

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie,  
Cyberknife-, und Strahlentherapie  
der Universität zu Köln  
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. Simone Marnitz-Schulze

**Onkologische Ergebnisse der Radiotherapie bei  
Patientinnen und Patienten mit lokal rezidierten  
und fernmetastasierten Kopf-Hals-Tumoren-  
Unizentrische, retrospektive Analyse.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

Vorgelegt von  
Julia Katharina Schleifenbaum  
aus Moers

promoviert am 28. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. M. V. Grosheva

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Dr. med. Maike Trommer, Betreuerin
- Anne Adams, M. Sc., Statistische Beratung im Rahmen der Promotion

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die in dieser Arbeit verwendeten retrospektiven Daten stammen von Patient:innen aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, Uniklinik Köln. Die Auswahl geeigneter Patient:innen erfolgte eigenständig durch mich. Alle verwendeten Datensätze wurden von mir erhoben. Beratung zur statistischen Auswertung erhielt ich durch Frau Anne Adams, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik, Universität zu Köln. Die statistische Auswertung und Analyse des Datensatzes erfolgte durch mich. Die vorliegende Arbeit wurde vollständig durch mich geschrieben. Bei allen Schritten der Arbeit erhielt ich beratende Unterstützung durch meine Betreuerin Frau Dr. Maike Trommer.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.07.2022

Unterschrift: .....

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Pfeiffer', written over a dotted line.

## Danksagung

Zuerst möchte ich Frau Universitätsprofessorin Dr. Marnitz-Schulze meinen Dank aussprechen, meine Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife-, und Strahlentherapie durchführen zu können.

Frau Anne Adams möchte ich für ihre exzellente statistische Beratung im Rahmen der Promotionsberatung danken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, die vielen Analysen zu verstehen, durchzuführen und mein Interesse an der Statistik zu entdecken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. Maike Trommer. Einerseits für Auswahl und Idee des Themas der folgenden Arbeit. Andererseits für die stets große Unterstützung und Beratung in allen Schritten der Arbeit, für ihre klinische Expertise in der Radioonkologie und die immer wertschätzend persönliche Atmosphäre, die ich sehr geschätzt habe.

Zuallerletzt möchte ich meiner Familie danken. Für die Möglichkeit des Studiums, für die Möglichkeit der Promotion und vor allem für die gemeinsame Freude über jeden neuen Schritt, neuen Weg und neue Herausforderung.

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>10</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>12</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>13</b>
1.1 Epidemiologie und Übersicht.....	13
1.2 Charakterisierung von KHT .....	16
1.2.1 Lokalisation und Diagnostik .....	16
1.2.2 Ätiologie und Risikoprofil .....	18
1.2.3 Klassifikation .....	19
1.2.4 Metastasierung & Tumorrezidive.....	21
1.2.5 Prävention.....	23
1.3 Prinzipien der Strahlentherapie in der Behandlung von KHT .....	24
1.3.1 Grundlagen der Strahlentherapie .....	24
1.3.2 Strahlenart und Strahlenquelle .....	24
1.3.3 Bestrahlungsplanung .....	25
1.3.3.1 Zielvolumen .....	25
1.3.3.2 Fraktionierung .....	26
1.3.4 Bestrahlungstechniken .....	27
1.3.5 Nebenwirkungen bei radiotherapeutischer Behandlung von KHT .....	28
1.4 Therapieprinzipien in der Behandlung von KHT .....	30
1.4.1 Lokal begrenzte Tumore (UICC I und II).....	31
1.4.2 Lokal fortgeschrittene Tumoren (UICC III und IV).....	32
1.4.3 Rezidive und Fernmetastasen .....	34
1.4.3.1 Re-RT .....	35
1.4.3.2 Systemische Kombinationstherapien .....	36
1.4.3.3 Systemische Monotherapien .....	37
1.4.3.4 Neue Ansätze von Kombination radiotherapeutischer Therapie mit Immuntherapie .....	38
1.5 Fragestellung .....	38
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>40</b>
2.1 Ethikantrag.....	40

