancer in the Age of Immunotherapy: A 2023 Update. *Drugs* 83, 217-248.

[8] Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., Cohen, R.B., Jones, C.U., Sur, R.K., Raben, D., Baselga, J., Spencer, S.A., Zhu, J., Youssoufian, H., Rowinsky, E.K., Kian Ang, K. (2010): Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncology* 11, 21-28.

[9] Burtness, B., Harrington, K.J., Greil, R., Soulières, D., Tahara, M., de Castro, G., Psyrri, A., Basté, N., Neupane, P., Bratland, Å., Fuereder, T., Hughes, B.G.M., Mesía, R., Ngamphaiboon, N., Rordorf, T., Wan Ishak, W.Z., Hong, R.-L., González Mendoza, R., Roy, A., Zhang, Y., Gumuscu, B., Cheng, J.D., Jin, F., Rischin, D. (2019): Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394, 1915-1928.

[10] Chan, E.L., Rovira, A. (2024): Head-and-neck cancer in the emergency department: A contemporary review of common presentations and management. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock* 17, 33-39.

[11] Chan, G.G., Tai, B.C., Liang S, Lim, D.T.H., Soo, K.C. (2002): Squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC)—multi-modality treatment and impact on survival. Asian Journal of Surgery 25, 35–40.

[12] Deschler, D.G., Moore, M.G., Smith, R.V. (2014): *Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification*. 4. Aufl. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation, Alexandria (VA).

[13] Deschler, D.G., Richmon, J.D., Khariwala, S.S., Ferris, R.L., Wang, M.B. (2014): The “New” Head and Neck Cancer Patient—Young, Nonsmoker, Nondrinker, and HPV Positive: Evaluation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery,* 151, 375-380.
[14] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) (2019): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. Langversion 1.1, AWMF-Registernummer 017-076OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-076OL. Abrufdatum: 05.09.2025.
[15] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) (2024): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms. Version 1.0, AWMF-Registernummer 017-082OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-082OL. Abrufdatum: 05.09.2025.
[16] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. Onkopedia Leitlinien. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html. Abrufdatum: 05.09.2025.
[17] Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) (2021): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Version 3.0, AWMF-Registernummer 007-100OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-100OL. Abrufdatum: 05.09.2025.
[18] Dittmann, P., Lehnert, B., Ihler, F., Busch, C.-J., Blaurock, M. (2025): Structured Early Follow-Up in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: A Retrospective Cohort Study. *Biomedicines* 13, 1246.
[19] Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45, 228-247.
[20] Engert, T., Acu, L., Schoenhofer, J., Rommers, N., Ahmad, N. (2024): Post-therapeutic detection of local tumor persistence of head and neck cancer: the value of routine control endoscopy with biopsy and medical imaging. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* 10, 265-273.
[21] Ferris, R.L., Blumenschein Jr., G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A.D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E.E., Even, C., Worden, F., Saba, N.F., Iglesias Docampo, L.C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., Geese, W.J., Kopit, J., Shaw, J.W., Gillison, M.L. (2016): Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 375, 1856-1867.
[22] Fischer, C.A., Kampmann, M., Zlobec, I., Green, E., Tornillo, L., Lugli, A., Wolfensberger, M., Terracciano, L.M. (2010): p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Annals of Oncology* 21, 1961-1966.
[23] Gebre-Medhin, M., Brun, E., Engström, P., Haugen Cange, H., Hammerstedt-Nordenvall, L., Reizenstein, J., Nyman, J., Nilsson, P. (2021): ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 39, 38-47.

