

DIPLOMARBEIT

Analyse von Therapieergebnissen und prognostischen Faktoren nach Radio-(Chemo)therapie bei PatientInnen mit Oropharynxkarzinomen – eine retrospektive Studie

eingereicht von

Olivia Knittelfelder

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tanja Langsenlehner

Dr.ⁱⁿ med.univ. Gabriele Jakse

Graz, am 30.5.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.5.2019

Olivia Knittelfelder eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst bei meiner Hauptbetreuerin, Frau Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Tanja Langsenlehner bedanken, die zu allen Zeiten für jegliche Fragen meinerseits verfügbar war und sich während des Erstellungsprozesses mit guten Ratschlägen einbrachte. Auch gilt ein großes Dankeschön meiner Zweitbetreuerin, Frau Dr. med. univ. Gabriele Jakse, die mir vor allem bei der Datenerhebung zur Seite stand, sowie den Sekretärinnen und Sekretären, die sich die Mühe machten, die Krankengeschichten für mich herauszusuchen.

Meinen Eltern, Johannes und Michaela, möchte ich auch meinen Dank aussprechen. Ohne deren Unterstützung wäre dieses Studium schwer zu bewältigen gewesen. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Freundinnen und Freunden, die mich durch meine immer wiederkehrenden Stressepisoden geduldig begleitet haben und während der gesamten Studienzeit eine große Stütze für mich waren.

Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel dieser Studie sind die Analyse der Therapieergebnisse nach der Behandlung von Oropharynxkarzinomen unter spezieller Betrachtung der Radio(chemo)therapie und die Untersuchung von prognostischen Parametern, die für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung bedeutsam sind.

Methoden: Mittels der Cox-Regressionsanalyse wurden die retrospektiv erhobenen Daten von 468 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren analysiert, die im Zeitraum von 2000-2016 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz einer definitiven oder postoperativen Strahlentherapie oder Radiochemotherapie unterzogen wurden.

Ergebnisse: Die mediane Beobachtungsdauer betrug 56 Monate. In der multivariaten Analyse zur Hauptzielgröße CSS (cancer-specific survival) erwiesen sich die Parameter Operationsstatus (HR 0,259; 95% CI 0,118-0,567; $p=0,001$), CRP (HR 1,013; 95% CI 1,006-1,020; $p<0,001$) und MPV (HR 0,719; 95% CI 0,541-0,955; $p=0,023$) als statistisch signifikant. In Hinblick auf das PFS bzw. das lokoregionäre PFS konnten Nikotinkonsum (HR 2,113; 95% CI 1,161-3,844; $p=0,014$ bzw. HR 1,917; 95% CI 1,053-3,491; $p=0,033$), Operationsstatus (HR 0,297; 95% CI 0,152-0,583; $p<0,001$ bzw. HR 0,200; 95% CI 0,090-0,445; $p<0,001$), Hämoglobin (HR 0,900; 95% CI 0,813-0,996; $p=0,041$ bzw. HR 0,892; 95% CI 0,797-0,997; $p=0,044$) und CRP (HR 1,011; 95% CI 1,005-1,018; $p<0,001$ bzw. HR 1,011; 95% CI 1,005-1,017; $p<0,001$) als signifikante prognostische Parameter identifiziert werden. Für die Prognose des Gesamtüberlebens erreichten der Operationsstatus (HR 0,379; 95% CI 0,218-0,660; $p=0,001$), der CRP-Wert (HR 1,010; 95% CI 1,004-1,016; $p=0,002$) und der De-Ritis-Quotient (HR 1,682; 95% CI 1,269-2,228; $p<0,001$) statistische Signifikanz.

Schlussfolgerung: Eine operative Entfernung des Karzinoms senkt die Wahrscheinlichkeit der Progression des Malignoms und erhöht das Gesamt- und krebsspezifische Überleben. Ebenso erhöht Nikotinkonsum das Risiko einer lokalen sowie allgemeinen Progression der Erkrankung. Zusätzlich könnte mithilfe der statistisch signifikanten Blutparameter CRP, Hämoglobin, MPV oder dem De-Ritis-Quotienten in Zukunft eine prognostische Aussage zu der Überlebenschance und der Krankheitsprogression bei Oropharynxkarzinompatientinnen und -patienten getroffen werden.

Abstract

Background: The main objective of this retrospective study was to analyse the therapy results of patients suffering from oropharyngeal carcinoma with special consideration of radiotherapy or concurrent radiochemotherapy, as well as to determine the influence of potential prognostic parameters, which could be relevant to the course and outcome of the disease.

Methods: Using cox regression analysis, we retrospectively analysed the data of 468 patients in the age between 18 and 90 years, who were treated with definite or postoperative radiotherapy or radiochemotherapy at the Department for Therapeutic Radiology and Oncology, LKH Graz during the period between 2000 and 2016.

Results: The median follow-up time was 56 months. In the multivariate analysis, we detected a significant association between surgical resection (HR 0,259; 95% CI 0,118-0,567; $p=0,001$), CRP (HR 1,013; 95% CI 1,006-1,020; $p<0,001$) and MPV (HR 0,719; 95% CI 0,541-0,955; $p=0,023$) and the primary endpoint CSS. For the secondary endpoints PFS and locoregional PFS the parameters smoking status (HR 2,113; 95% CI 1,161-3,844; $p=0,014$ and HR 1,917; 95% CI 1,053-3,491; $p=0,033$), surgical resection (HR 0,297; 95% CI 0,152-0,583; $p<0,001$ and HR 0,200; 95% CI 0,090-0,445; $p<0,001$), haemoglobin (HR 0,900; 95% CI 0,813-0,996; $p=0,041$ and HR 0,892; 95% CI 0,797-0,997; $p=0,044$) and CRP (HR 1,011; 95% CI 1,005-1,018; $p<0,001$ and HR 1,011; 95% CI 1,005-1,017; $p<0,001$) were identified as independent prognostic factors in multivariate analysis. Furthermore, OS significantly correlated with surgical resection (HR 0,379; 95% CI 0,218-0,660; $p=0,001$), CRP (HR 1,010; 95% CI 1,004-1,016; $p=0,002$) and the De-Ritis ratio (HR 1,682; 95% CI 1,269-2,228; $p<0,001$).

Conclusion: Surgical resection of oropharyngeal cancer appears to decrease the risk of disease-progression as well as to improve OS and CSS. Furthermore, smoking status seems to be a risk factor for overall progression as well as locoregional disease progression. Using pretreatment blood-based parameters, such as CRP, haemoglobin, MPV or the De-Ritis ratio, it may be possible to predict the outcome and course of the disease of patients with oropharyngeal cancer.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR	X
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie	1
1.1.1 <i>Waldeyer-Rachenring</i>	2
1.1.2 <i>Nasopharynx</i>	2
1.1.3 <i>Oropharynx</i>	2
1.1.4 <i>Hypopharynx</i>	3
1.1.5 <i>Innervation</i>	4
1.1.6 <i>Blutversorgung und Lymphabfluss</i>	4
1.1.7 <i>Histologie</i>	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiopathogenese	8
1.3.1 <i>Humanes Papillomavirus</i>	9
1.4 Malignomlokalisationen	11
1.4.1 <i>Metastasierung</i>	12
1.5 Klassifikation	13
1.5.1 <i>Histopathologische Subtypen</i>	13
1.5.2 <i>Molekulare Eigenschaften</i>	14

1.5.3	<i>Grading</i>	14
1.5.4	<i>TNM-Klassifikation</i>	15
1.6	Symptome und Klinik.....	17
1.7	Diagnostik	18
1.7.1	<i>Nicht-invasive Diagnostik</i>	18
1.7.2	<i>Invasive Diagnostik</i>	19
1.8	Therapie	20
1.8.1	<i>Operative Verfahren</i>	20
1.8.2	<i>Chemotherapie</i>	23
1.9	Radiotherapie.....	25
1.9.1	<i>Indikationen</i>	25
1.9.2	<i>Techniken</i>	26
1.9.3	<i>Planungsverfahren</i>	30
1.9.4	<i>Effekte</i>	32
1.9.5	<i>Nebenwirkungen</i>	33
1.9.6	<i>Nachsorge</i>	36
1.10	Therapie nach Stadium/Therapieschemata	37
1.10.1	<i>Frühe Stadien (T1-T2, N0)</i>	37
1.10.2	<i>Fortgeschrittene Stadien (T3-T4 N0, T1-T4 N1-N3)</i>	38
1.10.3	<i>Lokalisationsspezifische Therapie</i>	39
1.10.4	<i>Rezidiv- & palliative Therapie</i>	41
1.10.5	<i>Lebensqualität</i>	42
1.11	Prognose.....	43
1.12	Prävention und Impfung.....	46
1.13	Ziel der Studie.....	47
2	Material und Methoden	48
2.1	Patientenkollektiv	48

2.2	Datenerhebung	48
2.3	Statistische Auswertung	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Patientenspezifische Häufigkeiten	52
3.1.1	<i>Geschlechterverteilung</i>	52
3.1.2	<i>Altersverteilung</i>	53
3.1.3	<i>Nikotin- & Alkoholanamnese</i>	54
3.2	Tumorspezifische Eigenschaften	54
3.2.1	<i>Tumorlokalisation</i>	54
3.2.2	<i>Histologischer Subtyp</i>	55
3.2.3	<i>Grading</i>	55
3.2.4	<i>HPV-Status</i>	56
3.2.5	<i>TNM- & UICC Klassifikation</i>	57
3.3	Analyse der therapeutischen Vorgehen	57
3.3.1	<i>Therapieschemata</i>	57
3.4	Nachsorge	58
3.4.1	<i>Tod</i>	59
3.4.2	<i>Blutwerte</i>	60
3.5	Patienten- und therapiespezifische Parameter	61
3.6	Postinterventionelle Parameter	62
3.7	Zeitanalysen	63
3.8	Analyse der Risikofaktoren	64
3.8.1	<i>Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das CSS</i>	64
3.8.2	<i>Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das PFS</i>	65
3.8.3	<i>Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das lokoregionäre PFS</i> 66	
3.8.4	<i>Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das OS</i>	67

3.8.5	<i>Multivariate Analyse</i>	69
4	Diskussion	74
5	Schlussfolgerung	77
	LITERATURVERZEICHNIS	78

Glossar

3D-CRT	3D-konformale Radiotherapie
5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
Bcl-xL	B-cell lymphoma-extra large
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Cancer specific survival
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
CTX	Chemotherapie
DNA	Desoxyribonucleic acid
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GF	Gegenfeld
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HPV	Humanes Papillomavirus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
LET	linearer Energietransfer

MRT	Magnetresonanztomographie
MPV	Mean platelet volume
NLR	Neutrophile-Lymphocyte-Ratio
OAR	Organ at risk
OS	Overall survival
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PFS	Progression free survival
PLR	Platelet-Lymphocyte-Ratio
PTV	Planning target volume
RAS	Rat sarcoma
RTX	Radiotherapie
SIB	Simultan integrierter Boost
UICC	Union International Contre le Cancer
VMAT	Volumenmodulierte Strahlentherapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mediansagittalschnitt des Pharynx (3).....	1
Abbildung 2: Anatomie des Oropharynx (4).....	3
Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität von Tumoren des Kopf- & Halsbereiches in Österreich (11)	7
Abbildung 4: Maligne Formation im Bereich	17
Abbildung 5: Schematische Darstellung des GTV, CTV, PTV und OAR (39).....	27
Abbildung 6: Konturierung eines Zungengrundkarzinoms rechts (Stadium T2N2b) (43).....	31
Abbildung 7: Thermoplastische Maske (45)	32
Abbildung 8: Orale Mukositis nach RT eines Nasopharynxkarzinoms (52)	35
Abbildung 9: Therapie des Oropharynxkarzinoms nach T- und N-Stadium (Daten der National Cancer Database von 1998-2009) (55).....	40
Abbildung 10: Vergleich der verschiedenen Therapieschemata anhand der 5-Jahres-Überlebensraten von 1998-2004 (55).....	46
Abbildung 11: Geschlechterverteilung	52
Abbildung 12: Altersverteilung in Gruppen	53
Abbildung 13: Boxplot der Altersverteilung.....	53
Abbildung 14: Verteilung zu Nikotin- & Alkoholkonsum	54
Abbildung 15: Verteilung der Tumorlokalisationen	55
Abbildung 16: HPV-Status (Verteilung in Prozenten)	56
Abbildung 17: Differenzierung der Todesursachen	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading (14).....	14
Tabelle 2: TNM: Klinische Klassifikation T-Stadium, 7. Auflage (24).....	15
Tabelle 3: TNM: Klinische Klassifikation N-Stadium, 7.Auflage (24).....	16
Tabelle 4: TNM: Klinische Klassifikation M-Stadium, 7.Auflage (24).....	16
Tabelle 5: Stadiengruppierung nach UICC (24).....	16
Tabelle 6: 5-Jahres-Überlebensraten von Oropharynxkarzinomen (6).....	43
Tabelle 7: Verteilung der TN- & UICC Klassifikation.....	57
Tabelle 8: Präinterventionelle Blutwerte	60
Tabelle 9: Patienten- und therapiespezifische Parameter	61
Tabelle 10: Postinterventionelle Parameter.....	62
Tabelle 11: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das CSS	65
Tabelle 12: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das PFS.....	66
Tabelle 13: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das lokoregionäre PFS	67
Tabelle 14: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das OS.....	68
Tabelle 15: Multivariate Analyse – CSS	69
Tabelle 16: Multivariate Analyse – PFS.....	71
Tabelle 17: Multivariate Analyse - lokoregionäres PFS	71
Tabelle 18: Multivariate Analyse - OS	72

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Der Oropharynx bildet mit den direkt an ihn grenzenden Rachenabschnitten, dem Naso- und dem Hypopharynx, den 12-15 cm langen Pharynx. Dieser erstreckt sich von der Schädelbasis bis zum 6.Halswirbel und setzt sich in den Ösophagus fort.(1) Primär fungiert der Pharynx durch seine Position als Kreuzung der Luft- und Speisewege als Durchtrittsstelle von Nahrung, Flüssigkeit und Atemluft. Weiters wird dem Pharynx auch ein Stellenwert in der Immunabwehr durch das vermehrte Vorkommen von subepitheliale lymphatisches Gewebe zugeschrieben (Waldeyer-Rachenring).(2)

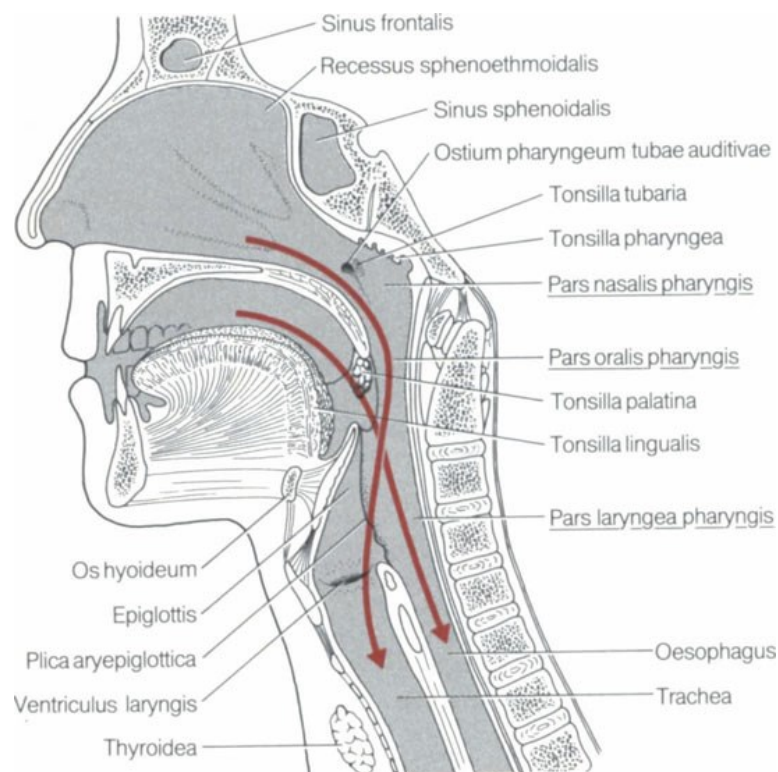


Abbildung 1: Mediansagittalschnitt des Pharynx (3)

1.1.1 Waldeyer-Rachenring

Der Waldeyer-Rachenring wird als „Wächter des Oropharynx“ gesehen.(4) Er wird zusammengesetzt aus der paarigen Tonsilla palatina, der Tonsilla lingualis, der unpaarigen Tonsilla pharyngea, der Tonsilla tubaria und dem lymphatischen Gewebe der Plica salpingopharyngea. In diesen Regionen findet der erste Kontakt zwischen Makrophagen und Antigenen statt.(1) Diese werden mittels Antigen-Präsentation T-Helferzellen zu erkennen gegeben um in weiterer Folge B-Zellen zu stimulieren. Daraufhin differenzieren sich die B-Zellen zu Plasmazellen, um Antikörper bilden zu können.(4)

1.1.2 Nasopharynx

Nach kranial hin wird der Nasopharynx durch den Fornix pharyngis, an dem sich die Tonsilla pharyngealis befindet, begrenzt. Ein direkter Kontakt zur Nasenhöhle besteht über die Choanen. Kaudal geht der Nasopharynx, der auch Epipharynx oder Pars nasalis pharyngis genannt wird, ungefähr auf Höhe des weichen Gaumens in den Oropharynx über.(1,2)

1.1.3 Oropharynx

Der Oropharynx, auch Mesopharynx oder Pars oralis pharyngis genannt, ist dorsal der Mundhöhle lokalisiert, und erstreckt sich von dem weichen Gaumen bis zum Zungenbein auf Höhe des Wirbelkörpers C3.(2,4) Mit der Mundhöhle kommuniziert er über den Isthmus faucium. Die beiden lateralen Wände besitzen je eine Gaumentonsille, die zwischen dem davor liegenden Arcus palatoglossus und dem dahinter liegenden Arcus palatopharyngeus situiert ist. Die Pharynxhinterwand wird durch den M. constrictor pharyngis (Schlundeschnürer) gebildet. Nach anterior ist der Oropharynx durch eine Ebene abgegrenzt, die von dem Übergang vom harten auf den weichen Gaumen zu den Papillae vallatae gebildet wird und weiters auch eine Markierung für den Beginn des hinteren Drittels der Zunge darstellt, dem Zungengrund. Zwischen dem Zungengrund und

der Epiglottis sind paarige Valleculae lokalisiert, die lateral durch die pharyngoepiglottische Falte begrenzt und mittig durch die glossoepiglottische Falte getrennt werden.(4)

Somit setzt sich der Oropharynx zusammen aus dem hinteren Drittel der Zunge und der damit verbundenen Tonsilla lingualis, den Valleculae epiglotticae, den Gaumenmandeln, dem weichen Gaumen und dem oberen Schlundsnürer. Die Gaumentonsillen sind lateral an die Musculi pterygoidei und an den Parapharyngealraum gebunden. Die hintere Pharynxwand ist zur Seite hin durch den Parapharyngealraum begrenzt, in dem die Umscheidungen der Carotiden liegen, und posterior durch die Fascia praevertebralis.(4)

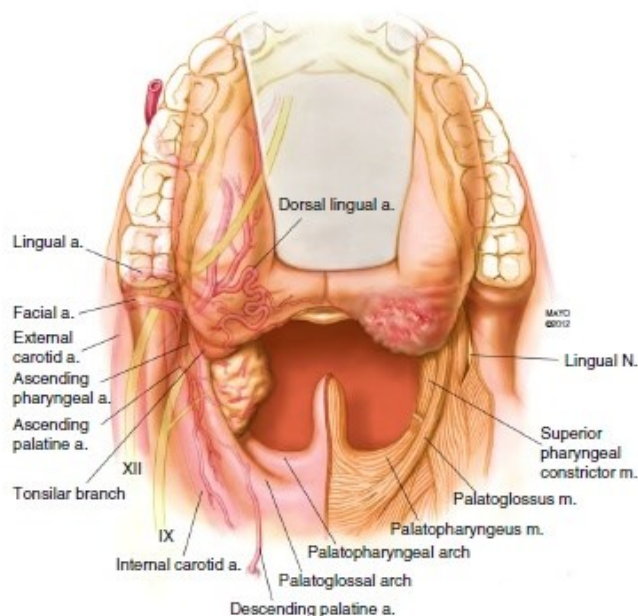


Abbildung 2: Anatomie des Oropharynx (4)

1.1.4 Hypopharynx

Als längster Bereich des Pharynx wird der Hypopharynx, auch als Pars laryngea pharyngis oder Laryngopharynx bezeichnet, kranial durch den freien, oberen Rand der Epiglottis begrenzt. Dorsal des Ringknorpels geht der Hypopharynx in die 1. Ösophagusenge, die Constrictio pharyngooesophagealis, über. Der ventral gelegene Aditus laryngis, die Eintrittsstelle in den Kehlkopf, wird von Epiglottis und

Plicae aryepiglotticae eingegrenzt. Die Plicae aryepiglotticae und der Schildknorpel umgeben den Recessus piriformis, eine dazwischenliegende Vertiefung des Gewebes, in die unphysiologisch Fremdkörper gelangen können, was über den N. Vagus zu einem Hustenreiz führt. (1)

1.1.5 Innervation

Für die Innervation des Pharynx ist im Bereich von Naso- und Oropharynx der N. glossopharyngeus, im Hypopharynx Äste des N. Vagus und die Pars cranialis des N. accessorius für die Qualitäten Motorik, Sensibilität und Vegetativum zuständig. Zusätzlich vereinigen sich N. vagus, N. glossopharyngeus und vegetative Fasern des Truncus sympathicus im Oropharynx zu einem Nervengeflecht, dem Plexus pharyngeus, der als Auslöser für Schluck- oder Würgereflex gilt. (2,3)

1.1.6 Blutversorgung und Lymphabfluss

Die Blutversorgung des Oropharynx wird gewährleistet durch Äste der Arteria carotis externa. (4) Beteiligt sind die Rami pharyngei der A. palatina ascendens und descendens, der A. pharyngea ascendens und der Aa. thyroideae superior et inferior. Der venöse Abfluss wird über den Plexus pharyngeus bewerkstelligt, der in die V. jugularis interna mündet. (2)

Der Sammelpunkt der Lymphe aus dem pharyngealen Bereich ist der Truncus jugularis. Dieser wird über die Nodi lymphoidei retropharyngei, die in unmittelbarer Nähe zum Plexus venosus laryngeus liegen und weiter über die Nodi lymphoidei cervicales anteriores und laterales profundi erreicht. (2) Der Nodus lymphaticus jugulodigastricus, ein Lymphknoten der tiefen, lateralen cervicalen Lymphknoten, stellt den primären Drainageort des Zungengrundes und der hinteren Pharynxwand dar, die bilateral drainiert werden, und der pharyngealen Tonsillen, die ipsilateral drainiert werden. Die retropharyngealen Lymphknoten filtern den weichen Gaumen und bilden die sekundäre Filtrationseinheit für die pharyngealen Tonsillen, den Zungengrund und die Rachenhinterwand.(4)

1.1.7 Histologie

Je nach Lokalisation im Pharynx findet man verschiedene Epithelarten. Dadurch, dass der Nasopharynx ausschließlich als Luftleiter fungiert, besitzt dieser ein respiratorisches Epithel, in dem seromuköse Drüsen eingebettet liegen. Anders bei Oro- und Hypopharynx, die zugleich auch noch Nahrung transportieren. Durch diesen Umstand sind in dem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel, mit dem sie ausgekleidet sind, zusätzlich noch muköse Drüsen, die Glandulae pharyngeae, eingestreut, die ein Sekret absondern, um die Nahrung gleitfähig zu machen.