2.2	Datengewinnung und Datenverarbeitung .....	40
2.3	Statistische Auswertung.....	44
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>45</b>
3.1	Charakteristika der Patient:innen mit RMKHT .....	45
3.1.1	Geschlecht und Alter .....	45
3.1.2	BMI.....	46
3.1.3	ECOG PS.....	47
3.1.4	Tabak- und Alkoholkonsum .....	48
3.2	Tumorerkrankung und Stadieneinteilung bei RMKHT .....	48
3.2.1	Tumorentitäten und Histologie .....	48
3.2.2	UICC und klinische Risikogruppe .....	49
3.2.3	Onkologische Vorgeschichte.....	50
3.2.4	Prognostische Scores .....	52
3.3	Bestrahlung von RMKHT .....	52
3.3.1	Bestrahlungstechniken .....	54
3.3.2	Bestrahlung mit 3D-CRT, IMRT und VMAT .....	55
3.3.2.1	Zielvolumina .....	55
3.3.2.2	Einschluss des LAGs .....	56
3.3.2.3	Strahlendosis und Fraktionierung .....	57
3.3.2.3.1	Lokale Bestrahlungen .....	57
3.3.2.3.2	Re-Bestrahlung der lokalen Tumorregion .....	59
3.3.2.3.3	Bestrahlung von Fernmetastasen .....	59
3.4	Strahlentherapeutische Therapieprinzipien von RMKHT .....	60
3.4.1	Salvage-OP .....	60
3.4.2	Behandlung von RMKHT mit RT, RCT oder RIT .....	60
3.4.2.1	Simultane RCT und RIT .....	61
3.5	Vergleichskohorte Extreme .....	62
3.6	Outcome von Patient:innen mit RMKHT .....	64
3.6.1	Gruppenvergleich RT, RCT, RIT und EXT bei RMKHT.....	64
3.6.2	Auftreten von Nebenwirkungen unter Radiotherapie bei RMKHT.....	65
3.6.3	Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf Nebenwirkungen bei RMKHT ...	67
3.6.4	Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei RMKHT .....	69
3.6.5	Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf OS, PFS bei RMKHT .....	72
3.6.6	Einfluss von Patient:innen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika auf OS, PFS bei RMKHT .....	74



<b>3.7</b>	<b>Outcome von Patient:innen mit LR-KHT .....</b>	<b>80</b>
3.7.1	Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei LR-KHT.....	80
3.7.2	Gruppenvergleich RT, RCT und RIT bei LR-KHT .....	82
3.7.3	Einfluss von RT, RCT und RIT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT .....	83
3.7.4	Einfluss von RT, RCT und RIT auf OS, PFS bei LR-KHT .....	84
3.7.5	Einfluss von Patient:innen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika auf OS, PFS bei LR-KHT .....	86
<b>3.8</b>	<b>Outcome von Erst-RT und Re-RT Patient:innen mit LR-KHT .....</b>	<b>92</b>
3.8.1	Gruppenvergleich Erst-RT und Re-RT bei LR-KHT.....	92
3.8.2	Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT.....	93
3.8.3	Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf OS, PFS bei LR-KHT .....	95
3.8.3.1	Einfluss von RT, RCT, RIT auf OS bei Erst-RT und Re-RT von LR-KHT	96
<b>3.9</b>	<b>Outcome von Patient:innen mit FM-KHT .....</b>	<b>98</b>
3.9.1	Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei Patient:innen mit FM-KHT .....	98
3.9.2	Gruppenvergleich Radiotherapien und Extreme bei FM-KHT .....	99
3.9.3	Einfluss von Radiotherapien und Extreme auf OS, PFS bei FM-KHT .....	100
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>103</b>
4.1	Diskussion der Statistik.....	103
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	104
4.2.1	Patient:innenkollektiv .....	104
4.2.2	Bestrahlungen von RMKHT.....	105
4.2.3	Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf Nebenwirkungen.....	106
4.2.4	Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf OS, PFS .....	110
4.2.5	Einfluss von Patient:innen-, Tumor- sowie Behandlungscharakteristika auf OS, PFS	113
4.2.6	Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT.....	118
4.2.7	Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf OS, PFS bei LR-KHT .....	119
4.3	Conclusio .....	120
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>121</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>137</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	137
6.2	Tabellenverzeichnis .....	138