[24] Gouw, Z.A.R., Jasperse, B., Sonke, J.-J., Heemsbergen, W.D., Navran, A., Hamming-Vrieze, O., De Boer, J.P., Van den Brekel, M.W.M., Al-Mamgani, A. (2017): A predictive model for residual disease after (chemo)radiotherapy in oropharyngeal carcinoma: Combined radiological and clinical evaluation of tumor response. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 6, 1-6.
[25] Guidi, A., Codecà, C., Ferrari, D. (2018): Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Medical Oncology* 35, 37.
[26] Guigay, J., Auperin, A., Fayette, J., Saada-Bouzid, E., Lafond, C., Taberna, M., Geoffrois, L., Martin, L., Capitain, O., Cupissol, D., Castanie, H., Vansteene, D., Schafhausen, P., Johnson, A., Even, C., Sire, C., Duplomb, S., Evrard, C., Delord, J.-P., Le Tourneau, C., Zaanan, A., Chevalier, D., Fraslin, A., Louat, F., Siniaglia, L., Keilholz, U., Bourhis, J., Mesia, R. (2021): Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 22, 463-475.
[27] Haring, C.T., Kana, I.A., Dermody, S.M., Brummel, C., McHugh, J.B., Casper, K.A., Chinn, S.B., Malloy, K.M., Mierzwa, M., Prince, M.E.P., Rosko, A.J., Shah, J., Stucken, C.L., Shuman, A.G., Brenner, J.C., Spector, M.E., Worden, F.P., Swiecicki, P.L. (2023): Patterns of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma to inform personalized surveillance protocols. *Cancer* 129, 2058-2068.
[28] Hashibe, M., Brennan, P., Chuang, S.-C., Boccia, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., Dal Maso, L., Daudt, A.W., Fabianova, E., Fernandez, L., Wunsch-Filho, V., Franceschi, S., Hayes, R.B., Herrero, R., Kelsey, K., Koifman, S., La Vecchia, C., Lazarus, P., Levi, F., Lence, J.J., Mates, D., Matos, E., Menezes, A., McClean, M.D., Muscat, J., Olshan, A.F., Purdue, M.P., Schwartz, S.M., Smith, E., Sturgis, E.M., Szeszenia-Dabrowska, N., Talamini, R., Wei, Q., Winn, D.M., Znaor, A., Pilarska, A., Zhang, Z.-F., Ferro, G., Berthiller, J., Boffetta, P. (2009): Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 18, 541-550.
[29] Hering, K., Kuhnt, T., Kossack, N., Richter, L.M., Schultze, M., Osowski, U., Henkel, L., Gaupel, A.-C., Solbes, M.-N., Zolnierek, B., Schoenherr, N. (2025): Real-world treatment patterns and survival outcomes in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany using claims data. *Frontiers in Oncology* 15, 1547311.
[30] Kalyankrishna, S., Grandis, J.R. (2006): Epidermal Growth Factor Receptor Biology in Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24, 2666-2672.
[31] Kim, H.A.J., Zeng, P.Y.F., Sorgini, A., Shaikh, M.H., Khan, H., MacNeil, D., Khan, M.I., Mendez, A., Yoo, J., Fung, K., Lang, P., Palma, D.A., Mymryk, J.S., Barrett, J.W., Patel, K.B., Boutros, P.C., Nichols, A.C. (2022): Tumor molecular differences associated with outcome disparities of Black patients with head and neck cancer. *Head & Neck* 44, 1124-1135.
[32] Kiyota, N., Tahara, M., Mizusawa, J., Kodaira, T., Fujii, H., Yamazaki, T., Mitani, H., Iwae, S., Fujimoto, Y., Onozawa, Y., Hanai, N., Ogawa, T., Hara, H., Monden, N., Shimura, E., Minami, S., Fujii, T., Tanaka, K., Homma, A., Yoshimoto, S., Oridate, N., Omori, K., Ueda, T., Okami, K., Ota, I., Shiga, K., Sugasawa, M., Asakage, T., Saito, Y., Murono, S., Nishimura, Y., Nakamura, K., Hayashi, R. (2022): Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer

(JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 40, 1980-1990.
[33] Koivunen, P. (2010): Surveillance after treatment for head and neck cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 18, 102-106.
[34] Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR. (2000): Head and neck squamous cell carcinoma: Better to be young. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 122, 253-258.
[35] Lechner, M., Liu, J., Masterson, L., Fenton, T.R. (2022): HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nature Reviews Clinical Oncology,* 19, 306-327.
[36] Lee, Y.-G., Kang, E.J., Keam, H., Choi, J.-H., Kim, J.-S., Park, K.U., Lee, K.E., Kim, M.Y., Ahn, H.K., Shin, S.H., Kim, H.Y., Kim, S.-B., Jung, H., Yun, H.J. (2023): Comparison of Treatment Patterns and Clinical Outcomes by Gender in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KCSG HN13-01). *Cancers* 15, 315.
[37] Lübbe, A.S. (2003): Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie* 1-2, 50-55.
[38] Lubin, J.H., Purdue, M., Kelsey, K., Zhang, Z.-F., Winn, D., Wei, Q., Talamini, R., Szeszenia-Dabrowska, N., Sturgis, E.M., Smith, E., Shangina, O., Schwartz, S.M., Rudnai, P., Eluf Neto, J., Muscat, J., Morgenstern, H., Menezes, A., Matos, E., Mates, I.N., Lissowska, J., Levi, F., Lazarus, P., La Vecchia, C., Kofman, S., Herrero, R., Franceschi, S., Wünsch-Filho, V., Fernandez, L., Fabianova, E., Daudt, A.W., Dal Maso, L., Curado, M.P., Chen, C., Castellsagué, X., Brennan, P., Boffetta, P., Hashibe, M., Hayes, R.B. (2009): Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *American Journal of Epidemiology* 170, 937-947.
[39] Ma, J., Liu, Y., Huang, X.-L., Zhang, Z.-Y., Myers, J.N., Neskey, D.M., Zhong, L.-P. (2012): Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: A meta-analysis. *Oral Oncology* 48, 1076-1084.
[40] Maasland, D.H.E., van den Brandt, P.A., Kremer, B., Goldbohm, R.A., Schouten, L.J. (2014): Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 14, 187.
[41] Mahal, B.A., Inverso, G., Aizer, A.A., Donoff, R.B., Chuang, S.-K. (2014): Impact of African-American race on presentation, treatment, and survival of head and neck cancer. *Oral Oncology* 50, 1177-1181.
[42] Matsuo, M., Hashimoto, K., Kogo, R., Sato, M., Manako, T., Nakagawa, T. (2024): Interval to Recurrence Affects Survival in Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Diagnosis & Prognosis* 4, 658-666.
[43] Mazul, A.L., Naik, A.N., Zhan, K.Y., Stepan, K.O., Old, M.O., Kang, S.Y., Nakken, E.R., Puram, S.V. (2021): Gender and race interact to influence survival disparities in head and neck cancer. *Oral Oncology* 112, 105093.
[44] National Cancer Institute (NCI) (2025): HPV and Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Verfügbar unter: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer. Abrufdatum: 05.09.2025.
[45] Naz F., Tanveer N., Verma H., Sudheer K.A., Kakkar A., Ranjan A., Chopra A., Tanwar P. (2023): Relevance of Partial p16 Immunostaining in Oral Squamous Cell

Carcinoma and Co-Relation with HPV DNA Status. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 24, 4093-4097.
[46] Pai, S. I., Cohen, E. E. W., Lin, D., Fountzilas, G., Kim, E. S., Mehlhorn, H., Baste, N., Clayburgh, D., Lipworth, L., Resteghini, C., Shara, N., Fujii, T., Zhang, J., Stokes, M., Wang, H., Twumasi-Ankrah, P., Wildsmith, S., Khaliq, A., Melillo, G., Shire, N. (2019): SUPREME-HN: a retrospective biomarker study assessing the prognostic value of PD-L1 expression in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Translational Medicine* 17, 429.
[47] Roberts, J. C., Li, G., Reitzel, L. R., Wei, Q., Sturgis, E. M. (2010): No Evidence of Sex-Related Survival Disparities among Head and Neck Cancer Patients Receiving Similar Multidisciplinary Care: A Matched-Pair Analysis. *Clinical Cancer Research* 16, 5019-5027.
[48] Romagosa, C., Simonetti, S., López-Vicente, L., Mazo, A., Lleonart, M. E., Castellví, J., Ramon y Cajal, S. (2011): p16Ink4a overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene* 30, 2087-2097.
[49] Routila, J., Leivo, I., Minn, H., Westermarck, J., Ventelä, S. (2021): Evaluation of prognostic biomarkers in a population-validated Finnish HNSCC patient cohort. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 278, 4575-4585.
[50] Rumgay, H., Murphy, N., Ferrari, P., Soerjomataram, I. (2021): Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients* 13, 3173.
[51] Schiff, B. A. (2024): Kehlkopfkrebs. *MSD Manual – Ausgabe für medizinische Fachkreise.* Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/kehlkopfkrebs. Abrufdatum: 05.09.2025.
[52] Schiff, B. A. (2024): Orales Plattenepithelkarzinom. *MSD Manual – Ausgabe für medizinische Fachkreise. Verfügbar* unter: https://www.msdmanuals.com/de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/orales-plattenepithelkarzinom. Abrufdatum: 05.09.2025.
[53] Schiff, B. A. (2024): Oropharyngeales Plattenepithelkarzinom. *MSD Manual – Ausgabe für medizinische Fachkreise.* Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/oropharyngeales-plattenepithelkarzinom. Abrufdatum: 05.09.2025.
[54] Schiff, B. A. (2024): Übersicht zu Kopf- und Halstumoren. *MSD Manual – Ausgabe für medizinische Fachkreise.* Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/übersicht-zu-kopf-und-halstumoren. Abrufdatum: 05.09.2025.
[55] Sciscent, B. Y., Goyal, N., Lane, C. (2024): Levels of the neck and classification of neck dissection and incisions. *Operative Techniques in Otolaryngology* 35, 297-303.
[56] Shinn, J. R., Davis, S. J., Lang-Kuhs, K. A., Rohde, S., Wang, X., Liu, P., Dupont, W. D., Plummer Jr., W. D., Thorstad, W. L., Chernock, R. D., Mehrad, M., Lewis Jr., J. S. (2021): Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma with Discordant p16 and HPV mRNA Results – Incidence and Characterization in a Large, Contemporary United States Cohort. *American Journal of Surgical Pathology* 45, 951-961.
[57] Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., Jemal, A. (2025): Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 75, 5-38.