Das respiratorische Epithel setzt sich fort bis auf die nasale Fläche des Gaumensegels, geht aber am Eintritt in die Mundhöhle in unverhorntes Plattenepithel über.(5) Unterlagert werden die Epithelien von einer Lamina propria und einer Muskelschicht.(4)

1.1.7.1 *Tonsilla palatina*

Die zur Mundhöhle gewandte Oberfläche der Gaumenmandel ist charakterisiert durch Krypten, die ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel ummantelt.

Gemäß ihrer Funktion als lymphatisches Organ und Teil des Waldeyerschen Rachenrings besitzt die Tonsilla palatina Lymphfollikel, über denen das Epithel aufgelockert und mit freien Zellen versehen ist (Follikel-assoziiertes Epithel). Neben Lymphozyten und Makrophagen finden sich in diesem lockeren Epithel auch dendritische Zellen und Granulozyten. Im Lumen der Krypten hat das Epithel eine andere Gestalt und ist aus wenigen Lagen von Plattenepithelzellen aufgebaut.(5) Dadurch, dass die Krypten tief in das lymphatische Gewebe hineinreichen, erweitern sie die für die Interaktion mit Antigenen zur Verfügung stehende Oberfläche derer auf 300 cm². Tote Zellen und zelluläre Ablagerungen sind Bestandteile des Lumeninhaltes der Krypten. (4) Eine Bindegewebskapsel umgibt die Tonsille und schließt zur Rachenwand hin ab.(5)

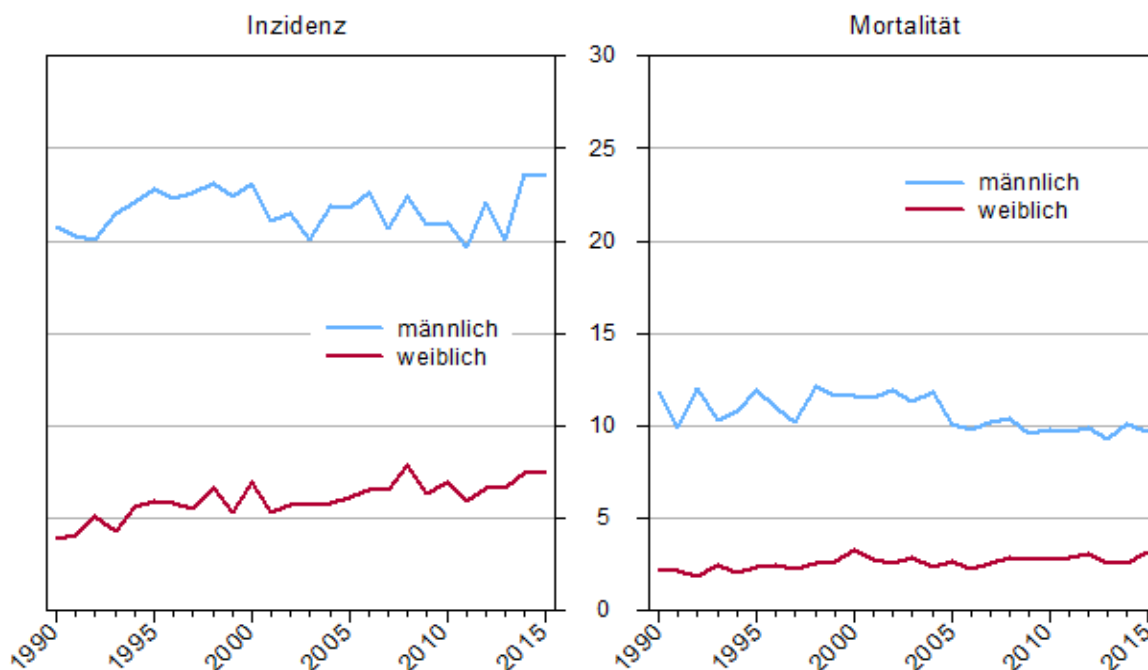
1.1.7.2 Tonsilla lingualis

Einen weiteren Anteil des Waldeyerschen Rachenrings stellt die Tonsilla lingualis dar. Ähnlich dem Aufbau der Gaumenmandel liegt das lymphatische Gewebe hierbei am Zungengrund.(5)

1.2 Epidemiologie

Mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von einer halben Million Fälle sind orale und pharyngeale Malignome die 6. häufigste Krebsart der Welt (bei Frauen an 8.Stelle, bei Männern an 4. Stelle(6)).(7) Die Inzidenz liegt bei 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Bei bösartigen Tumoren der Kopf- und Hals Region beläuft sich der Anteil der Oropharynxkarzinome auf 20 %.(6) In Österreich lag die Inzidenz von Kopf-Hals Tumoren im Jahr 2015 bei 15 Neuerkrankungen und die Mortalität bei 6 Sterbefällen pro 100.000 Personen pro Jahr, wobei sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität im Burgenland den Höchstwert erreichte. (8) Zwischen 1998 und 2002 lag die Inzidenzrate in Österreich für Männer bei 7,9 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr, bei Frauen bei 1,9 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr.(9) Die höchsten Inzidenzraten wurden in Südostasien und Osteuropa, die niedrigsten in China und Japan beobachtet. (10)

**Bösartige Neubildungen des Kopf & Halsbereiches im Zeitverlauf
altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen
(EUR13-Weltbevölkerung)**



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 06.12.2017) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 18.12.2017.

Abbildung 3: Inzidenz und Mortalität von Tumoren des Kopf- & Halsbereiches in Österreich (11)

Es bestehen weitreichende demographische Unterschiede in der Inzidenz des Oropharynxkarzinoms, die zwischen 1983 und 2002 vor allem in den Industrieländern, wie Australien, Kanada, den Vereinigten Staaten oder Großbritannien deutlich angestiegen ist. (7,9) Dies lässt sich vor allem auf die hohe Durchseuchungsrate mit dem humanen Papillomavirus zurückführen. Mittlerweile wird in der Literatur eine regelrechte virus-assoziierte Epidemie des Oropharynxkarzinoms beschrieben, die speziell Männer im jüngeren Alter (<50 Jahre) betrifft, die weder Zigaretten rauchen noch regelmäßig Alkohol konsumieren. Risikofaktoren dieser Gruppe sind unter anderem eine größere Zahl an Sexualpartnern, mit denen orale und/oder vaginale Sexualpraktiken in jungem Alter verübt wurden. (12) Jedoch wird auch eine Zunahme der Inzidenz bei Frauen, vor allem in Europa, beschrieben.(9)

Die Häufigkeitsdifferenz zwischen Mann und Frau hat sich über die Jahrzehnte zwar verringert, dennoch sind nach wie vor mit dem Verhältnis 2,8:1 mehr Männer

als Frauen betroffen.(7) Das Risiko, an einem Oropharynxkarzinom zu erkranken, steigt mit dem Alter, und die Mehrheit der Betroffenen hat bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das 50. Lebensjahr erreicht. Zwischen 2000 und 2004 lag der Altersmedian der Erstdiagnose in den USA bei 62 Jahren. (7)

1.3 Ätiopathogenese

Begünstigende Faktoren in der Entstehung von Oropharynxkarzinomen sind vor allem Alkohol- und Nikotinkonsum. 80 % der oropharyngealen Tumore entstehen durch deren Einwirkung, wobei vor allem bei Tumoren der Kopf-Hals Region der additive kanzerogene Effekt von Alkohol und Nikotin hervorgehoben werden muss.(6)

Erfolgt eine Exposition über einen längeren Zeitraum gegenüber diesen Noxen, entstehen zunehmend atypische Zellproliferationen in dem ausgesetzten Epithel. Hier kommt die Theorie der Feldkanzerogenisierung zu tragen.(6) Durch oben erwähnte Exposition entstehen mehrere Foci mit malignen Transformationen, die jedoch unabhängig voneinander sind. (13) Dies begünstigt in bis zu einem Viertel der Fälle die gleichzeitige oder spätere Entstehung von Zweitmalignomen in den Atem- und Speisewegen. (14)

Hierbei muss auch noch erwähnt werden, dass jeder Organismus unterschiedlich auf die Einwirkung von Noxen reagiert. Dies ist möglicherweise durch die individuell unterschiedliche Fähigkeit zur Verstoffwechslung der Noxen bedingt. Zudem kommt auch der Instabilität des Genoms und Unterschieden in der Kapazität, DNA zu reparieren, eine Bedeutung zu.

Ebenso beeinflussen toxische Substanzen, die beim Zigarren- oder Pfeiferauchen freigesetzt werden, sowie mangelnde Zufuhr von Vitamin-A oder α -Tocopherol die Entstehung des Oropharynxkarzinoms.(6) Welchen Stellenwert mangelnde Hygiene des Mundbereichs hat, ist bis dato unklar. (6)

1.3.1 Humanes Papillomavirus

Nicht zu vernachlässigen ist die immer relevanter werdende Infektion mit den humanen Papillomaviren. HPV ist ein zirkuläres, unbehülltes, doppelsträngiges Virus. Ungefähr 150 HPV-Typen wurden bisher entdeckt und anhand ihres onkogenen Potentials in high- und low-risk Gruppen eingeteilt. HPV ist ein sexuell übertragbares Virus, das mit der Entstehung von zervikalen und oropharyngealen Karzinomen assoziiert ist.(15)

Genomische DNA des onkogenen HPV wurde in ungefähr 26% der Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region festgestellt. Insbesondere HPV-16, einer der high-risk Stämme, scheint in der Pathogenese einer Subgruppe von Plattenepithelkarzinomen im Bereich von Kopf und Hals eine Rolle zu spielen.(16) Während die Inzidenz der HPV-negativen Oropharynxkarzinome, also die meist durch synergistischen Effekt von Alkohol und Nikotin induzierten Malignome, sich zwischen 1988 und 2004 um 50% reduzierte, stieg die Inzidenz der HPV-positiven Karzinome während derselben Periode um 225%. Grund dafür ist zum einen die zurückgegangene Prävalenz der Raucher, zum anderen die Veränderungen im Sexualverhalten. (17) Die wichtigsten Risikofaktoren sind hierbei viele wechselnde Sexualpartner und oral-anogener Kontakt. Bestimmte Konditionen und Verhaltensmuster, die die antitumoröse Immunität beeinflussen, könnten bei der Transformation von einer oralen HPV-Infektion zu einem HPV-assoziierten Karzinom relevant sein. Erst kürzlich wurde Marihuana als unabhängiger Risikofaktor für HPV-positive Malignome identifiziert. Dabei ist vor allem die Intensität, Dauer, und die kumulative Jahresanzahl des Gebrauchs von Bedeutung. Die immunmodulatorische Wirkung von Cannabinoiden wird entfacht, indem sie an CB2 Rezeptoren binden, die auf immunmodulatorischen Zellen des Tonsillengewebes exprimiert werden. Dadurch werden die eigentlichen Immunreaktionen auf virale Pathogene unterdrückt.(18)

Bei der initialen Infektion dringt das HPV-Virus in die Epithelzelle ein und entfacht eine chronische Infektion als ein virales Episom, oder integriert sich in das Wirtsgenom. Die HPV Onkoproteine E6 und E7 werden von beiden Formen der viralen DNA exprimiert, was zu einer Karzinogenese führt. Durch diese

Onkoproteine, die im Nukleus exprimiert werden, entsteht sowohl eine Degradation des Tumorsuppressorgens p53 als auch eine Inhibierung des Retinoblastomproteins. Bei HPV positiven Karzinomen führt die Inaktivierung des Retinoblastomproteins zu einer vermehrten Expression von p16, ein Biomarker, der für die immunhistochemische Bestimmung einer vorhandenen HPV-Infektion genutzt wird.(15)

1.4 Malignomlokalisationen

In der klinischen Onkologie wird der Oropharynx allgemein in 4 relevante Komponenten unterteilt: der Zungengrund, der weiche Gaumen, die Fossa tonsillaris mit den Gaumenmandeln und die Pharynxhinterwand. (4)

Tumore der hinteren Rachenwand sind selten. Meist bleiben sie unentdeckt, bis sie bereits eine beachtliche Größe erreicht haben, weswegen 50-75% dieser Tumoren erst in späten Stadien diagnostiziert werden. Aufgrund ihrer Nähe zur Mittellinie metastasieren Tumore der hinteren Rachenwand oft bilateral in die Halslymphknoten.

Plattenepithelkarzinome des Zungengrundes verhalten sich lokal, regionär und systemisch aggressiv. Selbst bei Tumoren im Stadium T1 oder T2 liegt zum Diagnosezeitpunkt typischerweise bereits eine lokoregionäre Metastasierung vor, wovon bei 20% der Patientinnen und Patienten die Lymphknoten bilateral betroffen sind. 30-50% der vom Zungengrundkarzinom Betroffenen entwickeln zu einem späteren Zeitpunkt Fernmetastasen.

Relativ unüblich sind auch die Karzinome des weichen Gaumens, die in der Regel aufgrund ihrer gut einsehbaren Position in früheren Stadien diagnostiziert werden. Dennoch bleiben sie meist bis zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch, was durch verstecktes submuköses Wachstum der Läsion zu einem großen Primärtumor führen kann. Speziell das Ausmaß der Tumorausbreitung spielt bei den Karzinomen des weichen Gaumens eine Rolle. Bei unilateralen Läsionen liegt die 5-Jahres-Überlebenszeit bei 70,8 %, bei bilateralen Läsionen oder einer Überschreitung der Mittellinie liegt diese nur mehr bei 51%. 70-80% der Oropharynxkarzinome haben ihren Ausgangspunkt an der Tonsille. (19)

1.4.1 Metastasierung

Mehr als 60% der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Oropharynx präsentieren sich mit zervikalem Lymphknotenbefall, 10-15% weisen bereits Fernmetastasen auf. Das Befallsmuster variiert je nach Lokalisation des Primums; bei Tumoren der Tonsille oder des Zungengrundes ist ein positiver Lymphknotenstatus am wahrscheinlichsten. Selten kommt es vor, dass die nächstgelegene Lymphknotenstation von den Metastasen übersprungen wird.

Ein bilateraler Befall der Lymphknoten liegt bei 25% der Oropharynxkarzinome vor. Die Ausnahme bilden Tonsillenkarcinome, die diesen deutlich seltener aufweisen.

Faktoren, die mit vermehrtem Vorkommen von befallenen zervikalen Lymphknoten assoziiert sind, sind ein fortgeschrittenes T-Stadium, Lymphgefäß- oder Perineuralscheideninvasion. HPV-Positivität der Tumoren korreliert mit einem fortgeschrittenen Lymphknotenbefall, die betroffenen Lymphknotenstationen sind jedoch ähnlich.(4)

Geht das Primum von den Gaumenmandeln aus, sind vor allem die jugulären, parapharyngealen und submandibulären Lymphknoten betroffen. Weniger häufig sind in diesem Fall die supraklavikulären Lymphknoten befallen. Zum Diagnosezeitpunkt liegt bereits in 75% der Fälle eine lymphogene Metastasierung vor, beidseitiger Befall der Lymphknoten bei 7-22%. Das Karzinom des weichen Gaumens, das in 45% der Fälle bei der Erstdiagnose eine lymphogene Metastasierung aufweist, befällt vor allem das superiore und mediane Level der Lymphknoten im Bereich des Jugulums. 20-32% der Personen zeigen bilateralen Befall. Tumore der Pharynxwand streuen in die Lymphknoten der Jugulumregion, sowie in oberhalb der Clavicula und unter dem Unterkiefer gelegene. (6)

Hämatogen metastasiert das Oropharynxkarzinom primär in die Lunge, seltener in Leber und Knochen. Ohne vorangegangenen Lymphknotenbefall erfolgt jedoch selten eine systemische Metastasierung; die Wahrscheinlichkeit letzterer vergrößert sich wesentlich ab 3 pathologischen Lymphknoten.(14)

1.5 Klassifikation

1.5.1 Histopathologische Subtypen

Obwohl sich kleine Speicheldrüsentumore, primär-lymphoide Tumore, undifferenzierte Tumore oder auch Sarkome im Oropharynx präsentieren können, ist der am häufigsten vorkommende histopathologische Subtyp mit 90 % das Plattenepithelkarzinom.(19) Seltener kann es an der Gaumenmandel zur Ausbildung eines lymphoepithelialen Karzinoms, auch Schmincke-Karzinom genannt, kommen, das seinen Ausgangspunkt an der Kryptenoberfläche hat. Merkmal dieser Malignomart ist, dass es nach Kontakt mit einem viralen Antigen (Epstein-Barr-Virus) zur Produktion einer lymphozytären Flüssigkeit im Gewebe kommt. Zudem können Lymphome im Bereich des Waldeyer Rachenrings entstehen. (14) HPV-positive Plattenepithelkarzinome unterscheiden sich histologisch von der mäßig differenzierten keratinisierten Morphologie, die Kopf-Hals-Tumore bisher ausgezeichnet hat: sie entstehen auf der Basis des retikulären Epithels von tonsillären Krypten, besitzen ein lobuläres Wachstum, sind nicht assoziiert mit einer Dysplasie des Oberflächenepithels, sind durchsetzt von Lymphozyten, besitzen keine signifikante Keratinisierung und manifestieren sich mit einer basaloiden Morphologie. (18)

1.5.2 Molekulare Eigenschaften

Bei HPV-assoziierten Tumoren wurden Unterschiede zu HPV-negativen Tumoren in der Expression von Proteinen des Zellzyklus und der cell-survival-Proteine, und im TP53 Mutationsstatus identifiziert.(20) HPV-positive Plattenepithelkarzinome exprimieren die viralen Onkoproteine E6 und E7, überexprimieren das p16 Genprodukt, und verursachen eher selten Mutationen im p53-Gen, das den gezielten apoptotischen Zelltod ermöglicht(18,21). Die funktionelle Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins durch das Onkoprotein E7 hat zur Folge, dass es zu einer „up-Regulation“ der p16 Expression kommt. (18)

Je nach Studie ließen sich bei 33-100% der Oropharynxkarzinome eine Mutation oder Überexpression des p53-Gens feststellen, was selbst auf T1 oder in-situ Karzinome zutraf. Zudem wurde bei 80% der Karzinome eine Amplifikation von EGFR entdeckt, Veränderungen im Expressionsprodukt von ras, c-myc und erbB2 ebenso. (14)

1.5.3 Grading

Prinzipiell erfolgt die Einteilung des Malignitätsgrades in den Stufen 1-4:

GX	Nicht bestimmbar
G1	hoch (gut) differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	niedrig (gering, schlecht) differenziert
G4	undifferenziert

Tabelle 1: Grading (14)

In retrospektiven Analysen zu allen Tumorlokalisationen im Oropharynx wurde festgestellt, dass ungefähr 60% der Karzinome mäßiggradig differenziert, 20 % gut differenziert und ebenso 20 % schlecht differenziert waren.(19)

1.5.4 TNM-Klassifikation

Die American Joint Committee on Cancer(AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM Klassifikation ist ein universell akzeptiertes Staging-System, das das Ausmaß der Tumorprogression beschreibt. Das Staging ist wichtig für die Therapiewahl, die Vorhersage der Prognose und die Patientenstratifikation für therapeutische Studien.(15) Da die siebte Edition der TNM-Klassifikation für Oropharynxkarzinome von Nikotinabusus-assoziierten Oropharynxkarzinomen abgeleitet wurde, suggerierten Huang et al. (2015) eine unterschiedliche TNM-Klassifikation für HPV-assoziierte und nicht-HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome.(22) In der 8.Auflage der TNM-Klassifikation wurden Oropharynxkarzinome nun in high risk-HPV-assoziierte- und nicht-HPV-assoziierte Karzinome unterteilt. (23) Da für die erfassten Patientendaten die 7.Auflage der TNM-Klassifikation verwendet wurde, wird diese nachfolgend erörtert.