<b>6.3</b>	<b>Tabellen Anhang.....</b>	<b>141</b>
<b>7</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN .....</b>	<b>149</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3D-CRT	dreidimensionale konformale Radiotherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BMI	Body-Mass-Index
DNA	Desoxyribonukleotidsäure
CI	95% Confidence Interval, deutsch: Konfidenzinterall
CPS	Combined positive score
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
CUP	Cancer of unknown Primary
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECE	Extracapsular extension
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQD2	Äquivalente Dosis zu 2 Gray
Erst-RT	Erst-Radiotherapie; Erstbestrahlung
FM-KHT	Fernmetastasen von Kopf-und-Hals Tumoren
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard ratio
hsmGPS	hoch-sensitiver modifizierter Glasgow Prognostischer Index
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
IQR	Interquartilsratio bzw. Interquartilsabstand
KHT	Kopf-und-Hals Tumoren
Linac	linear accelerator, deutsch: Linearbeschleuniger
MeV	Megaelektronenvolt
MV	Megavolt
mGPS	modifizierter Glasgow Prognostischer Index

MLC	Multi-Leaf-Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLR	Neutrophile-zu-Lymphozyten Ratio
NNH	Nasennebenhöhlen
LAG	Lymphabflussgebiet
LDH	Laktatdehydrogenase
LET	Linearer Energietransfer
LR-KHT	Lokalrezidive von Kopf-und-Hals Tumoren
OS	Overall Survival, deutsch: Gesamtüberleben
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death protein ligand 1
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PS	Performance Status
PTV	Planning Target Volume
Rb	Retinoblastom-Protein
Re-RT	Re-Radiotherapie, Wiederbestrahlung
RCT	Radiochemotherapie
RIT	Radioimmuntherapie
RMKHT	rezidierte und/oder metastasierte Kopf- und Hals-Tumoren
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TD	Toleranzdosis
UICC	Union for international cancer control
VMAT	Volumetric modulated Arc Therapie