[58] Stenzinger, A., Kriegsmann, M., Kraywinkel, K., Weichert, W. (2014): Pathologie der malignen Kopf-Hals-Tumoren. Epidemiologie und histologische Subtypen. *Onkologe* 20, 116-129.
[59] Tiwana, M. S., Wu, J., Hay, J., Wong, F., Cheung, W., Olson, R. A. (2014): 25 Year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: Population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncology* 50, 651-656.
[60] Universitätsklinikum Ulm: Kopf-Hals-Tumorzentrum des Comprehensive Cancer Centers Ulm. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-ulm.de/hals-nasen-und-ohrenheilkunde/tumorerkrankungen.html. Abrufdatum: 05.09.2025
[61] Vermorken, J.B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., Erfan, J., Zabolotnyy, D., Kienzer, H.-R., Cupissol, D., Peyrade, F., Benasso, M., Vynnychenko, I., De Raucourt, D., Bokemeyer, C., Schueler, A., Amellal, N., Hitt, R. (2008). Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine* 359, 1116-1127.
[62] Vineis, P., Alavanja, M., Buffler, P., Fontham, E., Franceschi, S., Gao, Y.-T., Gupta, P.C., Hackshaw, A., Matos, E., Samet, J., Sitas, F., Smith, J., Stayner, L., Straif, K., Thun, M.J., Wichmann, H.E., Wu, A.H., Zaridze, D., Peto, R., Doll, R. (2004). Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. *Journal of the National Cancer Institute* 96, 99-106.
[63] Wienecke, A., Kraywinkel, K. (2019). Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe* 25, 190-200.
[64] Wittekindt, C., Klußmann, J.P., Wagner, S. (2018): Oropharynxkarzinome: Wenn humane Papillomviren die Tumorauslöser sind. *Deutsches Ärzteblatt* 115, 10.
[65] Worsham, M.J. (2011): Identifying the risk factors for late stage head and neck cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 11, 1321-1325.
[66] Zandberg, D.P., Liu, S., Goloubeva, O., Ord, R., Strome, S.E., Suntharalingam, M., Taylor, R., Morales, R.E., Wolf, J.S., Zimrin, A., Lubek, J.E., Schumaker, L.M., Cullen, K.J. (2016): Oropharyngeal Cancer (OPC) Drives Racial Outcome Disparities in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (HNSCC): Ten Year Experience at the University of Maryland Greenebaum Cancer Center (UMGCC). *Head & Neck* 38, 564-572.
[67] Zengel, P., Assmann, G., Mollenhauer, M., Jung, A., Sotlar, K., Kirchner, T., Ihrler, S. (2012): Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Archiv* 461, 283-290.
[68] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2025): Krebs in Deutschland für 2021–2023. Berlin: Robert Koch-Institut. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile. Abrufdatum: 05.09.2025.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sterberate Karzinome in Mundhöhle und Rachen sowie Larynx 2022, geschlechtsspezifisch 2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Signalwege INK4a/ARF. 7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der zervikalen Lymphknotenlevel des Halses (Level I-VI).. 26
Abbildung 4: Palliative Erstlinientherapie.. 33
Abbildung 5: Palliative Zweitlinientherapie. 34
Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienteilnehmer.. 45
Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Patienten 57
Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht 58
Abbildung 9: Nikotinabusus 60
Abbildung 10: Lokalisation des Primarius 68
Abbildung 11: Tumorstadium bei Erstdiagnose 76
Abbildung 12: Bildmorphologisches Ansprechen auf die primäre Radiochemotherapie 84
Abbildung 13: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch, bei histologisch negativem Biopsieergebnis 96
Abbildung 14: Boxplot der Nachbeobachtungszeit nach Kohorten 100
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens nach Kohorten.. 103
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens nach Kohorten.. ...107
Abbildung 17: Lokalisation weiterer Tumorerkrankungent 110
Abbildung 18: Lokalisation der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (weitere Tumorerkrankung neben dem HNSCC der Studie) 111
Abbildung 19: Zeitpunkt der Tracheotomie in Bezug auf die primäre Radiochemotherapie (RCT) 114