T-Stadium	Kriterien
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in seiner größten Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur linguale Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltrierte eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 2: TNM: Klinische Klassifikation T-Stadium, 7. Auflage (24)

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

Tabelle 3: TNM: Klinische Klassifikation N-Stadium, 7.Auflage (24)

M-Stadium	Kriterien
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 4: TNM: Klinische Klassifikation M-Stadium, 7.Auflage (24)

Stadiengruppierung			
Stadium 0	Tis	N0	N0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: Stadiengruppierung nach UICC (24)

1.6 Symptome und Klinik

In den Anfangsstadien der Erkrankung kommt es selten zur Ausprägung von Symptomen. Erst im späteren Krankheitsverlauf gibt sich der Tumor durch Schmerzen in den Ohren oder im Hals, Schluckbeschwerden, unilaterale Schmerzen beim Schluckvorgang sowie durch eine kloßige Sprache, eine Kieferklemme, Foetor ex ore, Lymphadenopathien oder Hämorrhagie zu erkennen.(6) Erfasst der Tumor umliegende Strukturen kann dabei auch eine Schädigung des Nervengewebes, beispielsweise eine Hypoglossusparese, auftreten.(14)

Oropharynxkarzinome werden trotz der auftretenden Beschwerden oft erst in späteren Stadien diagnostiziert.(25) Laut Rogers et al. (2011) war aus der Perspektive der Patientinnen und Patienten der Grund für die meist späte Vorstellung beim Arzt, dass die Symptome aus deren Sicht belanglos waren und sich von selbst bessern würden.(26)

Das initiale Symptom bei Patientinnen und Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom ist zumeist eine bemerkte Schwellung am Hals, während bei HPV-negativen üblicherweise Symptome auftreten, die mit dem Wachstum des Primums verbunden sind, wie zum Beispiel Halsschmerzen, Dysphagie oder Odynophagie.(25)



**Abbildung 4: Maligne Formation im Bereich
des weichen Gaumens (27)**

1.7 Diagnostik

1.7.1 Nicht-invasive Diagnostik

Für die Erarbeitung des Risikoprofils ist die Anamnese, mit Hauptaugenmerk auf Trink-, Rauch- und Essgewohnheiten, von großer Wichtigkeit.

Bei der Untersuchung des physikalischen Status sollte einer möglichen Kieferklemme oder einem eingeschränkten Bewegungsumfang der Zunge Aufmerksamkeit entgegengebracht werden, ebenso wie der Beurteilung des Zustandes der Zähne. Der inferiore Bereich des Oropharynx kann mithilfe eines Spiegels sichtbar gemacht werden. Für die Beurteilung des Gaumens und der Fossa tonsillaris ist ein Mundspatel ausreichend.(14) Oft macht der Tumor sich durch sein über die Oberfläche hinaus wachsendes, infiltrativ-zerstörendes und ulzeröses Erscheinungsbild bereits bei der Inspektion bemerkbar.(6) Bei Tumoren, die auf den Zungengrund übergreifen haben, beziehungsweise primär davon ausgehen, kann die Palpation zur Erfassung derer hilfreich sein. Zudem sollte ein Lymphknotenstatus erhoben werden. Spezielle Laborparameter müssen nicht erfasst werden.(14)

Um einen umfassenden und in die Wandschichten reichenden Einblick in die Anatomie des Pharynxraumes zu bekommen, sind die Computertomographie und, bei überlappenden Zahnartefakten, die Magnetresonanztomographie die bestmöglichen Verfahren, da man selbst schwer beurteilbare Regionen und Bestandteile des Pharynx so darstellen kann.(6,14) Eine andere Methode, um Strukturen zu beurteilen, ist der Ultraschall. Wird ein suspektes Areal erfasst, ist es möglich, im Zuge dessen eine Biopsie durch Feinnadelaspiration zu entnehmen.(14)

Für die Staging-Untersuchung kann in Hinblick auf potentielle Lungenmetastasen bzw. ein gleichzeitig auftretendes Bronchialkarzinom ein Thoraxröntgen durchgeführt werden. Weitere Untersuchungsmodalitäten im Rahmen des Stagings sind die Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs sowie der Halsweichteile. Bei fortgeschrittenen Tumorstadien können die Skelettszintigraphie und die Computertomographie des Thorax zu tragen kommen,

um etwaige systemische Metastasen festzustellen. Welchen Stellenwert die Positronenemissionstomographie im Staging innehat, ist noch fraglich(6,14)

1.7.2 Invasive Diagnostik

Um die Beteiligung anderer Strukturen in der Umgebung zu erfassen, ist auch eine Endoskopie der übrigen Pharynxanteile sowie des Kehlkopfes unerlässlich.

Mithilfe der Panendoskopie kann ein eventuell vorhandenes Sekundärmalignom, das zumeist ösophagealen Ursprungs ist, und die Extension ebenfalls festgestellt werden.(6)

1.7.2.1 Biopsie und HPV-Bestimmung

Besteht die Vermutung eines malignen Prozesses, sollte vom verdächtigen Areal eine Probe entnommen werden. (6)

Aktuell verwendete Methoden, um eine mögliche vorangegangene HPV-Infektion im Gewebe zu diagnostizieren, sind PCR-basierte Strategien, typspezifische In-situ Hybridisierung und die immunhistochemische Detektion des Ersatz-Biomarkers, dem p-16 Protein. (18)

Obwohl p16 keinen definitiven Beweis einer HPV Infektion liefert, wird dieser Test aufgrund der geringen Kosten und der hohen Sensitivität als sehr nützlich empfunden.(15)

Ein direkter Vergleich zwischen der immunhistochemischen Untersuchung auf p16 und HPV-16 in situ Hybridisierung ergab in ungefähr 25% eine Diskrepanz bezüglich des Ergebnisses, was durch das zwischenzeitliche Vorkommen anderer (nicht HPV-16) Stämme bedingt ist, andererseits aber auch durch die nicht optimale Bestimmung mit p16 als Marker. Um eine Sensitivität von 100% in der Detektion von HPV-16 positiven Tumoren zu erreichen, ist es sinnvoll, zunächst mithilfe der p-16 Immunhistochemie die HPV-negativen Fälle auszuschließen. Daraufhin oder währenddessen kann eine HPV-16 in situ Hybridisierung durchgeführt werden, um falsch positive Fälle mit einer Spezifität von nahezu 100% ausschließen zu können.(18)

1.8 Therapie

In die Auswahl der Therapiemodalitäten für die Behandlung des Oropharynxkarzinoms sollten nicht nur die Krankheitskontrolle und die Überlebenschancen miteinfließen, sondern auch die Toxizität und die langfristigen funktionellen Einschränkungen durch die Therapie. Das multidisziplinäre Herangehen ist essentiell. Man sollte für jede Patientin und jeden Patienten individuell den Nutzen der einzelnen Therapiemöglichkeiten (Operation, RTX, CTX) abschätzen. (28)

1.8.1 Operative Verfahren

1.8.1.1 Tumorentfernung

Der Oropharynx kann für chirurgische Interventionen auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Begrenzte Tumoren des Gaumens sind mit dem Instrumentarium direkt durch die Mundhöhle zugänglich. Sowohl Tumore des Zungengrundes und der hinteren Pharynxwand, als auch größere Oropharynxtumoren unabhängig von ihrer Herkunft, können nur durch spezielle transorale Herangehensweisen oder externe Zugänge erreicht werden. Die Vorteile des transoralen Zuganges sind unter anderem weniger Eingriffe in die normalen Gewebsbeziehungen, die Erhaltung der Gefäßsituation, eine bessere postoperative Beurteilung der Resektionsränder und des Öfteren schnellere Erholung und Wiederkehr der Funktionsfähigkeit.(4)

Die Standards des transoralen Zuganges inkludieren den Gebrauch von Elektrokaatern, die transorale Laser-Mikrochirurgie mit einem Operationsmikroskop und CO₂-Laser oder die transorale roboterassistierte Operation. Limitationen dieser Techniken beinhalten das Ausmaß der Tumorausbreitung und die Sichtbarkeit des Tumors. Gebiss, Schmäle der Mandibula, geringe Mundöffnung, große Zunge, limitierte Halsextension und Retrognathie können die Einsehbarkeit des Tumors erschweren. Tumore mit Knocheninvasion, befallenen Karotidenscheiden oder Tumore, die ein

Konglomerat mit befallenen Lymphknoten bilden, ermöglichen typischerweise keinen transoralen Zugang. Bei transoraler Laserresektion und roboter-assistierter Resektion wird der Tumor meist stückweise reseziert.(4)

Die 3 Hauptzugänge neben dem transoralen Zugang sind die Mandibulotomie, die laterale Pharyngotomie und die mediane transhyoidale Pharyngotomie. Die Mandibulotomie gewährt den umfangreichsten Zugang. Man spaltet die Lippe in der Mittellinie, und eine paramediane Mandibulotomie wird durchgeführt. Der Mundboden, mylohyoidale und genioglossale Anhänge werden geteilt, und der Unterkiefer eröffnet. Auf diese Weise kann man den Tumor en bloc entfernen und im Zuge dessen größere Defekte reparieren. Wenn die ablativen und rekonstruktiven Verfahren abgeschlossen sind, werden die Weichteile wieder miteinander verbunden, und anschließend wird die Mandibula wieder mit einer Titanplatte verschlossen. Durch diesen Zugang werden aufgrund des entstehenden Ödems und um intraorale Inzisionen abheilen zu lassen eine PEG-Sonde für 14 Tage und vorübergehend ein Tracheostoma notwendig. Die laterale Pharyngotomie und der transhyoidale Zugang erfolgen über den Hals, nachdem der Hyoidmuskel lateral oder medial losgelöst wurde. Bei diesen Zugängen wird auch eine temporäre PEG-Sonde notwendig, jedoch wird weniger Gewebe mobilisiert, wodurch die Funktion schneller wiedererlangt werden kann.(4)

Im Rahmen der Operation können in weiterer Folge eine funktionelle Einschränkung des Oropharynx mit Schluckstörungen, Rhinophonie, und einer Kieferklemme auftreten. Wird durch die Operation ein Teil der Mandibula freipräpariert, erhöht dies das Risiko für eine Nekrose des Knochens nach einer Bestrahlung.(6)

1.8.1.2 Neckdissection

Bei fehlenden Fernmetastasen ist der metastatische Befall der zervikalen Lymphknoten der wichtigste klinisch-pathologische prognostische Faktor bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Aus diesem Grund ist die Auswahl einer adäquaten Therapie der

Lymphknoten von wesentlicher Bedeutung, um einem Rezidiv vorzubeugen. Die Neckdissection, mit oder ohne postoperativer Radiotherapie oder Chemotherapie, ist eine der fundamentalen therapeutischen Optionen in der Behandlung von Lymphknotenmetastasen. Die ursprünglich ausgeführten Operationsmethoden, radikale und modifiziert radikale Neckdissection, werden nach und nach durch die selektive Neckdissection ersetzt, da die genannten klassischen Methoden in einigen Fällen einer Überbehandlung entsprechen und die damit einhergehenden Nebenwirkungen minimiert werden sollen.(29) Bei der selektiven Neckdissection werden Lymphknoten von einem oder diversen Level entnommen. Wird ein Befall weiterer Bereiche festgestellt, so kann die Neckdissection auf umliegende Gebiete erweitert werden.

Im Gegensatz dazu werden bei einer radikalen Neckdissection die Level I-V, N. accessorius, M. sternocleidomastoideus und die V. jugularis interna reseziert während bei der modifizierten radikalen Neckdissection die V. jugularis interna und der N.accessorius belassen werden.(6)

Die Lymphknotenexstirpation wird standardmäßig gemeinsam mit der Resektion des Tumors durchgeführt. Sowohl die Lokalisation und die Extension des Primums, als auch das Ausmaß der lokoregionären Streuung, kann die Art der Neck-Dissection definieren.

Bei Lymphknotenbefall sollte eine Neckdissection der Level I-V durchgeführt werden, bei Mittellinienüberschreitung oder Befall der kontralateralen Seite sollte beidseits eine solche durchgeführt werden. Allerdings ist bei weniger als 5% der radiographisch negativen Befunde ein wirklicher Befall zu finden, und das Schonen dieser Level könnte sowohl die Speicheldrüsenfunktion, die Fazialisfunktion und die Schulterfunktion erhalten als auch Lymphödeme und Fibrosierung vorbeugen.(4)

Durch den Eingriff können peri-, und postoperativ Blutungen, Infektionen im Operationsgebiet und Wundheilungsstörungen auftreten. Weiters können Nerven, wie der N.accessorius, N.hypoglossus, N.vagus oder N.phrenicus beschädigt oder irritiert werden, was zu entsprechenden Ausfallserscheinungen führen kann. Häufig treten im späteren Verlauf auch Schmerzen der Schulter oder des Armes auf. (6)

1.8.2 Chemotherapie

Die Indikation für die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie besteht bei Tumoren des Stadiums 3 und 4 mit nicht gegebener Resektabilität. Voraussetzung ist ein dafür geeigneter körperlicher Zustand der Patientin/des Patienten. Mithilfe der neoadjuvanten Therapie wird versucht, den Tumor auf eine resektable Größe und Ausdehnung zu reduzieren.(14)

Grundsätzlich werden 3 Zyklen schnellstmöglich nach Diagnosestellung verabreicht.(14) Eine Form der neoadjuvanten Therapie besteht aus der Kombination von Cisplatin und 5-Fluorouracil. Taxan-basierte Induktionstherapien zeigten jedoch bessere Resultate hinsichtlich der progressionsfreien Zeit und Gesamtüberlebenszeit.(30,31) Daher stellt Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU derzeit das Modell der Wahl dar.(30) Weiters konnte gezeigt werden, dass HPV-positive Oropharynxkarzinome eine höhere Ansprechrate auf die Induktionschemotherapie als HPV-negative Oropharynxkarzinome aufweisen.(28)

Die Chemotherapie als definitive Therapieform ist aufgrund der eher geringen Empfindlichkeit des Oropharynxkarzinoms gegenüber antineoplastischen Substanzen weniger sinnvoll und führt nicht zu einer erfolgreichen Bekämpfung der Erkrankung.(14) Chemotherapeutika fungieren allerdings unter einer konkomitanten Radiochemotherapie als Radiosensitizer. Hierbei werden am häufigsten eine drei-wöchentlich Therapie mit Cisplatin (100mg/m² alle 21 Tage für 2 oder 3 Dosen), eine wöchentliche Verabreichung von Cisplatin (30-40 mg/m²) oder eine wöchentliche Gabe von Carboplatin (AUC=2) mit Paclitaxel (45 mg/m²) verwendet. Wegweisende Studien haben die 3-wöchentlich Therapie mit Cisplatin 100 mg/m² als das Standardmittel in der konkomitanten Radiochemotherapie ermittelt.(32)

Cisplatin und Carboplatin sind Platinumanaloga, die sich speziell in ihrem Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Das Toxizitätsprofil von Cisplatin ist durch Übelkeit/Erbrechen, Nierendysfunktion, Neuro- und Ototoxizität gekennzeichnet. Im Vergleich dazu kann eine Behandlung mit Carboplatin speziell

eine Suppression des Knochenmarks (besonders eine Thrombozytopenie) hervorrufen, weniger stark ausgeprägt kommt es zu neurotoxischen Nebenwirkungen oder gastrointestinalen und renalen Dysfunktionen.

In der zytotoxischen Wirkweise sind die beiden Substanzen ident. Als nicht klassische Alkylantien binden sie an die zelluläre DNA, um Quervernetzungen herzustellen. In Folge dessen werden die Synthese der DNA und Reparaturmechanismen inhibiert. Das quantitative Level der Platin-DNA Komplexbildung korreliert mit dem Ausmaß der Zelltode. Da Carboplatin chemisch stabiler ist als Cisplatin, reagiert es weniger mit DNA, weshalb eine höhere Dosis von Carboplatin notwendig ist, um vergleichbare antitumorale Effekte zu erzielen.(33,34)

Eine simultane wöchentliche Gabe von Cetuximab ist bei einer Kontraindikation für eine platinum-basierte Chemotherapie indiziert (z.B. im Rahmen einer renalen Dysfunktion oder einer Höreinschränkung). Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gezielt an den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) andockt.(35) EGFR ist ein transmembranöser Zelloberflächenrezeptor, der bei über 90% der Kopf- und Hals-Tumoren überexprimiert wird. Das vermehrte Vorkommen dieses Rezeptors ist mit einem höheren initialen Tumorstadium, vermehrten Lymphknotenmetastasen, verringerter Rezidiv-freier Zeit und verringertem Gesamtüberleben assoziiert.(36) Die Therapie von lokoregionär fortgeschrittenen Kopf- und Hals-Tumoren mit konkomanter hochdosierter Radiotherapie in Kombination mit Cetuximab verbessert die lokoregionäre Kontrolle und reduziert die Mortalität im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie.(37)

1.9 Radiotherapie

Strahlung ist ein physikalisches Mittel, das für die Zerstörung von malignen Zellen verwendet werden kann. Durch die ionisierende Wirkung der Strahlung bei dem Durchdringen von Geweben können Zellen direkt oder indirekt infolge von genetischen Veränderungen zugrunde gehen.

Hoch-energetische Strahlung schädigt die DNA der Zellen und inhibiert so ihre Fähigkeit sich zu teilen und zu vermehren. Da Strahlenschäden sowohl maligne als auch gesunde Körperzellen betreffen, ist das Ziel der Bestrahlung, maximale Strahlendosis auf die malignen Zellen zu applizieren und zugleich die Dosis, die auf gesunde Zellen fällt, zu minimieren. Normale Zellen können sich im Vergleich zu bösartig transformierten Zellen durch zelleigene Mechanismen mit einer höheren Geschwindigkeit reparieren, und so ihre normale Funktion beibehalten, was sich bei der Strahlentherapie zunutze gemacht wird.(38)

1.9.1 Indikationen

Eine Strahlentherapie kann sowohl im kurativen Setting, als auch als eine sehr effektive Modalität im Rahmen einer palliativen Therapie angewendet werden. Zweck der palliativen Anwendung ist die Reduktion der durch eine Tumormasse verursachten Symptomatik. Weitere Indikationen einer Strahlentherapie beinhalten kombinierte Behandlungsstrategien unter Einbindung von operativen Maßnahmen, Chemotherapie oder Immuntherapien. Wird die Bestrahlung vor einer Operation angewandt (neoadjuvante Therapie), dient sie der Verkleinerung des Tumors. Nach einer Operation kann das Operationsgebiet bestrahlt werden, um mikroskopische Tumorzellen, die eventuell im Gewebe verblieben sind, zu zerstören.(38)

Indikationen für die Anwendung einer Strahlentherapie bei oropharyngealen Malignomen werden unter dem Punkt „Therapieschemata“ erläutert.

1.9.2 Techniken

Eine allgemein angewandte Technik in der Behandlung von Malignomen mithilfe von Bestrahlung ist die Fraktionierung. Hierbei werden zumeist tägliche Fraktionen von 1,5 – 3 Gray über mehrere Wochen appliziert. Grund für diese Applikationsform sind die unterschiedlichen radiobiologischen Eigenschaften von gesundem und malignem Gewebe. Durch dieses Therapieregime wird für die gesunden Zellen ein Überlebensvorteil geschaffen, da subletale Schäden besser repariert werden können. Normale Zellen proliferieren langsamer als Krebszellen und haben so mehr Zeit, Schäden vor der Replikation zu beheben.(38)

Die Fraktionierung und Gesamtdosis gerichtet nach dem Tumorstadium werden im Punkt „Therapieschemata“ erläutert.

In dieser Studie angewandte Techniken zur Behandlung des Oropharynxkarzinoms sind die 3D-konformale Bestrahlungstechnik und die intensitätsmodulierte Radiotherapie, mit der Möglichkeit eines simultan integrierten Boosts oder einer volumenmodulierten Radiotherapie. Diese werden nachfolgend vorgestellt.