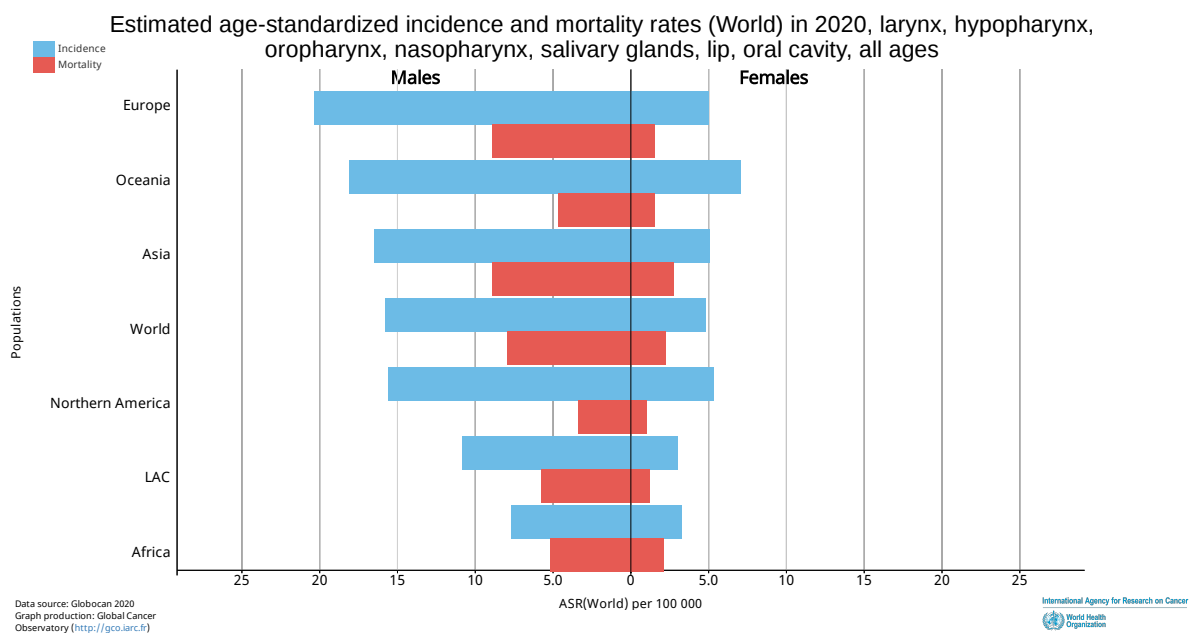
## Zusammenfassung

Ziel dieser unizentrisch retrospektiven Arbeit waren Charakterisierung und Outcome-Analyse von 180 Patient:innen mit rezidivierten und metastasierten Kopf-und-Hals Tumoren (RMKHT), die an der Uniklinik Köln von 2010 bis 2018 eine Radiotherapie erhielten. Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS) und Nebenwirkungen. Wir führten Analysen für RMKHT (n=180), reine Lokalrezidive (LR-KHT n=112, ohne Stereotaxie) und fernmetastasierte Tumore (FM-KHT n=67) durch. Wichtige Untergruppen waren Radiotherapie (RT n=90), Radiochemotherapie (RCT n=69), Radioimmuntherapie (RIT n=21), lokal erst-bestrahlte (Erst-RT n=69) und wiederbestrahlte (Re-RT n=43) Patient:innen. Es erfolgte ein Vergleich mit Patient:innen der Klinik für Hals-, Nasen-, & Ohrenheilkunde, Uniklinik Köln, die eine Kombination aus Cisplatin, 5-Fluoruracil und Cetuximab (Extreme n=27) erhielten. Auswertung erfolgte mittels SPSS 27.0. Überlebensanalysen erfolgten nach Kaplan-Meier und Cox Regression. Limitationen der Studie ergeben sich aus dem retrospektiven Studiendesign. Bestrahlungen erfolgten nach 3D-konformaler- (3D-CRT), Intensitäts-modulierter- (IMRT), Volumetric modulated Arc- (VMAT) Technik und Stereotaxie. OS und PFS von Patient:innen mit RMKHT ist begrenzt (12 und 7 Monate) und für RIT am kürzesten (8 Monate). RCT war Extreme für FM-KHT in OS und PFS nicht überlegen. RT, RCT, RIT, Extreme waren in vielen Nebenwirkungen vergleichbar, Zahnschäden und Xerostomie traten etwas häufiger bei RIT auf. Übelkeit betraf Extreme-Patient:innen signifikant häufiger. RCT-Patient:innen litten seltener an Fatigue und Blutungen. Fibrosierung trat bei Re-RT häufiger als bei Erst-RT. OS für Erst-RT war mit 23 zu 12 Monaten fast doppelt so lang wie für Re-RT. Ein Einflussfaktor waren signifikant weniger Salvage Operationen bei Re-RT. Re-RT Patient:innen lebten kürzer als Erst-RT Patient:innen, wenn sie im Rezidiv eine RT oder RCT erhielten (RT 9 vs. 27 Monate, RCT 12 vs. 27 Monate), bei kleiner n-Zahl zeigte sich für RIT kein relevanter Unterschied. Lokale Re-RT erfolgte mit geringerer Dosis und kleinerem Volumen als Erst-RT. Hohe Strahlendosis verbesserte OS, wobei Dosen  $\geq 60$  Gy OS nicht weiter verlängerten. Strahlendosen von 50-55 Gy könnten somit ausreichen, vergleichbares Outcome zu höherer Dosis zu erzielen. Signifikant negativ prognostisch im *multivariaten Modell* waren: Anlage einer perkutan endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG) und niedriger Hämoglobin-Spiegel für OS, PEG-Sonde für OS bei LR-KHT und PEG-Sonde sowie Frührezidive für PFS bei LR-KHT. Weitere potenziell prognostische Faktoren in *univariater Analyse* waren hoher hsGPS, niedriges Albumin und hohes C-reaktives Protein (CRP)/Albumin Ratio. Mit dieser Studie gelang es, RMKHT-Patient:innen der Uniklinik Köln erstmals zu charakterisieren, in einen Gesamtkontext zu setzen und Einflussfaktoren auf Outcome zu diskutieren. Damit leistet diese Arbeit einen wichtigen Schritt zum besseren Verständnis dieser Kohorte und zukünftigen Weiterentwicklung von Therapiemöglichkeiten.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Übersicht