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Kategorie Karzinome Lippen und Mundhöhle....12
Tabelle 2: T-Kategorie Oropharynx p16+. 13
Tabelle 3: N-Kategorie Oropharynx p16+. 13
Tabelle 4: T-Kategorie Oropharynx p16-. 14
Tabelle 5: T-Kategorie Hypopharynx 14
Tabelle 6: T-Kategorie Glottis. 15
Tabelle 7: T-Kategorie Supraglottis 16
Tabelle 8: T-Kategorie Subglottis.....16
Tabelle 9: N-Kategorie]. 17
Tabelle 10: M-Kategorie.....17
Tabelle 11: Klinische Tumorstadien Oropharynxkarzinome p16+ 18
Tabelle 12: Klinische Tumorstadien Karzinome von Mundhöhle, Oropharynx (p16-), Hypopharynx, Larynx. 18
Tabelle 13: Übersicht über die erhobenen Datenvariablen....47
Tabelle 14: Geschlechterverteilung nach Kohorten 58
Tabelle 15: Altersverteilung der Patienten getrennt nach Geschlecht 59
Tabelle 16: Altersverteilung nach Kohorten 59
Tabelle 17: Raucherstatus nach Kohorten....60
Tabelle 18: Alkoholkonsum 61
Tabelle 19: Alkoholkonsum nach Kohorten 62
Tabelle 20: HPV-Status aller Studienpatienten....63
Tabelle 21: HPV-Status nach Kohorten 63
Tabelle 22: p16-Expression aller Studienpatienten 64
Tabelle 23: p16-Expression nach Kohorten....64
Tabelle 24: p16-Expression bei Patienten mit Oropharynxkarzinom und Tumorklassifikation entsprechend TNM-Klassifikation Version 8 65
Tabelle 25: HPV-Typ bei Patienten mit positivem HPV-Status (Nachweis von HPV-DNA und p16-Expression) 65
Tabelle 26: HPV-Typ bei Patienten mit positivem HPV-Status (Nachweis von HPV-DNA und p16-Expression) nach Kohorten....66
Tabelle 27: TNM-Version nach Kohortenl....67
Tabelle 28: Lokalisation des Tumorprimarius nach Kohorten....68
Tabelle 29: Lokalisation des Tumorprimarius mit entsprechendem ICD-10-Code 70
Tabelle 30: Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) klinisch....71
Tabelle 31: Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) klinisch nach Kohortenl..71
Tabelle 32: Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) klinisch 72
Tabelle 33: Ausbreitung des regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) klinisch nach Kohorten....73
Tabelle 34: Fernmetastasierung (M-Stadium) klinischl....73
Tabelle 35: Fernmetastasierung (M-Stadium) klinisch nach Kohorten 74
Tabelle 36: Tumordifferenzierungsgrad 74
Tabelle 37: Tumordifferenzierungsgrad nach Kohorten....75
Tabelle 38: Tumorstadium bei Erstdiagnose nach Kohorten 77
Tabelle 39: Ort der Radiatio nach Kohorten 78
Tabelle 40: Strahlendosis der Radiatio nach Kohorten....78
Tabelle 41: Systemtherapie nach Kohorten....79
Tabelle 42: Compliance der Patienten....80