1.9.2.1 3D-konformale Radiotherapie

Als Grundlage für die 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) fungieren CT-Aufnahmen, mittels derer die exakte Lokalisation des Tumors erfasst und kritische Organstrukturen in der Einstellung des Strahls geschützt werden. Die Strahlung soll dem makroskopischen Tumolvolumen (**Gross Tumor Volume**) verabreicht werden, mit einem Rand für die mikroskopische Tumorextension, dem klinischen Zielvolumen (**Clinical Target Volume**). Für Unsicherheiten wie Organbewegungen und Einstellungsvariationen wird das Planungs-Zielvolumen (**Planning Target Volume**) festgelegt (Abb. 5).(38)

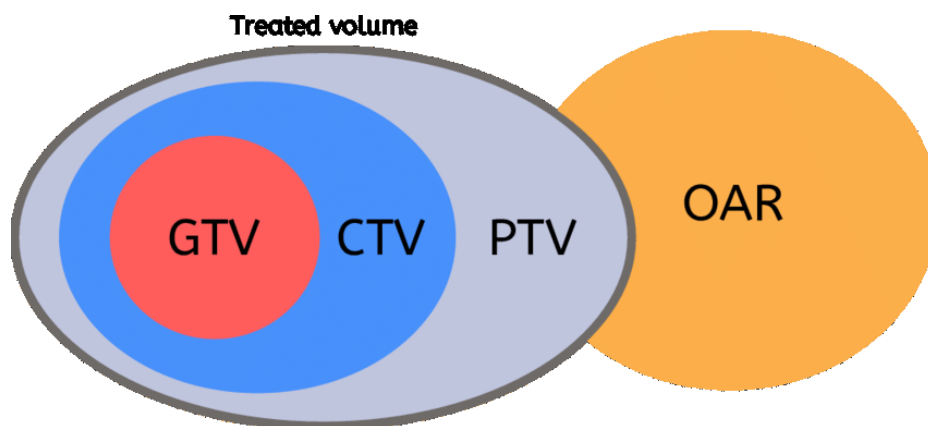


Abbildung 5: Schematische Darstellung des GTV, CTV, PTV und OAR (39)

Die dreidimensionale konformale Radiotherapie erlaubt präzise Dosiskalkulierungen, die die axiale Anatomie und komplexe Gewebkonturen berücksichtigen. In den 1990er Jahren führten Fortschritte im technologischen Bereich zur Entwicklung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). Die Technik der IMRT ist komplexer und ressourcenintensiver als die 3D-konformale Radiotherapie.(40)

Die IMRT hat zunehmend Aufmerksamkeit als neue Technik erhalten, die möglicherweise eine Reduktion der toxischen Effekte ermöglicht, während die lokoregionäre Kontrolle des Malignoms durch eine hochdosierte Bestrahlung erhalten bleibt.(41)

1.9.2.2 Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Die IMRT ist eine fortgeschrittenere Form der 3D-CRT, die unterschiedliche Strahlungsintensitäten verwendet, um so die Bestrahlungsdosis am geplanten Zielvolumen zu vergrößern, während die Irradiation des normalen Gewebes minimiert wird. Ein Vorteil der IMRT gegenüber der 2D- oder 3D-Radiotherapie für Kopf- und Halstumore ist die Reduktion der Nebeneffekte, speziell der Xerostomie. Mit einer IMRT können komplexe Tumore mit Dosisescalation behandelt werden, während Risikoorgane, speziell die Speicheldrüsen, geschützt werden können. (42) Somit wird die IMRT mittlerweile als die Standardbehandlung für Kopf- und Hals-Tumoren, inklusive Oropharynx Tumoren, angesehen.(43)

Eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie wird ermöglicht durch:

- 1.) inverse Planungssoftware (jeder Strahl wird in viele kleine Strahlen gebrochen und jedem wird eine Strahlungsintensität zugeordnet)
- 2.) computergesteuerte Intensitätsmodulation mehrerer Strahlenbündel während der Behandlung(38)

Die IMRT ist mittlerweile in vielen Kliniken verfügbar und erfolgt mit Linearbeschleunigern (Linac) mit statischen oder dynamischen Multi-leaf-Kollimatoren oder Tomotherapiegeräten. Ein Linac ist ein elektrisches Hochspannungsgerät, das Elektronen auf hohe Energien beschleunigt und sie auf den Zielbereich der Gantryeinheit zielt. Die Gantryeinheit besteht meistens aus Wolfram oder Gold. Während der Kollision wird die kinetische Energie der Elektronen zu hochenergetischen Photonen konvergiert. Die Energie der Photonenstrahlung liegt bei der externen Bestrahlung im Megaelektronenvoltbereich (MeV). Die Photonenstrahlung wird mit dem Kollimator im Bestrahlungsgerät verschmälert und geformt.(38,44,45) Multi-leaf-Kollimatoren bestehen aus einzelnen, sich unabhängig von einander bewegenden Metallblättern. Diese ermöglichen eine intensitätsmodulierte Bestrahlung, also die Applikation kalkulierter inhomogener Dosen, durch Blockierung von Strahlenbündeln. Diese Herangehensweise ist die Kernidee der inversen Behandlungsplanung und ist essentiell in der Behandlung von Kopf- und Halsmalignomen.(46) Ein Nachteil einer IMRT ist jedoch, dass deren Anwendung, im Vergleich zu konventionellen Methoden, in einer größeren Inhomogenität der Zieldosis resultiert. Es kann zu einer Herausforderung werden, ungewünschte „hot spots“ in dem GTV und innerhalb des normalen Gewebes zu minimieren. Diese „hot spots“ erhöhen abhängig von der Lokalisation die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von postinterventionellen Komplikationen.(47)

Die volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) ist eine Form der intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Diese Technik ermöglicht mehr Flexibilität in der Dosisabgabe aus einer Vielzahl von Winkeln mit kontinuierlicher Modulation der Strahlblenden und der Dosisrate. Die VMAT hat somit das Potential für eine verbesserte Dosisleistung und Zielabdeckung, und die Dosisinhomogenität im Vergleich zur IMRT ist vermindert.(48)

Die Technik des simultan integrierten Boosts (SIB) erlaubt eine gleichzeitige Applikation unterschiedlicher Dosen an unterschiedlichen Zielvolumina innerhalb einer einzelnen Behandlungsfraction. Die SIB-IMRT kennzeichnet sich durch die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit und eine Erhöhung der Fraktionsgröße, die dem Boostvolumen verabreicht wird. Hierbei ist gemeint, dass innerhalb einer Behandlungssitzung dem Boostvolumen eine Fraktionsgröße von zum Beispiel 2,2 Gray, und dem elektiven Volumen nur 1,8 Gray verabreicht werden. Dadurch kann das Hochrisikogebiet mit weniger Fraktionierungen behandelt werden im Vergleich zu konventionellen Zeitplänen.(49)

1.9.3 Planungsverfahren

Vor einer Radiotherapie sollten sich Betroffene einer Sprachtherapie, einer zahnärztlichen Untersuchung und einer diätetischen Beratung unterziehen.(35)

Notwendig für die Planung einer Bestrahlung ist die Anfertigung einer Bildgebung der zu bestrahlenden Region. Hierbei werden Computertomogramme – idealerweise mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel – mit 3 mm dicken Schichten angefertigt. Beinhaltet sein sollten die Strukturen von der Schädelbasis bis zur Spitze des Aortenbogens. Das CT-Datenset wird in das Planungssystem importiert. Viele oropharyngeale Tumoren sind leichter mittels eines Magnetresonanztomogramms zu planen, dieses kann man zusätzlich verwenden, um das makroskopische Tumolvolumen besser zu definieren.(50)

Konformale Methoden, wie die IMRT, sind bei einer 3D-Planung abhängig von einer sorgfältigen Abgrenzung der Behandlungsvolumina. Das GTV sollte das Primum und die makroskopisch sichtbar befallenen Lymphknoten umfassen. Wurde die Patientin/der Patient zuvor mit einer Induktionstherapie oder chirurgisch behandelt, muss das Tumolvolumen beim Planungs-CT erneut geprüft werden; das initiale Behandlungsvolumen sollte im GTV abgegrenzt werden. Das klinische Zielvolumen ist typischerweise in 3 unterschiedliche Volumina eingeteilt, die 3 unterschiedliche Dosierungen erhalten. Das CTV1 beinhaltet das GTV mit einem 7-10 mm großen Rand. Das CTV2 setzt sich aus dem benachbarten Hochrisikogebiet und einem Rand um das CTV1, dem Bereich um das Primum und den involvierten Lymphknotenregionen zusammen. Das CTV3 beinhaltet die Region mit geringem Krankheitsrisiko, inklusive des kontralateralen Risikobereiches, und Lymphknoten, die vom Primum entfernt sind, aber das Areal drainieren. In Abbildung 6 werden die unterschiedlichen Volumina anhand der Konturierung eines Zungengrundkarzinoms dargestellt, wobei das rote Volumen das CTV1, das blaue Volumen das CTV2 und das gelbe Volumen das CTV3 zeigt.(43)

Das Rückenmark ist mit einem 5mm breiten isozentrischen Rand als Risikoorgan umrissen. Die Speicheldrüsen sind konturiert, sie sind jedoch allgemein schwierig

auf einem CT zu definieren aufgrund häufig vorkommender Zahnartefakte. Hierbei kann ein Magnetresonanztomogramm hilfreich sein. Der Hirnstamm ist ebenfalls als Risikoorgan konturiert.(50)

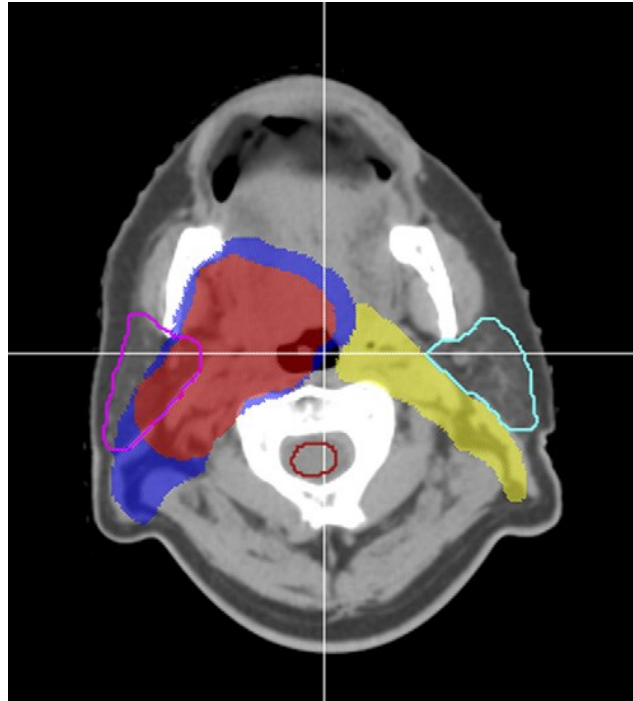


Abbildung 6: Konturierung eines Zungengrundkarzinoms rechts (Stadium T2 N2b) (43)

Für Patientinnen/Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist die Positionierung relativ standardisiert, um eine konforme Behandlung mit reproduzierbarer Lagerung zu ermöglichen. Die Patientinnen/Patienten werden typischerweise auf dem Rücken liegend mit einer fixierten Kopfstütze gelagert und mit einer thermoplastischen Maske immobilisiert (Abb. 7). Abhängig von der Lage des Tumors kann ein intraoraler Stent oder Aufbissblock verwendet werden, um die Zunge zu immobilisieren und das gesunde Gewebe zu schonen. Wenn der Tumor zuvor chirurgisch reseziert wurde, werden die Operationsnarben mit einem strahlenundurchlässigen Draht markiert, und ein Bolus, der der Größe des Narbengewebes entspricht, kann über der Narbe platziert werden.(43)

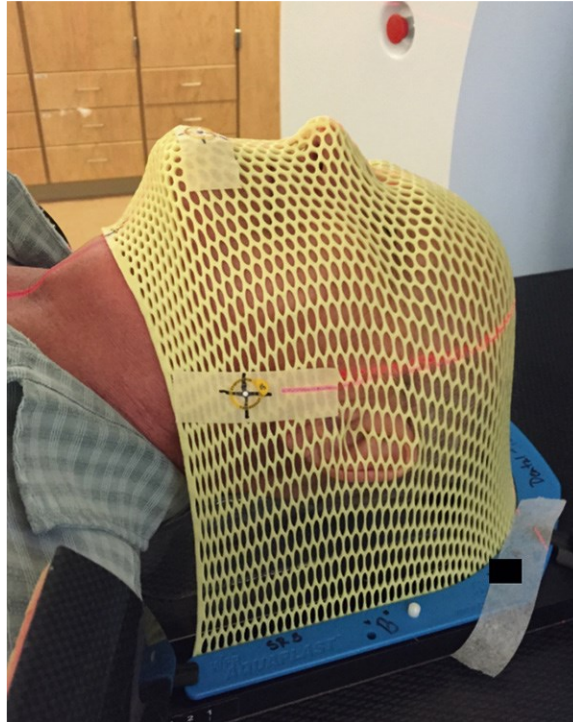


Abbildung 7: Thermoplastische Maske (45)

1.9.4 Effekte

Der biologische Effekt der Bestrahlung hängt von dem linearen Energietransfer (LET), der Gesamtdosis, der Fraktionierung und der Radiosensitivität des betroffenen Gewebes ab. Ein niedriger LET führt zu einer geringeren Energieabgabe als eine Bestrahlung mit hohem LET.(38)

Der Schaden an Zellen durch Strahlung entsteht durch folgende Effekte:

1. Direkter Schaden: direkte Interaktionen der Strahlung mit der zellulären DNA
2. Indirekter Schaden: verursacht durch freie Radikale, die durch Ionisierung oder Exzitation der Wasserkomponenten der Zelle frei werden

Doppelsträngige DNA-Brüche sind irreparabel und hauptsächlich verantwortlich für das Untergehen der Zellen.(38)

Das Hauptziel der Strahlentherapie ist, den malignen Zellen ihre Teilungsfähigkeit zu nehmen. Bestenfalls löst sie den Zelltod aus. Dies kann auf mehreren Wegen geschehen:

- Apoptose: der programmierte Zelltod, charakterisiert durch eine Schrumpfung der Zelle und die Formierung von apoptotischen Körperchen
- Mitotischer Zelltod: durch Fehltrennung der Chromosomen entstehen Zellformationen abnormer Größe mit multiplen Nuklei
- Nekrose: durch Schwellung der Zelle platzt die Zellmembran mit konsequentem Verlust der intrazellulären Bestandteile
- Seneszenz: bei permanentem Verlust der Proliferationsfähigkeit spricht man von Seneszenz. Betroffene Zellen sind zwar lebensfähig, produzieren jedoch keine DNA mehr.
- Autophagie: die Zelle verdaut sich selbst durch Enzyme der Lysosomen (38)

1.9.5 Nebenwirkungen

Ein gewisses Maß an vorübergehender oder permanenter Gewebsschädigung ist unweigerlich mit der Verwendung tumorizider Strahlung verbunden.

Die oralen Komplikationen, die daraus entstehen, können physisch und psychologisch enorm belastend sein, außer die Patientin/der Patient wurde ausreichend aufgeklärt und die Nebeneffekte werden effizient und effektiv therapiert. Komplikationen, die durch eine orale Radiatio entstehen, gehen von einer Schädigung der Speicheldrüsen, der oralen Mukosa, der oralen Muskulatur und des Alveolarknochens aus. Diese Schäden führen direkt oder indirekt zu einer Anhäufung klinischer Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die Xerostomie, Zahnverfall, Mukositis, Geschmacksverlust, Osteoradionekrose, Infektion, Trismus und Stomatitis. Die Manifestationen variieren in Art, Dauer und Intensität und betreffen nicht jede Patientin/jeden Patienten.(51)

Xerostomie

Die Sekretion des Speichels reduziert sich drastisch, wenn die großen Speicheldrüsen in das Bestrahlungsfeld integriert sind. Die Reduktion der

Speichelproduktion steht in Zusammenhang mit der verabreichten Dosis und der Dauer der Therapie. Sie reflektiert die Progression der strahlungsinduzierten entzündlichen und degenerativen Veränderungen der azinären und duktaalen Zellen. Strahleninduzierte Xerostomie tritt schnell ein, ist ausgeprägt und irreversibel.(51)

Zahnverfall

Durch die Xerostomie wird den Zähnen ihre natürliche Abwehr gegen Zahnverfall genommen.

Die verminderte Speichelproduktion ist begleitet von

- 1.) dem Auftreten hoch kariogener Mikroflora, die die nichtkariogenen Mikroorganismen ersetzt
- 2.) einem steilen Abfall der täglich ausgeschütteten kariesprotektiven Speichелеlektrolyte und Immunproteine
- 3.) einer Veränderung der Nahrungsmiteleinnahe zu häufiger, kohlenhydratreicher Kost

Diese mikrobiellen, chemischen, immunologischen und diätetischen Veränderungen summieren sich zu einer enormen Herausforderung in der Bekämpfung von Karies.(51)

Orale Mukositis

Die orale Mukosa reagiert auf Irradiation mit einer Reihe an Veränderungen, die mit der Dosis und der Dauer der Therapie verbunden sind. Initial erscheint die Mukosa während der Radiatio gerötet und geschwollen aufgrund des Auftretens von irritativer Hyperämie und Ödemen. Im weiteren Verlauf ulzeriert die Mukosa und ist belegt mit einem fibrinösen Exsudat (Abb. 8). Schmerzen, Brennen und andere Beschwerden sind in Ruhe vorhanden und werden durch den Kontakt mit groben oder stark gewürzten Lebensmitteln intensiviert. Eine Schädigung der pharyngealen Mukosa führt zu Schluck- und Sprechschwierigkeiten. Entzündungen der Mundschleimhaut persistieren während der Radiotherapie und auch mehrere Wochen danach. Im Anschluss daran beginnt die spontane Remission, außer eine sekundäre Infektion tritt auf.(51)



Abbildung 8: Orale Mukositis nach RT eines Nasopharynxkarzinoms (52)

Osteoradionekrose

Eine Bestrahlung beeinträchtigt die Lebensfähigkeit der oralen Mukosa am Ort der Bestrahlung durch Induktion einer Fibrosierung und einen verminderten Blutfluss.

In diesen Arealen können sich nekrotische Ulzera 2 bis 3 Monate nach Abschluss der Radiotherapie und jederzeit danach ausbilden. Die Ulzera werden für gewöhnlich durch ein Trauma ausgelöst, sind sehr schmerzhaft, heilen langsam und vergrößern sich rasch, wenn sie nicht schnell und adäquat behandelt werden.

Ein Trauma des zahntragenden Knochens führt vor oder nach einer Bestrahlung zu einer Prädisposition für eine Freilegung des Knochens, Infektion und Nekrosen. Da die Reparaturkapazität limitiert ist, kann sich der nekrotische Prozess über den kompromittierten Knochen ausbreiten. (51)

Trismus

Tonische Spasmen der Kaumuskelatur limitieren die Mundöffnung. Diese Störung entsteht durch eine Muskelfibrose als Antwort auf die Strahlenschädigung.(51)

1.9.6 Nachsorge

Die Ziele der Nachsorge bei Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereiches inkludieren die Früherkennung von Rezidiven, Langzeitschäden und sekundären Primärtumoren.(28) Ärztinnen und Ärzte sollten eine individuell angepasste klinische Nachsorge bieten, basierend auf dem Alter, der spezifischen Diagnose und den Behandlungsprotokollen, die vom onkologischen Team angeboten werden. Für das erste Jahr nach der Behandlung sollten alle 1-3 Monate Kontrollen mit einer klinischen Untersuchung stattfinden. Im zweiten Jahr nach der Behandlung sind solche Untersuchungen alle 2-6 Monate vorgesehen, im 3. bis 5.Jahr alle 4-8 Monate und ab dem 5.Jahr jährlich. Eine Nachsorge sollte auch bei HNO-Fachärzten stattfinden. Eine Bildgebung der Primärtumorregion und der regionalen Lymphknoten ist innerhalb von 6 Monaten nach der initialen Behandlung empfohlen. Liegen keine weiteren klinischen Symptome oder Zeichen eines Rezidivs vor, ist eine weitere Bildgebung nicht angedacht. Betroffene sind über die Zeichen und Symptome eines Rezidivs aufzuklären, inklusive Schwellungen im Kopf/Hals-Bereich, rote oder weiße Flecken im Mund, persistierende Halsschmerzen, fauler Geruch aus der Mundhöhle, etc.

Unter den Langzeit-Überlebenden liegt das kumulative Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, bei ungefähr 23%. Die Bereiche mit der höchsten Auftretswahrscheinlichkeit betreffen den Kopf- und Halsbereich, die Lunge und den Ösophagus, diese machen 89% der Sekundärmalignome aus. Ungefähr 20% der Patientinnen/Patienten entwickeln ein Sekundärmalignom, 3% entwickeln 2 Sekundärmalignome, und weniger als 1% entwickeln 3 Sekundärmalignome. Bei oropharyngealen Karzinomen ist die Wahrscheinlichkeit für ein Sekundärmalignom im HNO-Bereich am größten. Die Prognose bei erneuter maligner Erkrankung ist schlecht mit einer medianen Überlebenszeit von 12 Monaten nach der Diagnose. Auch Langzeit- und Spätschäden der Behandlung sollten bei jeder Nachsorge untersucht werden.(53)

1.10 Therapie nach Stadium/Therapieschemata

1.10.1 Frühe Stadien (T1-T2, N0)

Frühe Stadien werden idealerweise mit nur einer Therapiemodalität behandelt, entweder mit primärer Operation oder Radiotherapie. Es gibt keine qualitativ hochwertigen Studien bezüglich der Wirksamkeit dieser zwei Modalitäten innerhalb derselben Population.

Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für die Operation (mit adjuvanter Therapie, wenn notwendig) bei 81-100 % liegt und bei der primären Radiotherapie, mit eventueller chirurgischer Nachbesserung, bei 77-89%. Die Behandlung sollte anhand der Größe und der Position des Tumors unter Beachtung des Gesamtfunktionsdefizits entschieden werden.(35)

Bei ungefähr 10-31% der Patientinnen/Patienten, die klinisch ein T1-T2 N0 Stadium aufweisen, liegen bereits okkulte Lymphknotenmetastasen vor. Daher sollte bei primärer Operation im Zuge dessen eine ipsilaterale selektive Neck Dissection durchgeführt werden. Erstreckt sich der Tumor über die Mittellinie (bei Befall des weichen Gaumens, des Zungengrundes oder der hinteren Pharynxwand), sollte auch eine Dissektion der kontralateralen Halsseite in Erwägung gezogen werden.

Auch wenn das Ziel der Behandlung die Verwendung von nur einer Therapiemodalität ist, werden manchmal eine adjuvante Bestrahlung oder eine Radiochemotherapie notwendig, um das Rezidivrisiko zu verringern. Standardmäßig wird für die postoperative Radiotherapie eine Dosis von 60 Gray verteilt auf 30 Fraktionen empfohlen. Bei einer radikalen Radiotherapie wird die Gesamtdosis von 70 Gray in 35 Fraktionen appliziert. Hypofraktionierte Applikationspläne (meist 65-66 Gray in 30 Fraktionen) werden häufig angewandt.(35)

1.10.2 Fortgeschrittene Stadien (T3-T4 N0, T1-T4 N1-N3)

Die aktuelle Studienlage bietet keinen Konsensus darüber, welche die am besten geeignete Therapiestrategie ist.

Die definitive Radiochemotherapie ist eine effektive Therapiemöglichkeit für Kopf- und Hals-Tumoren. Als Standardtherapieregime für Stadium III/IV wird ein Dosisäquivalent von 70 Gray mit 2 Gray-Fractionen bei konkomitanter Therapie mit Cisplatin angesehen. Falls Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Hörschwäche) für eine Platinumbasierte Chemotherapie bestehen, ist eine wöchentliche konkomitante Verabreichung von Cetuximab empfohlen. Alternativ kann bei Personen, die nicht für die konkomitante Therapie geeignet sind, auch eine alleinige Radiotherapie appliziert werden. Grund hierfür ist zum Beispiel ein hohes Lebensalter, wenn die Vorteile einer konkomitanten Chemotherapie reduziert sind. (35)

Pignon et al (2009) untersuchten anhand eines Patientenkollektivs von über 17000 Personen den Unterschied zwischen der Verwendung von einer alleinigen Radiotherapie und einer konkomitanten Radiochemotherapie in Bezug auf ihre 5-Jahres-Überlebensrate. Die Autoren konnten nachweisen, dass die konkomitante Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Benefit in der Gesamtüberlebenszeit gegenüber alleiniger Radiotherapie aufweist.(54)

Allerdings ist eine Radiochemotherapie mit einer größeren Toxizität assoziiert, als die alleinige Radiotherapie, was speziell die Schluckfähigkeit betrifft, und so eine Magensonde erforderlich machen kann.(35)

Die Behandlung der Halslymphknoten wird abhängig von der Wahrscheinlichkeit ihres Befalls durchgeführt. Dabei sollten bei lateralisierten Tumoren zumindest die ipsilateralen, bei nicht lateralisierten Tumoren zusätzlich die kontralateralen zervikalen Lymphknoten bestrahlt werden. Bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Stadien (T4, N3, N2c) kann zudem eine Induktionschemotherapie erwogen werden, um das Risiko für Fernmetastasen zu reduzieren, bei großem Primum (T4) oder bei Lymphknotenbefall (N3).(35)

Wenn die Expertise von Chirurginnen/Chirurgen es ermöglicht, sind transorale Resektionen von Tumoren des Zungengrundes, der Tonsille und der Pharynxhinterwand durchführbar (in 80% der Fälle erfolgt postoperativ zusätzlich eine Radio(chemo)therapie). Dieses Vorgehen zeigte in nicht-randomisierten Vergleichen ähnliche Heilungsraten wie die primäre Radiochemotherapie.(35)

Die Indikation für eine postoperative Radio(chemo)therapie wird anhand der Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs festgelegt. Indikationen für eine postoperative alleinige Radiotherapie sind multipler Befall von Lymphknoten, T3- und T4-Tumore, und Tumore mit ungünstigen Eigenschaften, wie Einbruch von Lymphgefäßen oder Befall der Perineuralscheiden. Patientinnen und Patienten mit extrakapsulärer Invasion und/oder mikroskopischen Tumorresten (>1 mm) nach chirurgischer Entfernung profitieren in Bezug auf Gesamt- und krankheitsfreies Überleben von einer postoperativen Radiochemotherapie mehr als von einer alleinigen Radiotherapie. Patientinnen/Patienten mit postoperativen Tumorreststrändern von 1-5 mm können mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden. Die adjuvante Radio(chemo)therapie sollte so bald als möglich nach der Operation begonnen werden, um eine reduzierte lokale Krankheitskontrolle durch verzögerten Therapiebeginn zu verhindern. Idealerweise sollte nach 5 Wochen, und spätestens nach 6 Wochen damit begonnen werden.(35)

1.10.3 Lokalisationsspezifische Therapie

Bei Zungengrundtumoren wird als First-line Therapie die definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie als organschonender Ansatz verwendet. Kleine Tumore werden mit alleiniger Radiotherapie behandelt, lokal fortgeschrittene (T3, T4) Tumore oder extensiver Befall der Lymphknoten stellen Indikationen zur Anwendung einer konkomitanten Chemotherapie dar (mit oder ohne Induktionschemotherapie). Ist der Tumor für eine operative Sanierung zugänglich, kann eine transorale Resektion in Kombination mit einer Neck Dissection durchgeführt werden.(43)

Über das optimale Management des Tonsillenkarcinoms herrscht derzeit Kontroverse. Eine definitive Radiotherapie, mit oder ohne Chemotherapie, zeigt exzellente Ergebnisse in Hinblick auf die Erhaltung der Funktionalität und der lokalen Krankheitskontrolle, sowohl in frühen, als auch in fortgeschrittenen Stadien. Die Integration der minimal-invasiven Chirurgie (transorale Resektion), als alleinige oder mit Radiotherapie kombinierte Therapie, erlangt immer mehr Bedeutung als eine brauchbare Alternative.(43)

Derzeit ist die externe Bestrahlung mit IMRT der Therapiestandard für Karzinome des weichen Gaumens. Je nachdem, wie fortgeschritten die Erkrankung ist, kombiniert man die Radiotherapie mit einer Chemotherapie. Durch Fortschritte in der rekonstruktiven Chirurgie und Verbesserungen bei Implantaten und Prothesen entwickeln sich chirurgische Herangehensweisen auch zu einer möglichen Option.(43)

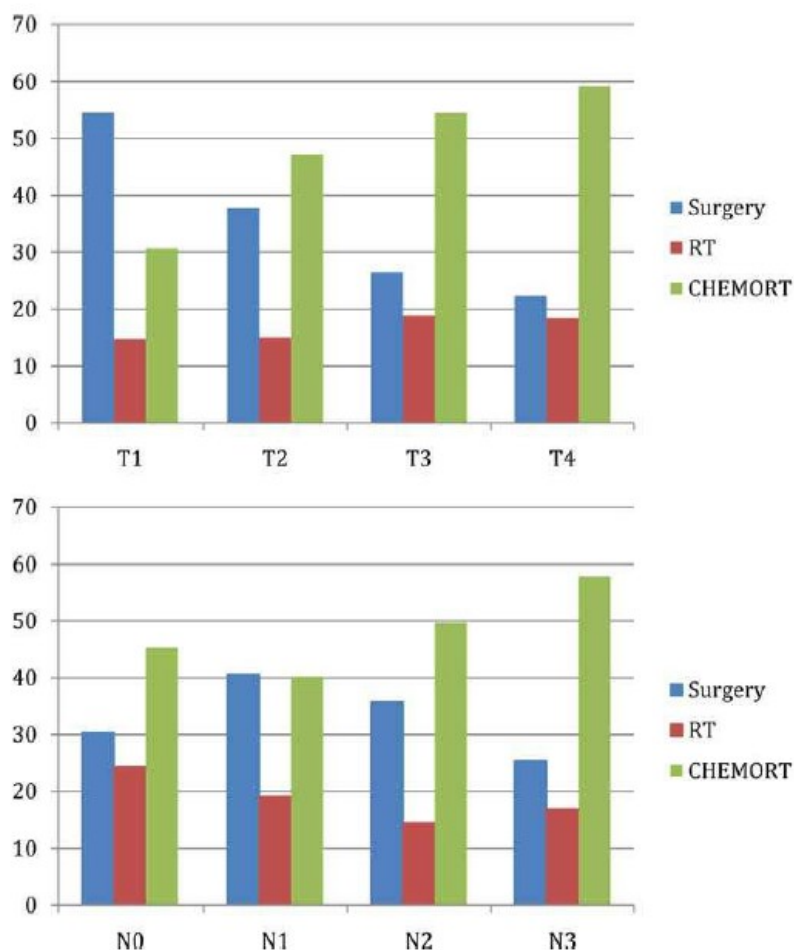


Abbildung 9: Therapie des Oropharynxkarzinoms nach T- und N-Stadium (Daten der National Cancer Database von 1998-2009) (55)

1.10.4 Rezidiv- & palliative Therapie

Eine chirurgische Resektion bei Auftreten eines Rezidivs ist derzeit die First-line Therapie bei Patientinnen/Patienten mit Oropharynxkarzinom nach definitiver Radiotherapie. Reirridation ist für selektierte Personen eine akzeptable, aber riskante Behandlung für ein lokoregionäres Rezidiv. Diese stellt theoretisch eine kurative Modalität dar, ist aber mit einem hohen Risiko für teilweise sogar tödliche Komplikationen assoziiert. Dabei wird die Bestrahlung auf den Tumor oder das Tumorbett mit einem minimalen Rand limitiert. Die Dosis wird zwischen 60 und 66 Gray festgesetzt, Standard für die Fraktionierung ist 2 Gray pro Tag oder 1,5 Gray zweimal am Tag. Sollte lokal eine Radiatio oder eine Operation nicht geeignet sein, kann eine systemische Therapie mit Zytostatika oder Biologika als palliative Therapie erfolgen. Mit den derzeit verfügbaren Mitteln kann eine systemische Therapie trotz fehlender Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit Vorteile in der Palliation bringen.(43)

Bei dem Vorliegen von Metastasen sollte unter Miteinbeziehung eines multidisziplinären Teams ein Therapieplan basierend auf dem Allgemeinzustand, der Belastung durch die Erkrankung, vorherigen Therapien und den realisierbaren Zielen erarbeitet werden. Von großer Wichtigkeit ist auch die Lebensqualität. Prinzipiell wird eine platinbasierte Chemotherapie durchgeführt, wenn sie von den Betroffenen toleriert wird.(43) Im palliativen Setting kann eine chirurgische Entfernung des Tumors bei einer Verengung oder Verlegung der Atem- und Speisewege notwendig werden, wobei diese auf das Überleben keinen Einfluss hat.(14) Auch eine Radiotherapie kann im Rahmen einer Palliation indiziert sein.(43)

1.10.5 Lebensqualität

Das optimale Management der Kopf- und Hals-Tumore ist multidisziplinär, ein Großteil der Betroffenen wird mit einer Radiotherapie behandelt. Die größte Herausforderung der Strahlentherapie ist die bestmögliche Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Minimierung der Morbidität und Toxizität. Radiotherapie-assoziierte akute und späte Erscheinungen können einen starken Effekt auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten ausüben.(56)

Xerostomie ist eine häufige unerwünschte Nebenwirkung nach einer Radiotherapie. Betroffene sind auf lebenslange Mundpflege angewiesen, um einer Mukositis, Karies, oralen Infektionen und Sprachschwierigkeiten vorzubeugen. Maximierung und Erhaltung der Lebensqualität sind maßgeblich für Langzeitergebnisse bei Patientinnen/Patienten mit Kopf- und Halstumoren. Assoziationen zwischen dem Überleben und der Lebensqualität vor, während und nach einer Therapie konnten bereits beobachtet werden.(56)

Laut Tribius und Bergelt beschreiben Patientinnen/Patienten, die mit einer intensitätsmodulierten Radiotherapie behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Patientinnen/Patienten, die mit einer 2D- oder 3D-konformalen Radiotherapie behandelt wurden.(56)

1.11 Prognose

Die Prognose wird wesentlich vom Tumorstadium bei der Erstpräsentation und dem Ausmaß der lymphogenen Metastasierung beeinflusst. Durch die teils früh auftretende lymphogene Metastasierung wird die Heilungswahrscheinlichkeit drastisch verringert. So kann eine singuläre Metastase der Halslymphknoten eine Verschlechterung der Prognose um 50% bedeuten. Treten mehr als 2 Metastasen auf, sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit massiv.(14) Eine höhere Anzahl befallener Lymphknoten sowie eine extrakapsuläre Ausbreitung stellen einen prognostisch ungünstigen Faktor dar.(57) Shimizu et al. zeigten in ihrer Studie, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen und Patienten mit 2 oder weniger positiven Lymphknoten signifikant besser war (65%), als die der Betroffenen mit 3 oder mehr befallenen Lymphknoten (36%). Auch die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen/Patienten mit extrakapsulärer Ausbreitung erwies sich als weit schlechter (19%) als die der Patientinnen und Patienten, die eine Lymphknotenmetastasierung ohne extrakapsuläre Ausbreitung aufwiesen (54%).(58) Allgemein liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Oropharynxkarzinomen mit Stadium T1 oder T2 bei 90-95%, im Stadium T4 liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur mehr bei 50%. Eine genaue Aufschlüsselung der 5-Jahres-Überlebensrate nach betroffener Region und Stadium nach UICC wird in Tabelle 6 dargestellt.(6) Ward et al. stellten fest, dass sich bei HPV-positiven Karzinomen die T-Kategorie als prognostischer Faktor erwies, die N-Kategorie hingegen nicht. Anders bei HPV-negativen Karzinomen, hier zeigte sich die N-Kategorie als prognostisch signifikant, während die T-Kategorie prognostisch unbedeutsam war.(59)

5-Jahres-Überlebensraten von Oropharynxkarzinomen					
Region	Gesamt	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Tonsillen	45%	65-93%	40-80%	30-50%	3-35%
Zungengrund	25%	55-68%	50%	28-37%	0-18%
Weicher Gaumen	50%				
Pharynxwand	20%	75%	70%	42%	27%

Tabelle 6: 5-Jahres-Überlebensraten von Oropharynxkarzinomen (6)

Das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung oder auch, daran zu sterben, hängt direkt mit dem Rauch-Status zum Zeitpunkt der Diagnose und während der Therapie zusammen.(60) Rauchen Patientinnen/Patienten mit Kopf-/Halstumoren während des Zeitraumes der Bestrahlung, sinken die Ansprechraten auf die Therapie und die Überlebensraten.(61) Chen et al. konnten zeigen, dass von Kopf-/Halstumoren Betroffene, die nach der Diagnose weiterhin Tabak konsumierten, die 5-Jahres-Überlebensrate (23 zu 55%), das krankheitsfreie Überleben über 5 Jahre (42 zu 65%) und die lokoregionäre Krankheitskontrolle über 5 Jahre (58 zu 69%) schlechter waren als die von Betroffenen, die den Tabakkonsum einstellten.(62)

Alkoholkonsum ist auch mit einer schlechteren Prognose assoziiert, allerdings nicht im selben Ausmaß wie das Rauchverhalten. Fortin et al stellten in ihrer Studie fest, dass die 5-Jahres-Rate für die lokoregionäre Kontrolle und das Überleben bei Personen, die nie Alkohol konsumierten, bei 77% bzw. 70% lag. Bei ehemaligen Trinkern lag diese bei 74% bzw. 58%, und bei aktiven Trinkern bei 70% bzw. 56%.(63)

Der HPV-Status stellt einen weiteren unabhängigen prognostischen Faktor für das Überleben dar. Das Risiko, an einem HPV-positiven oropharyngealen Karzinom zu sterben, ist 58% niedriger im Vergleich mit HPV-negativen Tumoren, mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 82,4 %. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei HPV-negativen Tumoren hingegen liegt bei nur 57,1 %.(35,64) Ang et al. zeigten in ihrer Studie, dass das progressionsfreie Überleben über 3 Jahre bei Patientinnen und Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen bei 73,7% liegt, während diese bei HPV-negativen Oropharynxkarzinomen nur 43,4% beträgt. Auch bei der 3-Jahres-Rate der lokoregionären Rekurrenz zeigen HPV-positive Tumore eine bessere Prognose im Gegensatz zu HPV-negativen Tumoren(13,6% vs. 35,1%).(65) Die Mechanismen, die zu einer günstigeren Prognose bei HPV-positiven Karzinomen führen, beinhalten womöglich die kombinierten Effekte der Überwachung virusspezifischer Tumorantigene durch das Immunsystem, eine intakte Apoptoseantwort auf die Bestrahlung, und die Abwesenheit von weitreichenden genetischen Veränderungen verursacht durch das Rauchen (Feldkanzerisierung).(18)

Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Prognose und mehreren immunologischen Markern besteht. Eine Studie aus Großbritannien konnte eine Assoziation zwischen der Anwesenheit von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten und verbessertem Überleben feststellen.(35,66)

Niedrige EGFR- und hohe p16-Expression (oder hoher HPV Titer) sind Marker für ein gutes Ansprechen auf eine organsparende Therapie und gutes Outcome, während hohe EGFR-Expression, kombinierte niedrige p53-/hohe Bcl-xL-Expression und Rauchen mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Kumar et al konnten beobachten, dass Kopf- und Halstumore mit niedriger p53- und Bcl-XI-Expression auf Cisplatin mit Apoptose reagieren, während Tumore mit niedriger p53- und hoher Bcl-xL-Expression Cisplatin-resistent sind. Raucherentwöhnung und Therapien, die EGFR und Bcl-xL anvisieren sind wichtige Zusätze in der Behandlung des Oropharynxkarzinoms.(67)

Trotz aggressiver, lokalisations-spezifischer multimodaler Therapie, erleiden 60% der Patientinnen/Patienten ein Rezidiv. Davon sind 60% Lokalrezidive und 30% Fernmetastasenrezidive. Dadurch, dass die meisten Patientinnen/Patienten mit Rezidiv oder Metastasen nicht mehr kurativ behandelt werden können, ist die daraus folgende Morbidität hoch und die Überlebenschancen gering.(36)

Laut Statistik Austria zeigt sich die Sterblichkeit bei Männern eher rückläufig mit einer Veränderung von 10,1 auf 9,7%, eine Steigerung der Sterblichkeit verzeichnen die Frauen mit einer Rate von 2,6 auf 3,2%. Im Bundesländervergleich liegt das Burgenland an erster Stelle hinsichtlich der Sterblichkeit, Vorarlberg an letzter Stelle. Die 5-Jahres-Überlebensrate der österreichischen Frauen ist mit 54% höher, als die der Männer (47%).(11)

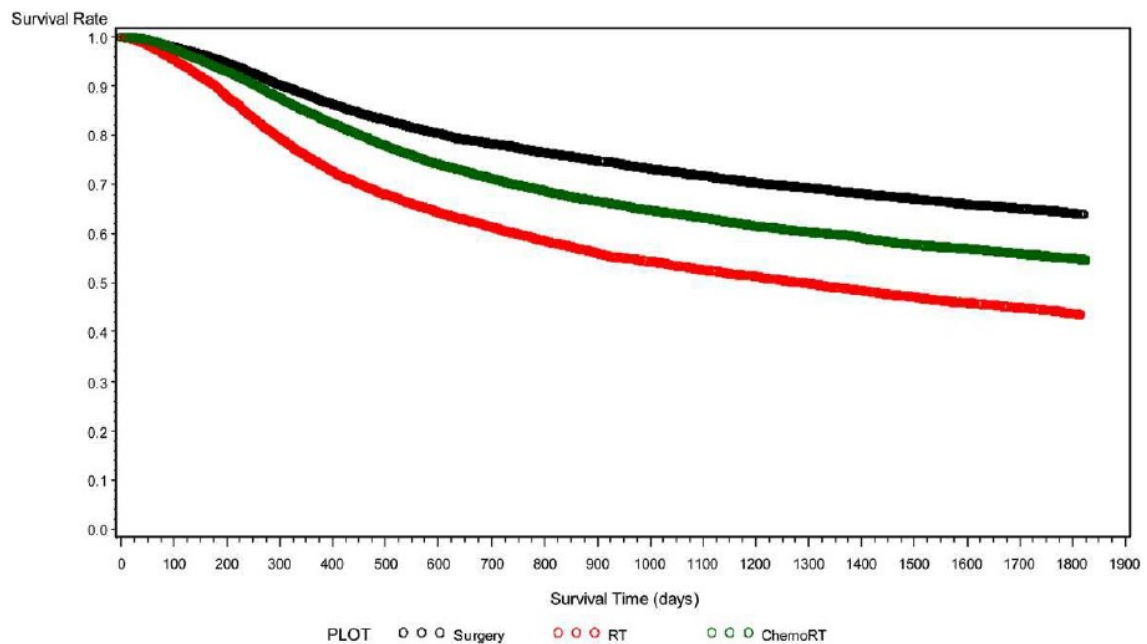


Abbildung 10: Vergleich der verschiedenen Therapieschemata anhand der 5-Jahres-Überlebensraten von 1998-2004 (55)

1.12 Prävention und Impfung

Die Prävention des Oropharynxkarzinoms basiert größtenteils auf der Minimierung von Risikofaktoren. Alkohol- und Nikotinkonsum sollten so gering als möglich gehalten werden, und einer HPV-Infektion kann durch Verhütung oder Impfung vorgebeugt werden. Beide im Handel erhältlichen HPV-Impfungen verhindern eine Infektion mit HPV-16 und HPV-18, den wichtigsten Subtypen, die mit der Entstehung von oropharyngealen Karzinomen assoziiert sind. Obwohl die Effekte auf die Entstehung des Oropharynxkarzinoms noch nicht ausreichend erforscht wurden, und die Impfung für diese Indikation nicht zugelassen ist, könnte die Prävention der HPV-Infektion die Inzidenz des Oropharynxkarzinoms in der geimpften Population reduzieren.(43) Herrero et al konnten in ihrer Studie zeigen, dass die orale HPV-Prävalenz 4 Jahre nach der Impfung mit dem HPV16/18 Impfstoff im Vergleich zur Kontrollgruppe um einiges niedriger war. Dies weist darauf hin, dass eine Impfung auch starken Schutz gegen orale HPV-Infektionen bietet.(68)

1.13 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie sind einerseits die Analyse der Therapieergebnisse unter spezieller Betrachtung der Radio(chemo)therapie, andererseits die Untersuchung von prognostischen Parametern, die für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung bedeutsam sind.