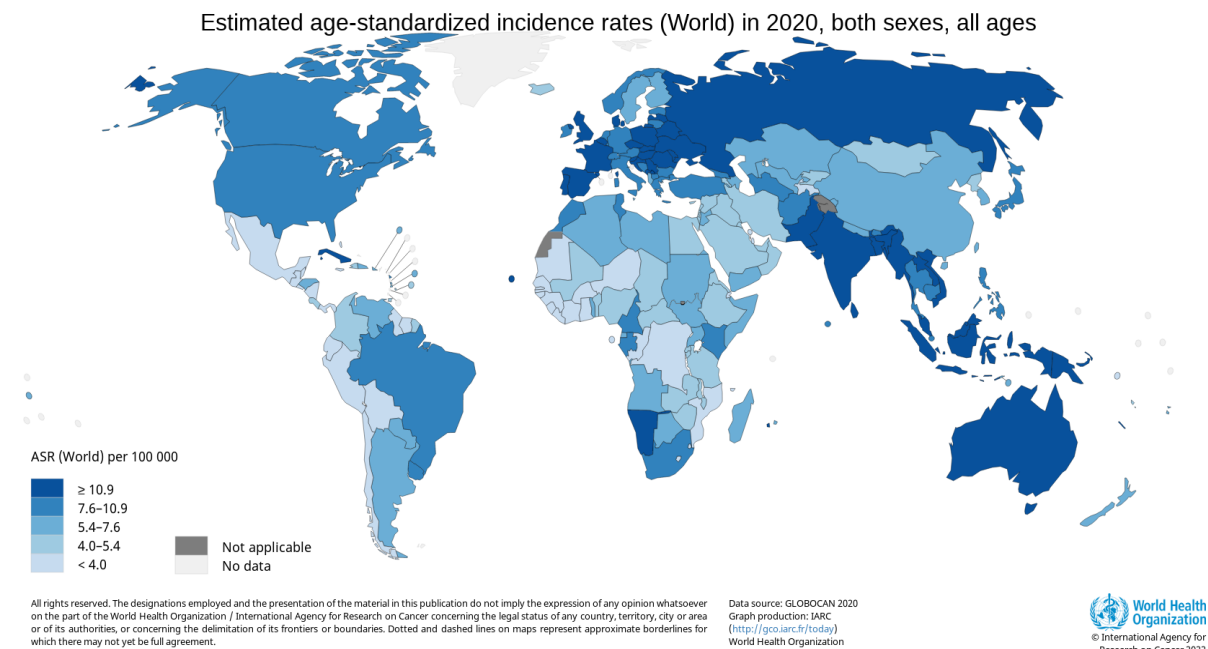
Mit 890.000 Neuerkrankungen und 450.000 Todesfällen pro Jahr sind maligne Kopf-und-Hals Tumore (KHT) zusammengenommen der siebt häufigste Tumor weltweit<sup>1</sup>. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 12.590 Männer und 5.030 Frauen an Karzinomen der Mundhöhle und des Rachenraums sowie des Kehlkopfes. 5.171 Männer und 1.645 Frauen verstarben<sup>2</sup>. Das mittlere Erkrankungsalter für Mundhöhle und Rachen beträgt für Männer 64 Jahre und für Frauen 66 Jahre, für Kehlkopf für Männer 67 Jahre, für Frauen 66 Jahre<sup>2</sup>. Damit liegt das mittlere Erkrankungsalter etwas unter dem Median aller Krebsarten in Deutschland (69,5 Jahre). Männer erkranken etwa 3,5-fach so häufig an KHT wie Frauen<sup>3</sup>. Weltweit sind Männer häufiger von KHT betroffen als Frauen. Dabei liegt in Europa die Inzidenz mit 20,4 zu 100.000 für Männer weltweit am höchsten. Frauen in Europa erkranken mit einer Inzidenz von 5,0 zu 100.000 im Vergleich seltener (s. Abbildung 1)<sup>4</sup>.



**Abbildung 1: Weltweite alters-standardisierte Inzidenz von Mundhöhle-, Pharynx-, Larynx- und Speicheldrüsenkarzinomen nach Geschlecht und Kontinent.** Die alters-standardisierte Inzidenz von KHT ist für Männer in Europa mit 20,4 von 100.000 und für Frauen in Ozeanien mit 7,1 von 100.000 am höchsten. Höchste Mortalitätsraten für Männer verzeichnen Europa und Asien mit 8,9 zu 100.000. Mit Genehmigung von Ferlay et. al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, zuletzt abgerufen am 07.06.2022<sup>4</sup>.