Tabelle 43: Compliance der Patienten nach Kohorten 81
Tabelle 44: Ort der Bildgebung nach primärer Radiochemotherapie nach Kohorten 83
Tabelle 45: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie nach Kohorten 84
Tabelle 46: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch 85
Tabelle 47: Lokalisation des Tumorresiduums, bildmorphologisch, nach Kohorten 86
Tabelle 48: Empfehlung der posttherapeutischen interdisziplinären Tumorkonferenz.....87
Tabelle 49: Empfehlung der posttherapeutischen interdisziplinären Tumorkonferenz nach Kohortenl.....88
Tabelle 50: Weitere Therapie bzw. Diagnostik nach ITB-Empfehlungen nach Kohorten 90
Tabelle 51: Grundcharakteristika der Patienten nach Kohorten 91
Tabelle 52: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie bei histologischem Residualtumornachweis 95
Tabelle 53: Lokalisation des Tumorresiduums bei histologischem Nachweis eines Tumorresiduums, bildmorphologisch, nach Kohorten.....95
Tabelle 54: Bildmorphologisches Therapieansprechen nach primärer Radiochemotherapie bei negativem histologischem Ergebnis 96
Tabelle 55: Kreuztabelle zwischen histologischem Tumornachweis und dichotomisiertem bildmorphologischem Therapieansprechen nach pRCT, radiologischer Residualtumorverdacht (SD/MR/PD).....97
Tabelle 56: Kreuztabelle zwischen histologischem Tumornachweis und dichotomisiertem bildmorphologischem Therapieansprechen nach pRCT, radiologischer Residualtumorverdacht (PR/SD/MR/PD).....98
Tabelle 57: Deskriptive Kennwerte der Nachbeobachtungszeit nach Kohorten ..100
Tabelle 58: Vorliegen eines Residualtumors nach Kohorten 101
Tabelle 59: Auftreten eines Tumorrezidivs nach Kohorten 102
Tabelle 60: Lokalisation der Rezidive nach Kohorten.....105
Tabelle 61: Vitalstatus nach Kohorten 106
Tabelle 62: Todesursache nach Kohorten 109
Tabelle 63: Zeitpunkt der Diagnose einer weiteren malignen Tumorerkrankung in Bezug auf die pRCT des HNSCC 112
Tabelle 64: Zeitpunkt der Diagnose einer weiteren malignen Tumorerkrankung in Bezug auf die pRCT des HNSCC nach Kohorten.....113
Tabelle 65: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Tracheotomie und Permanenz des Tracheostomas bei Patienten mit Tracheotomie 115
Tabelle 66: Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv 115
Tabelle 67: Zusammenhang zwischen cT-Kategorie und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv 116
Tabelle 68: Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Durchführung einer Tracheotomie im Gesamtpatientenkollektiv 117

7.3. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. Johannes Döscher, für die engagierte Betreuung dieser Arbeit. Seine fachliche Unterstützung, seine konstruktiven Anregungen und seine verlässliche Betreuung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Besonders dankbar bin ich ihm für seine Geduld und seine kontinuierliche Unterstützung während des gesamten Projekts, aber auch dafür, dass er mein Interesse an der Tumortherapie und onkologischen Nachsorge in besonderer Weise geprägt und weiter vertieft hat.

Von Herzen danken möchte ich weiter meinem Partner, der mich mit großer Geduld, Verständnis und Zuspruch bei meiner Arbeit begleitet hat. Seine Unterstützung war für mich ein wichtiger Rückhalt und hat mir besonders in herausfordernden Phasen viel Kraft gegeben.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Mutter. Sie hat mich nicht nur während der Entstehung dieser Arbeit und meines Studiums, sondern auf meinem gesamten bisherigen Weg mit Liebe, Vertrauen und unermüdlicher Unterstützung begleitet. Ihr Rückhalt und ihr Glaube an mich haben mir in schwierigen Momenten Kraft gegeben und diese Arbeit in vielerlei Hinsicht erst möglich gemacht. Ihr möchte ich diese Dissertation in besonderer Weise widmen.

7.4. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Michelle Breitling
Geburtsjahr:	1999
Geburtsort:	Weißenhorn

Arbeit:

02/2024-	Assistenzärztin für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Universitätsklinikum Tübingen

Studium:

10/2017-11/2023	Studium der Medizin an der Universität Ulm
11/2023	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2022	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2019	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulbildung:

07/2017	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife/Abitur
09/2009-07/2017	Max-Planck-Gymnasium Schorndorf
09/2005-07/2009	Grundschule Wittumschule Urbach