Die Ergebnisse werden anschließend mit der vorhandenen Literatur verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von Patientinnen und Patienten mit Oropharynxkarzinom, die einer definitiven Strahlentherapie oder Radiochemotherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie in Graz unterzogen wurden. Inkludiert wurden insgesamt 468 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren, die seit 01.01.2000 an der Universitätsklinik vorstellig wurden. Die mediane Follow-up Zeit der untersuchten Patientengruppe betrug 47 Monate.

Einschlusskriterien:

- Erfolgte RTX mit Beginn ab 01.01.2000
- Histologisch gesichertes Oropharynxkarzinom
- Primär kuratives Setting

Ausschlusskriterien:

- Lymphatische Malignome im Bereich des Oropharynx
- Primär systemische Metastasierung
- Cancer of unknown primary mit Vermutung im Oro-/Hypopharynxbereich

2.2 Datenerhebung

Benötigte medizinische Daten wurden größtenteils anhand von archivierten Krankenakten und Nachsorgeakten erarbeitet und unter Verwendung des Krankenhausinformationssystems openMEDOCS© unter Einhaltung des Datenschutzes vervollständigt. Hierfür war ein Ethikantrag notwendig, der von der Ethikkommission in Graz geprüft und bewilligt wurde (Votum: 29-273 ex 16/17).

Nachfolgend werden alle relevanten Parameter angeführt:

Personengebundene und klinisch-pathologische Parameter:

- Alter zum Diagnosezeitpunkt
- Geschlecht
- Nikotinanamnese
- Alkoholanamnese
- Malignomlokalisierung
- Histologie
- HPV-Status
- Grading
- TNM und UICC Stadien (7. Auflage, 2010)

Erhobene Parameter zu den erfolgten Interventionen:

- Operationsdatum, sofern vorhanden, und Resektionsstatus nach der Operation
 - R0, wenn: freie Resektionsflächen in der postoperativen Aufarbeitung des Präparats
 - R1, wenn: mikroskopisch erkennbare Tumorreste am Resektionsort oder histologisch verifizierter Lymphknotenkapseldurchbruch nach Neckdissection ohne darauffolgende Nachresektion
 - R2, wenn: makroskopisch erkennbare Tumorreste am Resektionsort
 - Rx, wenn: unklarer Verbleib von Tumormasse am Resektionsort
- Neoadjuvante Therapie, falls erfolgt, und Art derer
- Konkomitante Chemotherapie, falls erfolgt, und Art derer
- Allgemeiner Therapiebeginn, Ende der Therapie und Therapiedauer
- Beginn & Ende der Bestrahlung
- Art der Bestrahlung
- Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung
- Pausierung oder Abbruch der Radiotherapie

Postinterventionelle Parameter:

- Resttumor: vorhanden, wenn bei der ersten Bildgebung (MR, CT oder PET-CT) nach erfolgter Behandlung Residuen des Karzinoms bzw. der lokoregionären Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden
- Progression des Resttumors und Datum ebendieser: Beschriebenes Wachstum des Resttumors nach vorheriger Stagnation
- Rezidiv: bei initialer postinterventioneller Tumorfreiheit und daraufhin neu aufgetretenem malignen Gewebe in Form eines Lokalrezidivs, Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Miterfasst wurde auch das Datum der Erstdokumentation des Rezidivs.
- Tod: Datum und Todesursache
- Last follow-up: letzte Dokumentation eines Krankenhausbesuches im LKH Graz und Umgebung oder bei stattgehabtem Tod das Todesdatum
- Hämatologische Parameter der letzten Blutabnahme vor Behandlungsbeginn: Hämoglobin, Leukozyten absolut, neutrophile Granulozyten, Monozyten absolut, Lymphozyten absolut, Thrombozyten, MPV, CRP, AST, ALT

2.3 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft EXCEL® wurden die Kerndaten tabellarisch erfasst und mittels des Programmes IBM SPSS Statistics® Version 23 und 25 statistisch ausgewertet. Die dabei verwendeten Methoden waren einerseits deskriptive Verfahren zur Bestimmung der absoluten und relativen Häufigkeiten, der Maxima und Minima, des Medians, der Standardabweichung und des Mittelwerts der erfassten Variablen. Als Hauptzielgröße wurde das krebsspezifische Überleben (CSS; Zeitspanne zwischen dem ersten Tag der Behandlung und dem Todesdatum, wenn der Tod durch die Krebserkrankung ausgelöst wurde) mittels Cox-Regressionsanalyse in Hinblick auf den prognostischen Stellenwert der klinisch-pathologischen und interventionellen Parameter analysiert. Die sekundären Endpunkte inkludierten das Gesamtüberleben (OS), errechnet vom ersten Behandlungstag bis zum Tod jeglicher Ursache, und das lokoregionäre progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit vom ersten Behandlungstag bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression des Primums und der Lymphknoten. Das allgemeine progressionsfreie Überleben (PFS) bezieht sich auf eine Rekurrenz oder eine Progression des Primums, der Lymphknoten oder Fernmetastasen.

Die univariate Cox Regressionsanalyse wurde angewendet, um die Hazard Ratio (HR) und das Konfidenzintervall von 95% zu errechnen und so den Einfluss der Variablen auf klinische Endpunkte zu analysieren. Die multivariate Cox Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss potentieller Störfaktoren und eingeschlossener Variablen zu bestimmen, die signifikant mit CSS, OS, PFS und lokoregionärem PFS in einer univariaten Analyse assoziiert sind. Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Insgesamt umfasst der Datensatz 468 Patientinnen und Patienten, die Analyse erfolgte anhand von 57 ausgewerteten Variablen zu dem Patientenkollektiv. Aufgrund mangelnder Dokumentation einzelner Parameter konnte nicht das gesamte Kollektiv für einige Analysen verwendet werden, sodass diese mit kleineren Fallzahlen durchgeführt werden mussten.

3.1 Patientenspezifische Häufigkeiten

3.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 468 in die Statistik miteinbezogenen Patientinnen und Patienten erwiesen sich 359 als männlich und 109 als weiblich, was auf ein Verhältnis von ungefähr 3:1 schließen lässt. Somit erkrankten Männer deutlich häufiger an einem Oropharynxkarzinom als Frauen. Wiedergegeben ist dieser Unterschied in Abbildung 11.

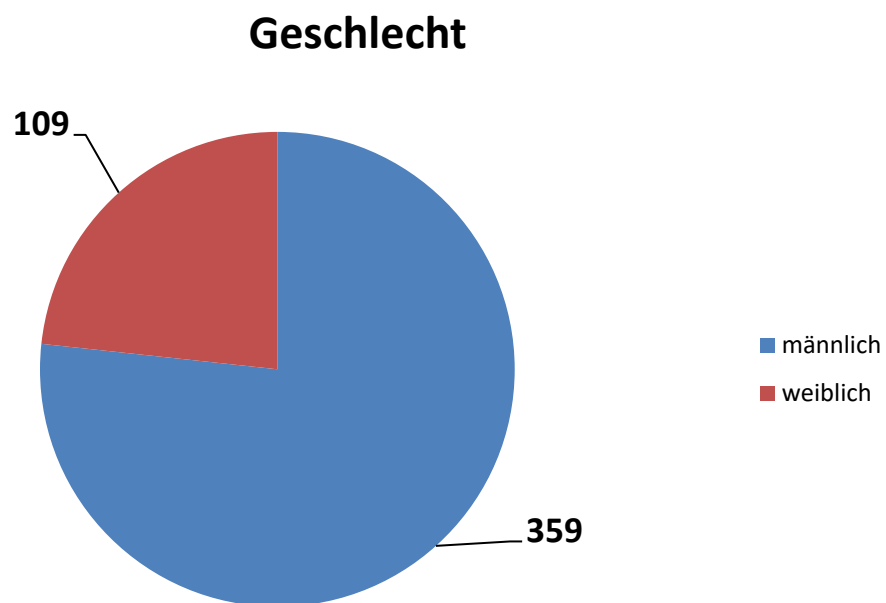


Abbildung 11: Geschlechterverteilung

3.1.2 Altersverteilung

Durchschnittlich wurde die Krankheit im Alter von 58,7 Jahren diagnostiziert, der Median liegt bei 59 Jahren. Das niedrigste Erkrankungsalter betrug 35 Jahre, das höchste Alter 87 Jahre. In den Abbildungen 12 und 13 sind die Häufigkeiten in Form eines Boxplots und einer Aufteilung der Altersgruppen in 5er Intervallen dargestellt.

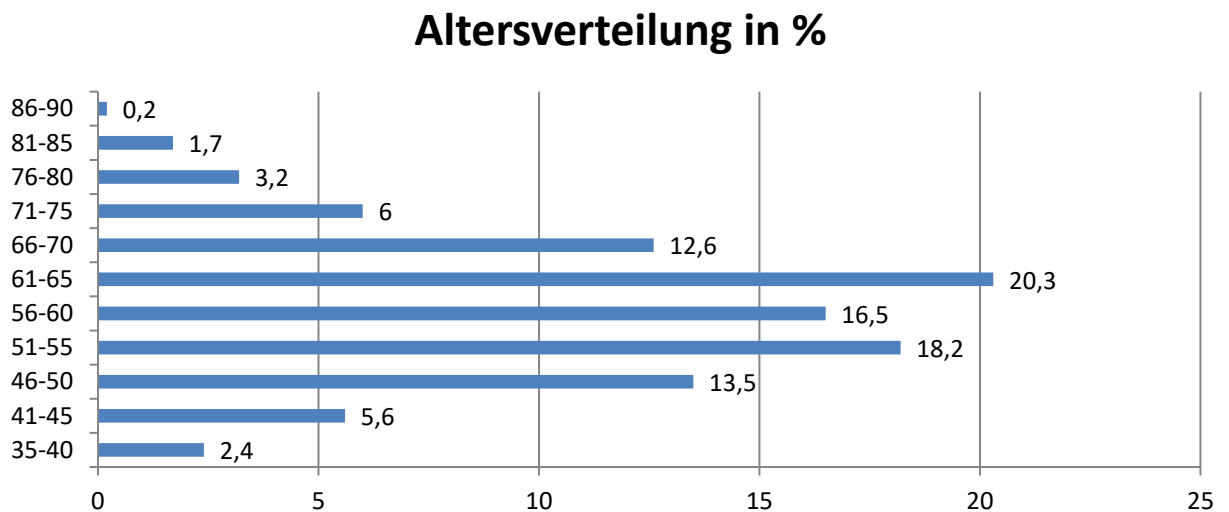


Abbildung 12: Altersverteilung in Gruppen

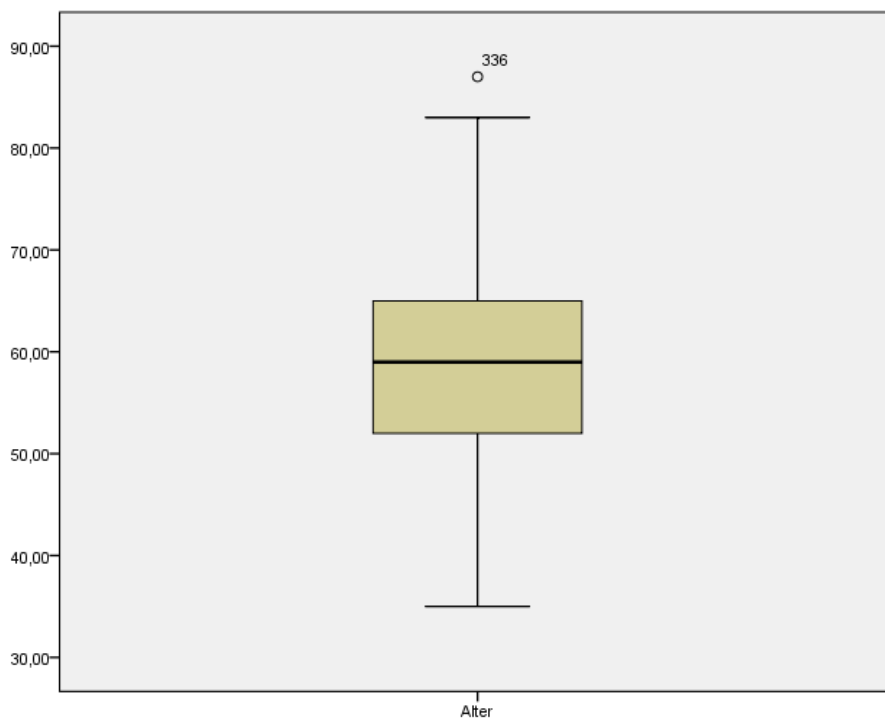


Abbildung 13: Boxplot der Altersverteilung

3.1.3 Nikotin- & Alkoholanamnese

Mit 58,1 % (N=272) bildeten die Raucher die Mehrheit, Alkohol hingegen wurde nur von knapp über einem Drittel (36,3%/N=170) regelmäßig konsumiert. 31% (N=145) konsumierten sowohl Alkohol als auch Nikotin.

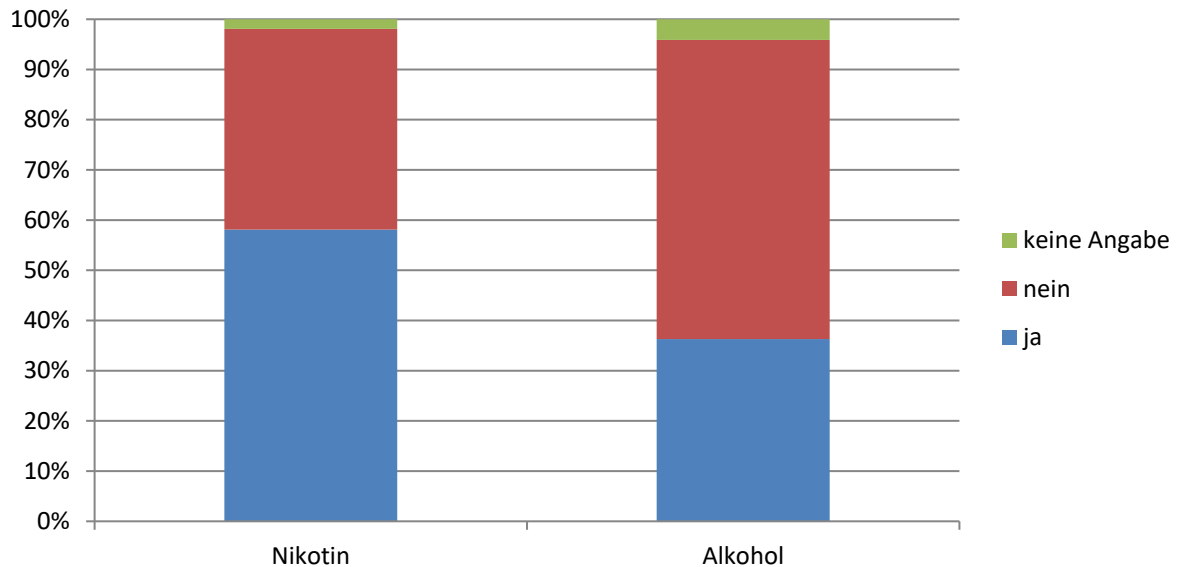


Abbildung 14: Verteilung zu Nikotin- & Alkoholkonsum

3.2 Tumorspezifische Eigenschaften

3.2.1 Tumorlokalisation

Bei ungenauer Beschreibung des Malignomursprungsortes oder etagenüberlappenden Tumoren wurde der Herkunftsort als „Oropharynx“ bezeichnet, bei 75 Patientinnen und Patienten (16 %) war dies der Fall. Mit 263 Betroffenen (56,2%) ging der Tumor am häufigsten von dem Tonsillengewebe aus, 108 der Karzinome (23,1%) wurden dem Zungengrund zugeschrieben. Der weiche Gaumen war mit 22 Fällen(4,7%) am seltensten betroffen.

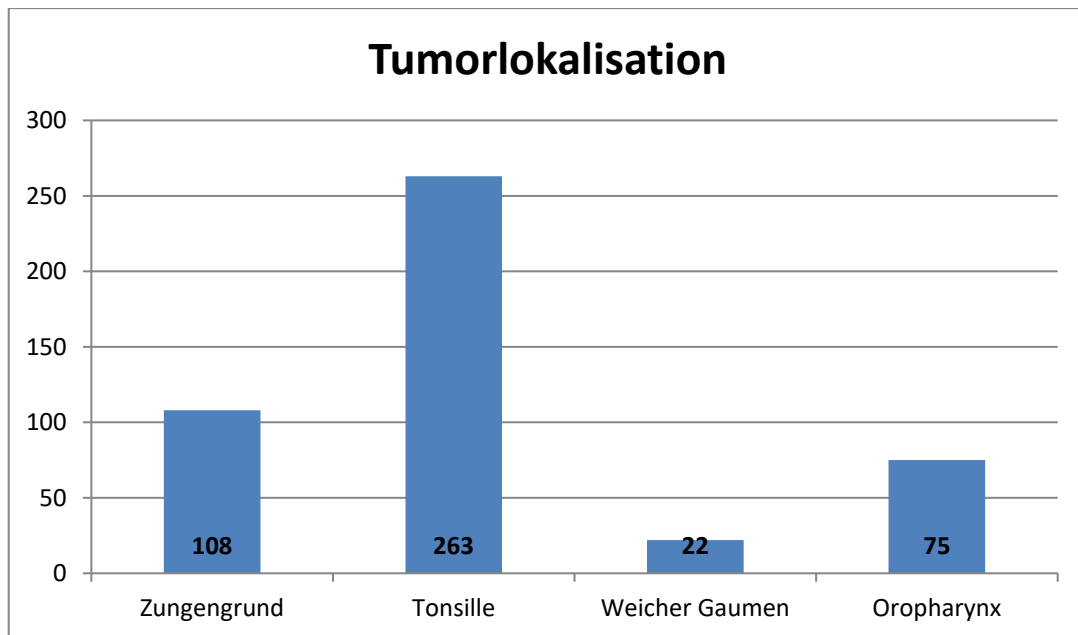


Abbildung 15: Verteilung der Tumorlokalisationen

3.2.2 Histologischer Subtyp

Entsprechend der Literatur war der Großteil der Oropharynxkarzinome ein Plattenepithelkarzinom (98,5 %). Das lymphoepitheliale Karzinom und das Mukoepidermoidkarzinom mit je 2 (0,4 %) und das adenosquamöse Karzinom mit 3 Betroffenen (0,6%) bildeten die deutliche Minderheit.

3.2.3 Grading

G3 Tumore waren mit 55,2% die häufigsten Tumore, gefolgt von G2 Tumoren mit 41,2%. Weitaus seltener fand man Tumore mit G4 Differenzierung (0,9%) und G1 Differenzierung (2,4%).

3.2.4 HPV-Status

Aufgrund der Tatsache, dass erst seit wenigen Jahren regulär der HPV-Status des Tumorgewebes bestimmt wird, konnte dieser bei 396 (84,6 %) Patientinnen und Patienten nicht erfasst werden. Daher wurde der HPV-Status in den weiterführenden Analysen nicht miteinbezogen. Von den erfassten 71 Personen waren 64,79 % HPV-positiv und 35,21% HPV-negativ.