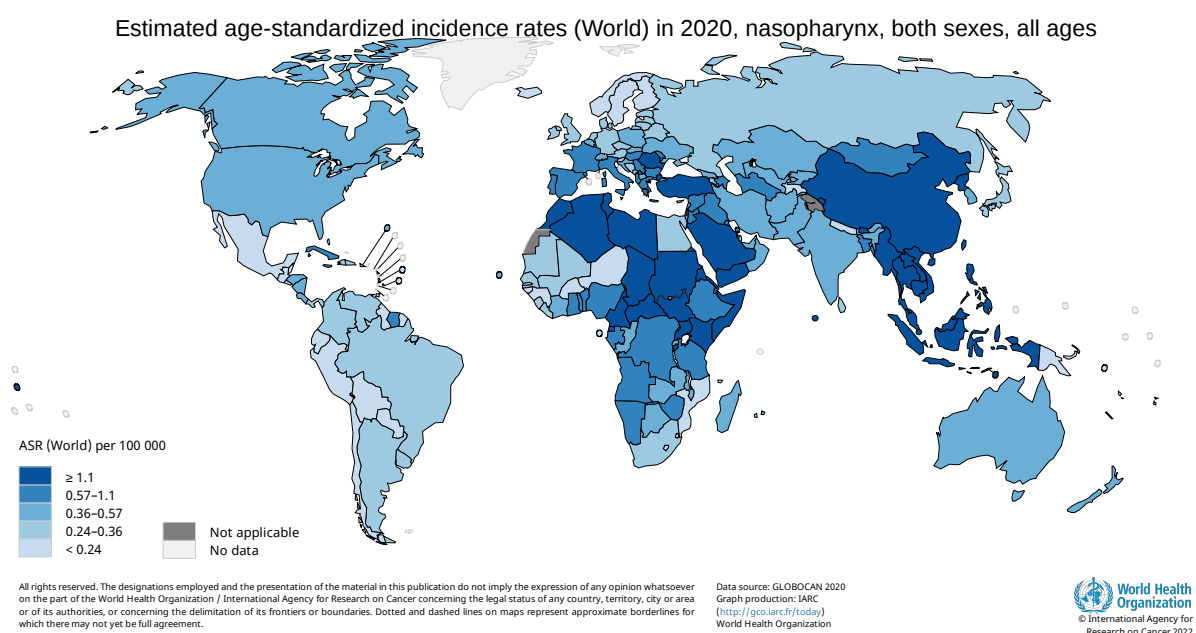
Die Einteilung der Hals-Nasen-Ohren-(HNO)-Tumore ist in der Literatur nicht immer einheitlich, was die genaue Erfassung von Inzidenzen und Mortalitäten erschwert. Generell zählen Mundhöhlenkarzinome, Tumore des Rachens (Pharynx: Nasopharynx, Oropharynx,

Hypopharynx) und des Kehlkopfes (Larynx) als KHT. Dazu werden meist Tumoren der Nase- und Nasennebenhöhlen sowie der Speicheldrüsen hinzugenommen. Schilddrüsenkarzinome sowie Tumore des äußeren Halses werden in dieser Arbeit nicht betrachtet. Zu den häufigsten Risikofaktoren gehören Tabak- und Alkoholkonsum<sup>5</sup>. Humane Papillomaviren (HPV)- und Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektionen sind mit malignen Erkrankungen des Oropharynx und des Nasopharynx assoziiert<sup>6,7</sup>. Zu weiteren Risikofaktoren gehören unter anderem berufliche Exposition mit Asbest und polyaromatischen Kohlenwasserstoffen sowie Strahlenexposition<sup>5</sup>. Seit den 1990 Jahren sind die Inzidenzen sowie Todesfälle des Larynxkarzinoms bei Männern fallend, bei Frauen jedoch weiterhin unverändert. Nach einer zunehmenden Inzidenz von Mundhöhlen- sowie Pharynxkarzinomen bis einschließlich 2011, kann heute eine den Larynxkarzinomen-ähnliche sinkende Tendenz beobachtet werden<sup>2,3</sup>. Trotz sinkender Inzidenzen insgesamt steigt der Anteil HPV-assoziiierter Tumore. Besonders betroffen sind hierbei jüngere Patient:innen ohne Tabak- oder Alkoholkonsum in der Vorgeschichte<sup>8</sup>. In der USA ließ sich in den Jahren 1999 bis 2015 ein jährlicher Anstieg von 2,7% bei Männern und 0,8% bei Frauen verzeichnen<sup>9</sup>. Dieser ist auch mit einer steigenden Zahl sexueller Partner im Oralverkehr assoziiert<sup>10</sup>. Die weltweite alters-standardisierte Inzidenz von KHT zeigt Abbildung 2. Inzidenzen von  $\geq 10,9$  zu 100.000 wurden im Jahr 2020 für Australien, weite Teile Südostasiens sowie Indien, weite Teile Ost- sowie Westeuropas verzeichnet<sup>4</sup>.



**Abbildung 2: Weltweite alters-standardisierte Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen.** Nicht dargestellt sind Karzinome der Nase- und Nasennebenhöhlen (NNH). Besonders hohe Inzidenzen waren 2020 in Australien, Südostasien und Indien, Russland, Ost- sowie Westeuropa zu verzeichnen. Mit Genehmigung von Ferlay et. al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, zuletzt abgerufen am 07.06.2022<sup>4</sup>.

Eine der regionalen Verteilung von KHT stark abweichende Inzidenz zeigt das Nasopharynxkarzinom (s. Abbildung 3). Im Vergleich zur weltweiten Inzidenz tritt das Nasopharynxkarzinom besonders häufig in China und Teilen Südostasiens, Nordafrika und der arabischen Halbinsel auf<sup>4</sup>. Weltweit beträgt die altersstandardisierte Inzidenz 1,5 pro 100.000 Einwohner. In Gebieten mit niedriger Inzidenz wie Deutschland liegt die Inzidenz bei 0,29 pro 100.000, in hoch-endemischen Gebieten wie Südostasien bei durchschnittlich 5,0 pro 100.000 (China 3,0/100.000, Indonesien 6,6/100.000)<sup>11</sup>. Ursächlich für regionale Unterschiede soll neben der EBV-Infektion eine Kombination aus genetischen, ethnischen und Umweltfaktoren sein<sup>12</sup>.



**Abbildung 3: Weltweite alter-standardisierte Inzidenz von Nasopharynxkarzinom (2020).** Die Inzidenz von Nasopharynxkarzinomen zeigt eine deutliche regional unterschiedliche Verbreitung. Mit Genehmigung von Ferlay et. al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, zuletzt abgerufen am 07.06.2022<sup>4</sup>.

KHT bleiben in der Regel lange asymptomatisch, was zu später Diagnostik führt. Ein Großteil der KHT befindet sich bereits zum Erstdiagnosezeitpunkt in fortgeschrittenem Stadium<sup>5</sup>. Etwa die Hälfte aller Patient:innen erleidet im Laufe ihres Krankheitsgeschehens ein lokoregionäres Rezidiv<sup>13-15</sup>. Auf Grund der schlechten Prognose fortgeschrittener Erkrankung sind intensive Kombinationstherapien aus sowohl Operation, systemischer Therapie sowie Strahlentherapie onkologischer Standard<sup>16</sup>. Die alleinige oder kombinierte Radiotherapie ist neben der Operation eine der onkologischen Säulen und Standard in der Therapie von lokal begrenzten sowie lokal fortgeschrittenen Tumoren. Je nach individuellem Risikoprofil, Tumorstadium und körperlichem Zustand profitieren Patient:innen sowohl von alleinigen als auch von kombinierten Radiotherapien, die zusammen mit Systemtherapien verabreicht werden<sup>17-21</sup>.