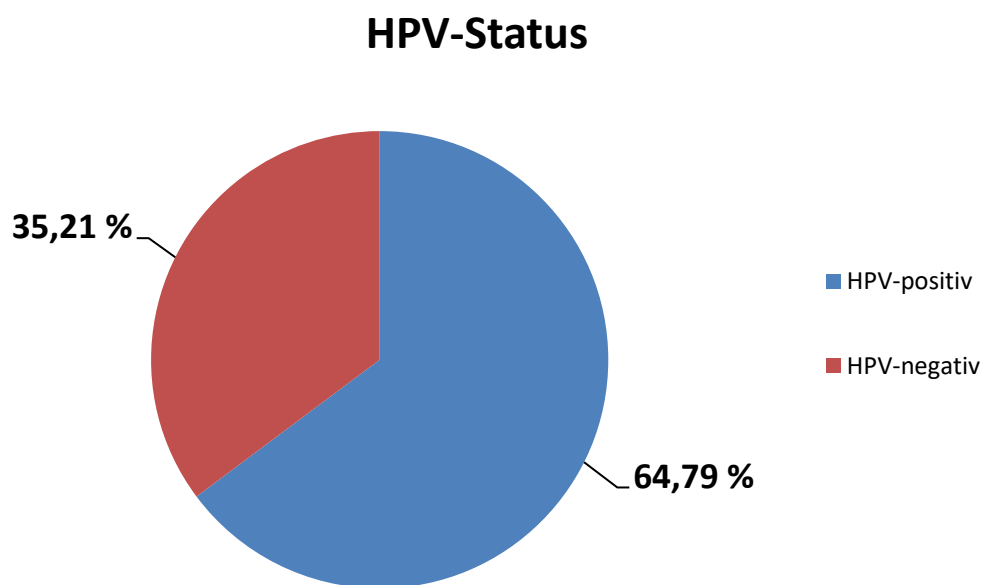


Abbildung 16: HPV-Status (Verteilung in Prozenten)

3.2.5 TNM- & UICC Klassifikation

Im Sinne der Leserlichkeit werden die TN- und UICC Stadien in einer Tabelle dargestellt, auf die Integration des M-Stadiums wurde aufgrund des kurativen Settings verzichtet.

		Absolut	Relativ
T-Stadium	T1	78	16,8
	T2	125	26,9
	T3	100	21,5
	T4	162	34,8
N-Stadium	N0	59	12,8
	N1	75	16,2
	N2	315	68,2
	N3	13	2,8
UICC-Stadium	1	6	1,3
	2	18	3,9
	3	78	16,8
	4	362	78

Tabelle 7: Verteilung der TN- & UICC Klassifikation

3.3 Analyse der therapeutischen Vorgehen

3.3.1 Therapieschemata

Von den 468 Personen erhielten 214 (45,7%) eine definitive Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Bei 254 Patientinnen und Patienten (54,3%) erfolgte die Strahlentherapie oder Radiochemotherapie im Anschluss an eine Tumorsektion. Eine komplette Resektion lag bei 142 Fällen (30,3%) vor, mikroskopische bzw. makroskopische Residuen wurden in 89 (19%) bzw. 4 Fällen (0,9%) entdeckt, ein unklarer Resektionsstatus fand sich bei 19 Personen (4,1%). Die Strahlentherapie erfolgte überwiegend als konventionelle 3D-konformale Strahlentherapie. Ab dem Jahr 2010 wurde die Radiotherapie in Form einer intensitätsmodulierten Radiotherapie durchgeführt, diese kam bei 186 Personen (39,7%) zum Einsatz.

Die definitive Radiotherapie erfolgte bis auf eine Gesamtdosis von 70 Gy, postoperativ wurden in Abhängigkeit vom Resektionsstatus Gesamtdosen von 60-70 Gy verabreicht.

Eine konkomitante Chemo- oder Immuntherapie erfolgte bei 255 Personen (54,7%). Bei 178 Personen (38,2%) kam ein Cisplatin- basiertes Schema zum Einsatz, Carboplatin Mono oder Carboplatin/5-FU wurden bei Vorliegen von Kontraindikationen bei 37 Patientinnen und Patienten (7,9%) verabreicht. Die Gabe von Cetuximab erfolgte bei 40 Personen (8,6%).

Eine neoadjuvante Chemotherapie in Form des Taxotere/Cisplatin/5-FU Schemas wurde bei 75 Personen (16%) durchgeführt.

3.4 Nachsorge

In der ersten Bildgebung nach abgeschlossener Therapie wurde bei 86 Patientinnen und Patienten (18,4%) ein Resttumor festgestellt, bei 40 Patientinnen und Patienten kam es zu einer Progression von ebendiesem.

Ein Rezidiv nach kompletter Remission erlitten 83 Patientinnen und Patienten (17,7 %). Dieses manifestierte sich bei 40 Personen davon am Ursprungsort (Lokalrezidiv). Bei insgesamt 40 Patientinnen und Patienten wurde ein Rezidiv an den Lymphknoten diagnostiziert, bei 41 Fernmetastasen.

3.4.1 Tod

Am Ende der Studie lebten 230 der eingeschlossenen Personen (54,9%), während 189 Personen verstorben waren (45,1%). An der Krankheit selbst sind 60 Personen (12,8%) verstorben.

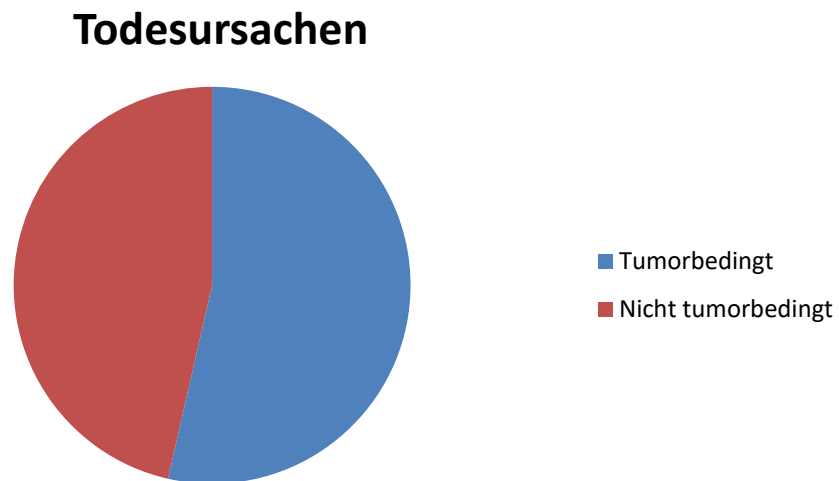


Abbildung 17: Differenzierung der Todesursachen

3.4.2 Blutwerte

Zur Überprüfung des Einflusses von pathologischen Blutwerten auf die Prognose wurden retrospektiv die präinterventionellen Blutwerte zu nachfolgenden Parametern herangezogen und Median, Durchschnittswert und Standardabweichung berechnet (gerundet auf 2 Stellen).

Parameter	Durchschnittswert	Median	Standardabweichung
Hämoglobin [g/dl]	13,66	14	2,03
Leukozyten [Tsd./ μ l]	8,68	8,05	4,14
Neutrophile Granulozyten [%]	5,81	5,38	2,64
Lymphozyten [%]	2,11	1,67	4,01
Monozyten [%]	0,79	0,67	0,95
Thrombozyten [Tsd./ μ l]	270,94	257	88,62
CRP [mg/dl]	16,24	5,2	36,54
AST [U/l]	29,2	24	18,55
ALT [U/l]	28,17	22	21,77
MPV [fl]	10,26	10,3	1,17
AST/ALT (De-Ritis)-Quotient	1,25	1,14	0,65
Neutrophile/Lymphocyte-Ratio (NLR)	3,86	3,23	2,67
Platelet/Lymphocyte-ratio	177,31	155,56	94,99

Tabelle 8: Präinterventionelle Blutwerte

3.5 Patienten- und therapiespezifische Parameter

		Absolut	Relativ
Geschlecht	Männlich	359	76,7
	Weiblich	109	23,3
Nikotin	Ja	272	58,1
	Nein	187	40
	Keine Angabe	9	1,9
Alkohol	Ja	170	36,3
	Nein	279	59,6
	Keine Angabe	19	4,1
Tumorlokalisation	Oropharynx	75	16
	Tonsille	263	56,2
	Zungengrund	108	23,1
	Weicher Gaumen	22	4,7
Histologie	Plattenepithelkarzinom	461	98,5
	Mukoepidermoidkarzinom	2	0,4
	Lymphoepitheliales Karzinom	2	0,4
	Adenosquamöses Karzinom	3	0,6
HPV-Status	positiv	46	64,79
	negativ	25	35,21
Grading	G1-2	203	43,8
	G3-4	261	56,3
T-Stadium	T1-3	303	65,2
	T4	162	34,8
N-Stadium	Negativ	59	12,7
	Positiv	404	87,3
UICC-Stadien	1-3	102	22
	4	362	78
Primäre RT	Ja	32	6,8
	Nein	436	93,2
Operation vor der RT	Ja	254	54,3
	Nein	214	45,7
Neoadjuvante Systemtherapie	Ja	79	16,9
	Nein	389	83,1
Konkomitante Systemtherapie	Ja	267	57,1
	Nein	201	42,9

Tabelle 9: Patienten- und therapiespezifische Parameter

3.6 Postinterventionelle Parameter

		Absolut	Relativ
Resttumor	Ja	86	18,4
	Nein	355	81,6
Progression des Resttumors	Ja	40	9,3
	Nein	392	90,7
Lokalrezidiv	Ja	40	8,5
	Nein	391	91,5
Lymphknotenmetastasierung	Ja	40	8,5
	Nein	431	91,5
Fernmetastasierung	Ja	41	8,8
	Nein	431	91,2
Tod	Ja	189	45,1
	Nein	230	54,9
Tod durch Tumor	Ja	60	12,8
	Nein	129	27,6

Tabelle 10: Postinterventionelle Parameter

3.7 Zeitanalysen

Allgemein dauerte die Behandlung im Schnitt 89 Tage. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 56 Monate. Der primäre Endpunkt der Zeitanalysen war das krebsspezifische Überleben (CSS; Zeitspanne zwischen dem ersten Tag der Behandlung und dem Todesdatum, wenn der Tod durch die Krebserkrankung ausgelöst wurde). Die sekundären Endpunkte inkludierten das Gesamtüberleben, errechnet vom ersten Behandlungstag bis zum Tod jeglicher Ursache (OS), und das lokoregionäre progressionsfreie Überleben (locoregional PFS), definiert als die Zeit vom ersten Behandlungstag bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression des Primums und der Lymphknoten. Das allgemeine progressionsfreie Überleben (PFS) bezieht sich auf eine Rekurrenz oder eine Progression des Primums, der Lymphknoten oder Fernmetastasen.

3.8 Analyse der Risikofaktoren

Variablen, die in der univariaten Analyse untersucht wurden, werden nachfolgend tabellarisch mit p-Wert (fett markiert, wenn signifikant) und Hazard Ratio dargestellt.

3.8.1 Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das CSS

Faktor	HR mit 95% KI	p-Wert
Alter	<60	1
	≥60	1,029 (0,689-1,537)
Geschlecht	Weiblich	1
	Männlich	1,002 (0,632-1,589)
Nikotinkonsum	Nein	1
	Ja	2,559 (1,599-4,096)
Alkoholkonsum	Nein	1
	Ja	2,004 (1,332-3,016)
Grading	1-2	1
	3-4	1,450 (0,974-2,160)
T-Stadium	1-3	1
	4	0,460 (0,309-0,684)
N-Status	Negativ	1
	Positiv	0,901 (0,480-1,688)
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1
	Ja	0,268 (0,175-0,411)
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,889 (0,820-0,964)	0,004
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,011 (1,005-1,017)	<0,001
De-Ritis-Quotient [kontinuierliche Variable]	1,943 (1,422-2,655)	<0,001
MPV [kontinuierliche Variable]	0,850 (0,737-0,980)	0,025

NLR [kontinuierliche Variable]	1,038 (0,968-1,114)	0,294
PLR [kontinuierliche Variable]	1,002 (1,000-1,004)	0,090

Tabelle 11: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das CSS

3.8.2 Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das PFS

Faktor	HR mit 95% KI		p-Wert
Alter	<60	1	0,643
	≥60	1,086 (0,765-1,543)	
Geschlecht	Weiblich	1	0,830
	Männlich	0,956 (0,634-1,441)	
Nikotinkonsum	Nein	1	<0,001
	Ja	2,362 (1,578-3,534)	
Alkoholkonsum	Nein	1	0,001
	Ja	1,849 (1,290-2,652)	
Grading	1-2	1	0,045
	3-4	1,431 (1,007-2,032)	
T-Stadium	1-3	1	<0,001
	4	0,452 (0,318-0,641)	
N-Status	Negativ	1	0,452
	Positiv	0,802 (0,451-1,425)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	<0,001
	Ja	0,277 (0,190-0,402)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,901 (0,839-0,967)		0,004
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,009 (1,004-1,014)		0,001
De-Ritis-Quotient [kontinuierliche Variable]	1,699 (1,273-2,266)		<0,001
MPV [kontinuierliche Variable]	0,869 (0,759-0,996)		0,043

NLR [kontinuierliche Variable]	1,026 (0,961-1,096)	0,439
PLR [kontinuierliche Variable]	1,001 (0,999-1,003)	0,191

Tabelle 12: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das PFS

3.8.3 Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das lokoregionäre PFS

Faktor	HR mit 95% KI		p-Wert
Alter	<60	1	0,750
	≥60	1,063 (0,730-1,547)	
Geschlecht	Weiblich	1	0,816
	Männlich	1,052 (0,685-1,616)	
Nikotinkonsum	Nein	1	<0,001
	Ja	2,208 (1,441-3,383)	
Alkoholkonsum	Nein	1	0,007
	Ja	1,702 (1,157-2,505)	
Grading	1-2	1	0,083
	3-4	1,392 (0,958-2,023)	
T-Stadium	1-3	1	<0,001
	4	0,415 (0,286-0,604)	
N-Status	Negativ	1	0,454
	Positiv	0,788 (0,422-1,470)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	<0,001
	Ja	0,230 (0,152-0,349)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,898 (0,833-0,968)		0,005
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,010 (1,004-1,015)		<0,001
De-Ritis-Quotient [kontinuierliche Variable]	1,792 (1,327-2,420)		<0,001
MPV	0,858 (0,745-0,989)		0,034

[kontinuierliche Variable]		
NLR	1,026 (0,956-1,101)	0,483
[kontinuierliche Variable]		
PLR	1,001 (0,999-1,003)	0,298
[kontinuierliche Variable]		

Tabelle 13: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das lokoregionäre PFS

3.8.4 Einfluss klinisch pathologischer Parameter auf das OS

Faktor	HR mit 95% KI		p-Wert
Alter	<60	1	0,084
	≥60	1,291 (0,966-1,725)	
Geschlecht	Weiblich	1	0,537
	Männlich	0,897 (0,635-1,267)	
Nikotinkonsum	Nein	1	<0,001
	Ja	1,956 (1,421-2,692)	
Alkoholkonsum	Nein	1	<0,001
	Ja	2,104 (1,564-2,830)	
Grading	1-2	1	0,041
	3-4	1,354 (1,012-1,811)	
T-Stadium	1-3	1	<0,001
	4	0,581 (0,433-0,778)	
N-Status	Negativ	1	0,936
	Positiv	1,018 (0,657-1,577)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	<0,001
	Ja	0,367 (0,272-0,494)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,928 (0,871-0,988)		0,019
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,009 (1,005-1,014)		<0,001
De-Ritis-Quotient [kontinuierliche Variable]	1,883 (1,480-2,395)		<0,001
MPV	0,903 (0,803-1,015)		0,087

[kontinuierliche Variable]		
NLR [kontinuierliche Variable]	1,039 (0,987-1,094)	0,145
PLR [kontinuierliche Variable]	1,001 (1,000-1,003)	0,151

Tabelle 14: Einfluss klinisch-pathologischer Parameter auf das OS

3.8.5 Multivariate Analyse

Für die multivariate Analyse wurden jeweils die auf die Zielgrößen (OS, CSS, PFS, lokoregionäres PFS) bezogenen in der univariaten Analyse statistisch signifikanten Parameter gemeinsam als Kovariaten mittels der Cox-Regression analysiert. Das Ziel war es, hiermit die unabhängigen Variablen in Bezug auf die jeweilige Zielgröße herauszufinden. Nachfolgend werden miteinbezogene Werte mit p-Wert, Hazard Ratio und Konfidenzintervall dargestellt. Der p-Wert der Parameter, die sich in der multivariaten Analyse statistisch signifikant zeigten und somit als unabhängige Variablen gedeutet werden können, wird fett hervorgehoben.

Multivariate Analyse – CSS			
Miteinbezogene Variablen	HR mit 95% KI	p-Wert	
Nikotinkonsum	Nein	1	0,066
	Ja	1,841 (0,961-3,527)	
Alkoholkonsum	Nein	1	0,775
	Ja	1,088 (0,610-1,940)	
T-Stadium	1-3	1	0,892
	4	0,961 (0,539-1,713)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	0,001
	Ja	0,259 (0,118-0,567)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,897 (0,790-1,018)		0,093
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,013 (1,006-1,020)		<0,001
De-Ritis Quotient [kontinuierliche Variable]	1,467 (0,996-2,161)		0,052
MPV [kontinuierliche Variable]	0,719 (0,541-0,955)		0,023

Tabelle 15: Multivariate Analyse – CSS

Aus der multivariaten Analyse geht hervor, dass mit einem p-Wert von $<0,001$ das CRP den größten Einfluss auf das krebspezifische Überleben aufweist. Je höher der CRP-Wert zum Diagnosezeitpunkt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des karzinomverschuldeten Todes. Dies wurde bereits in vorangegangener Literatur zu oro- und hypopharyngealen Karzinomen in Bezug auf OS, CSS und vor allem lokoregionärer Rezidiv von Katano et al beschrieben.(69) Auch in Bezug auf orale Plattenepithelkarzinome konnte die Assoziation von erhöhten CRP-Werten mit einem schlechteren Krankheitsausgang bereits nachgewiesen werden.(70)

Die operative Entfernung des Karzinoms (p-Wert=0,001) erwies sich als eine prognostisch günstige Therapieoption, die das Risiko, am Karzinom zu versterben, auf ein Viertel reduzierte (HR=0,259). Auch bei der kontinuierlichen Variable „MPV“ ist ein höherer Wert zum Diagnosezeitpunkt mit der Wahrscheinlichkeit eines positiven Outcomes in Bezug auf das CSS assoziiert (p-Wert= 0,023). Die Bedeutung von MPV als prognostischer Marker bei oropharyngealen Karzinomen ist bisher unklar.

Multivariate Analyse – PFS			
Miteinbezogene Variablen	HR mit 95% KI		p-Wert
Nikotinkonsum	Nein	1	0,014
	Ja	2,113 (1,161-3,844)	
Alkoholkonsum	Nein	1	0,577
	Ja	1,155 (0,696-1,914)	
Grading	1-2	1	0,458
	3-4	0,827 (0,501-1,365)	
T-Stadium	1-3	1	0,277
	4	0,754 (0,453-1,254)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	<0,001
	Ja	0,297 (0,152-0,583)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,900 (0,813-0,996)		0,041
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,011 (1,005-1,018)		<0,001

De-Ritis Quotient [kontinuierliche Variable]	1,290 (0,897-1,856)	0,170
MPV [kontinuierliche Variable]	0,788 (0,617-1,006)	0,056

Tabelle 16: Multivariate Analyse – PFS

Multivariate Analyse – lokoregionäres PFS		
Miteinbezogene Variablen	HR mit 95% KI	p-Wert
Nikotinkonsum	Nein 1	0,033
	Ja 1,917 (1,053-3,491)	
Alkoholkonsum	Nein 1	0,688
	Ja 1,125 (0,657-1,928)	
T-Stadium	1-3 1	0,308
	4 0,756 (0,442-1,294)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein 1	<0,001
	Ja 0,200 (0,090-0,445)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,892 (0,797-0,997)	0,044
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,011 (1,005-1,017)	0,000
De-Ritis Quotient [kontinuierliche Variable]	1,359 (0,924-1,999)	0,119
MPV [kontinuierliche Variable]	0,771 (0,591-1,005)	0,054

Tabelle 17: Multivariate Analyse - lokoregionäres PFS

Bei der multivariaten Analyse zu jeweils PFS und lokoregionärem PFS erwiesen sich Nikotinkonsum, die operative Entfernung des Karzinoms, der Hb-Wert und der CRP-Wert als statistisch signifikante Parameter und somit als unabhängige Variablen. Raucher hatten bei beiden Zielgrößen ein doppelt so hohes Risiko eines lokoregionären oder allgemeinen Fortschreitens der Erkrankung. Der Einfluss von Nikotinkonsum in der Vorgeschichte auf die lokoregionäre Kontrolle

nach Radiotherapie wurde bereits von Agarwal et al analysiert, wo Nikotinkonsum auch als unabhängige Variable bestätigt werden konnte.(71)

Als prognostisch günstig erwies sich wiederum der Operationsstatus. So reduziert die operative Entfernung des Malignoms die Wahrscheinlichkeit der Progression allgemein auf weniger als ein Drittel (HR=0,297), und die der lokoregionären Progression sogar auf ein Fünftel (HR=0,200) im Vergleich zu Personen, die keiner Operation unterzogen wurden. Bei den Blutwerten konnte folgendes festgestellt werden: je niedriger der Hb-Wert, und je höher der CRP-Wert zum Diagnosezeitpunkt, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer (lokoregionären) Progression. Schäfer et al identifizierten niedrige Hb-Werte bereits als unabhängige Variable in Bezug auf die lokoregionäre Kontrolle von Kopf- und Halstumoren.(72)

Multivariate Analyse – OS			
Miteinbezogene Variablen	HR mit 95% KI		p-Wert
Nikotinkonsum	Nein	1	0,237
	Ja	1,379 (0,809-2,349)	
Alkoholkonsum	Nein	1	0,054
	Ja	1,554 (0,992-2,434)	
Grading	1-2	1	0,906
	3-4	0,973 (0,623-1,521)	
T-Stadium	1-3	1	0,915
	4	0,975 (0,618-1,539)	
Operative Entfernung des Karzinoms	Nein	1	0,001
	Ja	0,379 (0,218-0,660)	
Hämoglobin (g/dl) [kontinuierliche Variable]	0,930 (0,854-1,012)		0,091
CRP (mg/l) [kontinuierliche Variable]	1,010 (1,004-1,016)		0,002
De-Ritis Quotient [kontinuierliche Variable]	1,682 (1,269-2,228)		<0,001

Tabelle 18: Multivariate Analyse - OS

In Bezug auf die Zielgröße „OS“ konnten der Operationsstatus, der CRP-Wert und der De-Ritis-Quotient als unabhängige Variable identifiziert werden. Ein hoher CRP-Wert (p-Wert=0,002) sowie ein hoher De-Ritis-Quotient (p-Wert<0,001) sprechen für ein negatives Outcome in Bezug auf das Gesamtüberleben. Takenaka et al konnten in ihrer Studie ebenfalls einen hohen De-Ritis-Quotienten als prognostisch ungünstigen Faktor für das Gesamtüberleben bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-/Halsbereiches identifizieren.(73) Wie auch bei der Analyse der anderen Zielgrößen konnte gezeigt werden, dass die operative Entfernung des Karzinoms sich prognostisch günstig auswirkte (p-Wert=0,001). So reduzierte eine operative Intervention das Sterberisiko auf nahezu ein Drittel (HR=0,379) im Vergleich zu Personen, die nicht operiert wurden.

4 Diskussion

Derzeit kommt dem Oropharynxkarzinom vermehrt Aufmerksamkeit zu, da die Inzidenz dieser Krebsart stetig zunimmt. Dies ist vor allem auf die steigende Zahl der HPV-Infektionen zurückzuführen.(74) Durch die Entdeckung der konkomitanten Radiochemotherapie konnte eine organschonendere Therapieform gefunden werden, und so stieg der Stellenwert der Radiotherapie in der Behandlung des Oropharynxkarzinoms.(75) Allerdings liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach wie vor bei nur 50%, und die wirksamste Therapiemodalität ist nicht bekannt.(76) Ziel dieser Studie war es, die verschiedenen Therapieergebnisse mit Hauptaugenmerk auf die Radiotherapie zu analysieren sowie prognostische Faktoren für den Verlauf und Ausgang der Erkrankung auszumachen.

Aus der Analyse hervorgegangen ist vor allem die Bedeutung des CRP-Werts zum Zeitpunkt der Diagnose, dieser konnte als unabhängige Variable in der multivariaten Analyse zu allen 4 Zielgrößen nachgewiesen werden. Bei Entzündungen oder bei der Destruktion von Gewebszellen wird das CRP aus der Leber freigesetzt, und chronische Entzündungen begünstigen die Karzinogenese. Somit könnte sich der erhöhte CRP-Wert durch das Vorliegen einer virusinduzierten Entzündungsreaktion erklären lassen, vor allem in Verbindung mit einer HPV-Infektion, die an der Entstehung eines Oropharynxkarzinoms kausal beteiligt sein kann.(69) Nikotinkonsum spielt ebenso eine große Rolle in der Karzinogenese, allerdings konnte keine Signifikanz bei der multivariaten Analyse zur Hauptzielgröße CSS erreicht werden. Sharp et al konnten jedoch in einer großen Kohortenstudie den negativen Einfluss von Rauchen auf das krebsspezifische Überleben bei Patientinnen und Patienten mit Kopf- und Halstumoren zeigen.(77) Der negative prognostische Effekt von niedrigen Hämoglobinwerten, der in dieser Studie erfasst werden konnte, kann laut Schäfer et al auf den molekularen Sauerstoff, der bei einer Radiotherapie als Radiosensitizer fungieren kann, zurückgeführt werden. Weiters könnte eine Anämie die Angiogenese maligner Tumore und somit die Progression beeinflussen.(72)

Einen bedeutsamen prognostischen Wert scheint auch der De-Ritis-Quotient zu haben. Grund dafür könnte möglicherweise die Rolle der Aminotransferasen ALT und AST im Metabolismus von Tumorzellen sein.

Anders als erwartet ergab sich die NLR in der univariaten Analyse nicht als statistisch signifikant. In zahlreichen Studien konnte aber eine prognostische Relevanz von NLR in Bezug auf PFS, OS oder CSS nachgewiesen werden.(78–80) Der Anstieg der NLR wird auf die durch das Malignom ausgelöste Entzündungsreaktion zurückgeführt. Man geht davon aus, dass je aggressiver der Tumor ist, desto höher präsentiert sich die NLR zum Diagnosezeitpunkt.(80)

Die operative Entfernung des Karzinoms zeigte sich in allen multivariaten Analysen hochsignifikant. Diese Ergebnisse mit vorhandener Literatur zu vergleichen gestaltet sich allerdings schwierig, da nicht zwischen den einzelnen Tumorstadien differenziert wurde und in vorhandener Literatur in der Regel nur die operative Entfernung von einzelnen Tumorstadien behandelt wurde. Allgemein lässt sich jedoch sagen, dass das Vorhandensein einer Operabilität mit einer günstigeren Prognose verbunden ist.

Da der HPV-Status bis kurz vor Studienende histologisch nicht regulär bestimmt wurde und somit die Fallzahlen sehr niedrig waren, wurde dieser nicht in die weiterführenden statistischen Analysen miteinbezogen. Dieser Umstand könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, da starke Unterschiede zwischen den einzelnen Eigenschaften und prognostischen Faktoren von HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen liegen. So ist zum Beispiel bereits bekannt, dass sich HPV-positive Oropharynxkarzinome typischerweise mit kleineren Primärtumoren präsentieren, die lymphogene Metastasierung aber im Vergleich zu HPV-negativen Karzinomen meist bereits ausgedehnter ist. Trotz höherer N-Stadien zum Diagnosezeitpunkt weisen HPV-positive Karzinome aber eine bessere Prognose und Therapieantwort auf als HPV-negative Oropharynxkarzinome.(81)

Durch die Tatsache, dass nicht klar zwischen HPV-positiv und HPV-negativ differenziert wurde, könnte auch erklärt werden, dass das N-Stadium in der Analyse nicht signifikant war. Aufgrund der besseren Prognose von Patientinnen und Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, wird derzeit eine

Therapieintensivierung bei dieser Patientengruppe untersucht. Man will determinieren, ob dadurch Langzeitschäden verhindert werden können, ohne die Therapieergebnisse zu beeinflussen. Auf Basis dieser verbesserten Prognose wird bei der kürzlich veröffentlichten 8. Auflage der Stagingkriterien des AJCC nun auch der HPV-Status in das Staging miteinbezogen. Die Therapie hingegen wird nicht HPV-spezifisch gestaltet. Cheraghlou et al kamen zu dem Schluss, dass eine Deintensifikation der Behandlung, egal ob chirurgische, Radio- oder Chemotherapie betreffend, bei Stadium I oder II die Patientensicherheit kompromittieren könnte. Bei Stadium III oder IV könnte eine Therapieintensivierung unter Verwendung aller 3 Therapiemodalitäten die Überlebensraten verbessern.(82)

Auch die Signifikanz des T-Stadiums könnte durch den HPV-Status beeinflusst worden sein. Hong et al stellen in den Raum, dass das T-Stadium bei HPV-positiven Tumoren ein wichtigerer prognostischer Faktor ist im Gegensatz zu HPV-negativen Tumoren, während für HPV-negative Tumore das N-Stadium prognostisch aussagekräftiger ist als das T-Stadium.(74)

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die retrospektive Datenerhebung und die damit verbundene Unvollständigkeit mancher Patientendaten dar. Da innerhalb des Patientenkollektivs unterschiedliche Therapieschemata verwendet wurden, die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen aber nicht dieselbe ist, limitiert auch dies die Aussagekraft dieser Studie.

5 Schlussfolgerung

In dieser Studie zeigt sich die prognostische Signifikanz einer Operabilität, welche die Wahrscheinlichkeit für die Progression des Malignoms senkt und das Gesamt- und krebsspezifische Überleben verbessert. Darüberhinaus erhöht Nikotinkonsum das Risiko für eine lokale sowie allgemeine Progression der Erkrankung.

Die Analyse präinterventioneller Blutwerte erlangt in der Wissenschaft einen immer größeren Stellenwert, was auch in dieser Studie legitimisiert werden konnte. Somit könnte in Zukunft mittels Blutparametern wie CRP, Hämoglobin, MPV oder dem De-Ritis-Quotienten eine prognostische Aussage zu der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Krankheitsprogression bei Oropharynxkarzinompatientinnen und -patienten getroffen werden. Weiterführende, prospektive Studien könnten weitere Aufklärung über die Relevanz der oben angeführten Blutparameter als prognostische Faktoren liefern.

Literaturverzeichnis

1. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band [Internet]. Berlin, Boston: DE GRUYTER; 2012 [zitiert 21. Januar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/view/books/9783110228632/9783110228632/9783110228632.xml>
2. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, u. a., Herausgeber. Anatomie [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 [zitiert 21. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-46981>
3. Schiebler TH, Arnold G, Herausgeber. Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs; mit 119 Tabellen. 7., korr. Aufl. Berlin: Springer; 1997. 892 S. (Springer-Lehrbuch).
4. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology*. Juni 2017;70(7):1021–9.
5. Lüllmann-Rauch R, Herausgeber. Taschenlehrbuch Histologie [Internet]. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 21. Januar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-124637>
6. Reiß M, Herausgeber. Facharztwissen HNO-Heilkunde: differenzierte Diagnostik und Therapie; mit 142 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin; 2009. 1170 S.
7. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. April 2009;45(4–5):309–16.
8. Kopf, Hals [Internet]. [zitiert 19. Januar 2018]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/index.html
9. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, u. a. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 20. Dezember 2013;31(36):4550–9.
10. van Monsjou HS, Balm AJM, van den Brekel MM, Wreesmann VB. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: A unique disease on the rise? *Oral Oncol*. November 2010;46(11):780–5.
11. Kopf, Hals [Internet]. Statistik Austria. [zitiert 26. August 2018]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/kopf_hals/index.html

12. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* August 2010;11(8):781–9.
13. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med.* September 2003;14(5):363–9.
14. Schmoll H-J, Possinger K, Höffken K, SpringerLink (Online service). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie.* Springer Berlin Heidelberg; 2006.
15. Okami K. Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol.* Oktober 2016;21(5):827–35.
16. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, u. a. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 10. Mai 2007;356(19):1944–56.
17. Dahlstrom KR, Bell D, Hanby D, Li G, Wang L-E, Wei Q, u. a. Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. *Oral Oncol.* September 2015;51(9):832–8.
18. Westra WH. The Changing Face of Head and Neck Cancer in the 21st Century: The Impact of HPV on the Epidemiology and Pathology of Oral Cancer. *Head Neck Pathol.* März 2009;3(1):78–81.
19. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL. Oropharyngeal cancer: current understanding and management: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* April 2009;17(2):88–94.
20. Klusmann JP, Mooren JJ, Lehnen M, Claessen SMH, Stenner M, Huebbers CU, u. a. Genetic Signatures of HPV-related and Unrelated Oropharyngeal Carcinoma and Their Prognostic Implications. *Clin Cancer Res.* 17. Februar 2009;15(5):1779–86.
21. Perri F, Pisconti S, Della Vittoria Scarpati G. P53 mutations and cancer: a tight linkage. *Ann Transl Med.* Dezember 2016;4(24):522–522.
22. Huang SH, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, u. a. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM Stage and Prognostic Groups for Human Papillomavirus–Related Oropharyngeal Carcinomas. *J Clin Oncol.* 10. März 2015;33(8):836–45.
23. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, u. a. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual: Head and Neck Cancers-Major 8th Edition Changes. *CA Cancer J Clin.* März 2017;67(2):122–37.
24. Wittekind C, International Union against Cancer, Herausgeber. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren.* 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012. 295 S.

25. McIlwain WR, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Initial symptoms in patients with hpv-positive and hpv-negative oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1. Mai 2014;140(5):441–7.
26. Rogers SN, Vedpathak SV, Lowe D. Reasons for delayed presentation in oral and oropharyngeal cancer: the patients perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Juli 2011;49(5):349–53.
27. Arnold W, Ganzer U. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde ; 25 Tabellen. 4., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2005. 646 S. (Checklisten der aktuellen Medizin).
28. Urban D, Corry J, Rischin D. What is the best treatment for patients with human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal cancer?: Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. *Cancer.* 15. Mai 2014;120(10):1462–70.
29. Rodrigo JP, Grilli G, Shah JP, Medina JE, Robbins KT, Takes RP, u. a. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review. *Eur J Surg Oncol [Internet].* Januar 2018 [zitiert 20. Februar 2018]; Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798318300118>
30. Sadeghi N, Li N-W, Taheri MR, Easley S, Siegel RS. Neoadjuvant chemotherapy and transoral surgery as a definitive treatment for oropharyngeal cancer: A feasible novel approach: Induction chemotherapy and transoral surgery for oropharyngeal cancer. *Head Neck.* Dezember 2016;38(12):1837–46.
31. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, u. a. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 25. Oktober 2007;357(17):1695–704.
32. Swiecicki PL. Advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: Pathogenesis, treatment, and novel therapeutic approaches. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):15.
33. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. *Ann Oncol.* Januar 1998;9(1):13–21.
34. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* Juni 2002;42(3):317–25.
35. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, u. a. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* Mai 2016;130(S2):S90–6.
36. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10. Oktober 2015;33(29):3305–13.

37. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, u. a. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 9. Februar 2006;354(6):567–78.
38. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh K-W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193–9.
39. Schematic of a treated volume and organ at risk (OAR) located in the... | Download Scientific Diagram [Internet]. [zitiert 13. September 2018]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-a-treated-volume-and-organ-at-risk-OAR-located-in-the-irradiated-patient_fig1_323691298
40. Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, Belinson SE, Aronson N. Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [zitiert 26. August 2018]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269018/>
41. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, Sharma AK, Gillespie MB, Day TA. A Comparison of Outcomes Using Intensity-Modulated Radiation Therapy and 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy in Treatment of Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 1. April 2014;140(4):331.
42. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, u. a. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* Januar 2014;110(1):9–15.
43. Skinner HD, Holsinger FC, Beadle BM. Oropharynx Cancer. *Curr Probl Cancer.* November 2012;36(6):334–415.
44. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, u. a. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys.* 24. Juli 2003;30(8):2089–115.
45. Elliott DA, Nabavizadeh N, Seung SK, Hansen EK, Holland JM. Radiation Therapy. In: *Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery* [Internet]. Elsevier; 2018 [zitiert 2. September 2018]. S. 268–90. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323265683000130>
46. Gutiontov SI, Shin EJ, Lok B, Lee NY, Cabanillas R. Intensity-modulated radiotherapy for head and neck surgeons: IMRT for head and neck surgeons. Eisele DW, Herausgeber. *Head Neck.* April 2016;38(S1):E2368–73.
47. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KSC. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck.* April 2007;29(4):387–400.
48. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T. Volumetric-modulated Arc Therapy in Head and Neck Radiotherapy: A Planning Comparison using Simultaneous Integrated Boost for Nasopharynx and Oropharynx Carcinoma. *Clin Oncol.* Oktober 2011;23(8):503–11.

49. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. Februar 2010;73(2):111–25.
50. Barrett A, Herausgeber. *Practical radiotherapy planning*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009. 468 S.
51. Dreizen S, Daly TE, Drane JB, Brown LR. Oral complications of cancer radiotherapy. *Postgrad Med*. Februar 1977;61(2):85–92.
52. Nicolatou-Galitis O, Velegaki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulis V, Kyprianou K, u. a. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*. Januar 2006;14(1):44–51.
53. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, u. a. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: ACS HNC Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. Mai 2016;66(3):203–39.
54. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. Juli 2009;92(1):4–14.
55. Chen AY, Zhu J, Fedewa S. Temporal trends in oropharyngeal cancer treatment and survival: 1998-2009: *Oropharyngeal Treatment and Survival*. *The Laryngoscope*. Januar 2014;124(1):131–8.
56. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev*. November 2011;37(7):511–9.
57. Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, Smahelova J, Vesela E, Hamsikova E, u. a. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Juli 2008;265(S1):75–82.
58. Shimizu K-I, Inoue H, Saitoh M, Ohtsuki N, Ishida H, Makino K, u. a. Distribution and impact of lymph node metastases in oropharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. Januar 2006;126(8):872–7.
59. Ward MJ, Mellows T, Harris S, Webb A, Patel NN, Cox HJ, u. a. Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the human papillomavirus era: Staging and Treatment of HPV-related oropharyngeal cancer. *Head Neck*. Juli 2015;37(7):1002–13.
60. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, u. a. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. Juni 2012;30(17):2102–11.

61. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, u. a. Influence of Cigarette Smoking on the Efficacy of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 21. Januar 1993;328(3):159–63.
62. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, u. a. Tobacco Smoking During Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer Is Associated With Unfavorable Outcome. *Int J Radiat Oncol.* Februar 2011;79(2):414–9.
63. Fortin A, Wang CS, Vigneault É. Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol.* Juli 2009;74(4):1062–9.
64. Lawton CA. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *Yearb Med.* Januar 2011;2011:167–8.
65. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, u. a. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* Juli 2010;363(1):24–35.
66. Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, Riley C, Harris S, Suchak K, u. a. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Br J Cancer.* Januar 2014;110(2):489–500.
67. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, u. a. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, Sex, and Smoking As Indicators of Response to Therapy and Survival in Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol.* Juli 2008;26(19):3128–37.
68. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, u. a. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. Ramqvist T, Herausgeber. *PLoS ONE.* 17. Juli 2013;8(7):e68329.
69. Katano A, Takahashi W, Yamashita H, Yamamoto K, Ando M, Yoshida M, u. a. The impact of elevated C-reactive protein level on the prognosis for oropharynx cancer patients treated with radiotherapy. *Sci Rep [Internet].* Dezember 2017 [zitiert 13. April 2019];7(1). Verfügbar unter: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-18233-w>
70. Chen H-H, Chen I-H, Liao C-T, Wei F-C, Lee L-Y, Huang S-F. Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: A retrospective clinical study: CRP in oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol.* April 2011;36(2):147–53.
71. Agarwal JP, Mallick I, Bhutani R, Ghosh-Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, u. a. Prognostic factors in oropharyngeal cancer – analysis of 627 cases receiving definitive radiotherapy. *Acta Oncol.* Januar 2009;48(7):1026–33.
72. Schäfer U, Micke O, Müller SB, Schüller P, Willich N. Hemoglobin as an Independent Prognostic Factor in the Radiotherapy of Head and Neck Tumors. *Strahlenther Onkol.* August 2003;179(8):527–34.

73. Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, u. a. Transaminase Activity Predicts Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Langevin SM, Herausgeber. PLOS ONE.* 12. Oktober 2016;11(10):e0164057.
74. Hong AM, Martin A, Armstrong BK, Lee CS, Jones D, Chatfield MD, u. a. Human papillomavirus modifies the prognostic significance of T stage and possibly N stage in tonsillar cancer. *Ann Oncol.* Januar 2013;24(1):215–9.
75. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, u. a. Concomitant Radiochemotherapy vs Radiotherapy Alone in Patients with Head and Neck Cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol.* 2004;21(2):095–108.
76. Carrillo JF, Carrillo LC, Cano A, Ramirez-Ortega MC, Chanona JG, Avilés A, u. a. Retrospective cohort study of prognostic factors in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prognostic factors in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck.* April 2016;38(4):536–41.
77. Sharp L, McDevitt J, Carsin A-E, Brown C, Comber H. Smoking at Diagnosis Is an Independent Prognostic Factor for Cancer-Specific Survival in Head and Neck Cancer: Findings from a Large, Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. November 2014;23(11):2579–90.
78. Cho Y, Kim J, Yoon H, Lee C, Keum K, Lee I. The Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy. *J Clin Med.* 3. Dezember 2018;7(12):512.
79. So YK, Lee G, Oh D, Byeon S, Park W, Chung MK. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Human Papillomavirus–Positive Oropharyngeal Cancer. *Otolaryngol Neck Surg.* August 2018;159(2):303–9.
80. Young CA, Murray LJ, Karakaya E, Thygesen HH, Sen M, Prestwich RJD. The Prognostic Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *Clin Med Insights Oncol.* Januar 2014;8:CMO.S15476.
81. Keane FK, Chen Y-H, Neville BA, Tishler RB, Schoenfeld JD, Catalano PJ, u. a. Changing prognostic significance of tumor stage and nodal stage in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx in the human papillomavirus era: Impact of Tumor and Nodal Stages on OPSCC Death. *Cancer.* 1. August 2015;121(15):2594–602.
82. Cheraghlou S, Yu PK, Otremba MD, Park HS, Bhatia A, Zogg CK, u. a. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base: HPV-Positive Cancer Treatment Deintensification. *Cancer.* 15. Februar 2018;124(4):717–26.