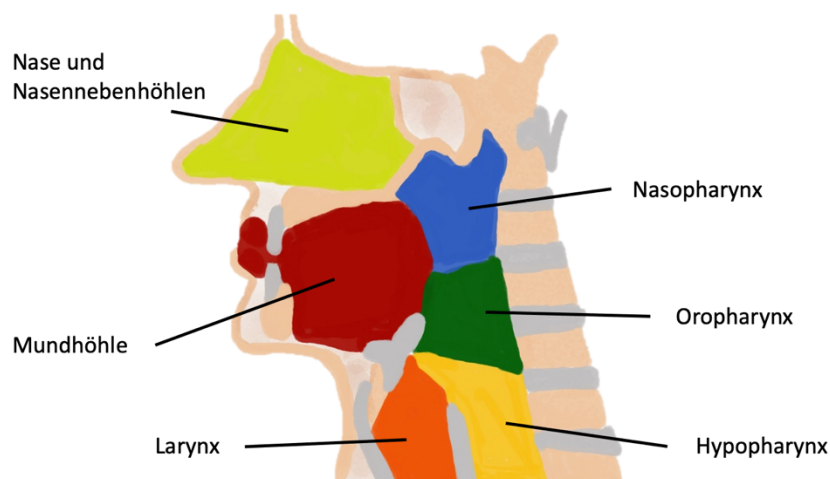
Therapiemöglichkeiten rezidivierender und metastasierter Kopf-und-Hals Tumore (RMKHT) sind meist auf Grund von Inoperabilität, hoher strahlentherapeutischer Vorbelastung sowie Unverträglichkeit systemischer Therapien begrenzt. Ziele einer palliativen Behandlung sind in der Onkologie neben Lebenszeitverlängerung immer auch Symptomkontrolle und Lebensqualität.

Diese Einleitung teilt sich in **drei Teile**: 1. Charakterisierung von KHT, 2. Strahlentherapeutische Prinzipien am Beispiel von KHT, 3. Therapieprinzipien in der Behandlung von KHT

## 1.2 Charakterisierung von KHT

### 1.2.1 Lokalisation und Diagnostik

Zu den KHT zählen klassischerweise Karzinome der Mundhöhle, des Nasopharynx-, Oropharynx-, und Hypopharynx, des Larynx, der Speicheldrüsen und der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Im Folgenden werden die einzelnen Entitäten hinsichtlich ihrer anatomischen Strukturen genauer beschrieben.



**Abbildung 4: Lokalisation von KHT Übersicht.** Nicht dargestellt sind Speicheldrüsen. Eigene Darstellung.

**Mundhöhlenkarzinom:** Zur Mundhöhle gehören innere Lippen, Mundschleimhaut, vordere Zunge, Mundboden, harter Gaumen sowie oberes und unteres Zahnfleisch. Das Lippenkarzinom ist eine Unterform des Mundhöhlenkarzinoms und wird hier zusammenfassend aufgeführt. Symptomatisch können schmerzhafte, nicht verheilende Läsionen sowie Schluckbeschwerden auffallen<sup>22</sup>.

**Nasopharynxkarzinom:** Der weiche Gaumen markiert den Übergang von Mundhöhle und Oropharynx in den Nasopharynx. Dieser wird nach vorne durch die hintere Nasenmuschel begrenzt und bildet somit die direkte Fortsetzung der Nasenhöhle. Oberhalb liegt der Clivus. Seitlich bildet die Mündung der Eustachischen Röhre die Verbindung zum Mittelohr. In der Rosenmüllergrube sind die meisten Nasopharynxkarzinome lokalisiert<sup>12</sup>. Initialsymptom des Nasopharynxkarzinoms kann ein einseitiger Paukenerguss mit Schalleitungsschwerhörigkeit sein. Im fortgeschrittenen Stadium können Hirnnervenausfälle, behinderte Nasenatmung, Nasenbluten, Schwerhörigkeit und Kopfschmerzen auftreten<sup>23</sup>.

**Oropharynxkarzinom:** Den Übergang in den Oropharynx markieren der Gaumenzungenbogen sowie der Übergang vom harten in den weichen Gaumen. Zum Oropharynx gehören Uvula, weicher Gaumen, Gaumenmandeln, Zungengrund, Vallecula sowie hintere Rachenwand. Oropharynxkarzinome bleiben lange asymptomatisch. Später können Halsschmerzen, Mundgeruch, Schluckbeschwerden sowie - bei Infiltration der Kaumuskulatur - eine Kieferklemme auftreten<sup>23</sup>.

**Hypopharynxkarzinom:** Unterhalb des Zungenbeins beginnt der Hypopharynx. Dieser beinhaltet den Sinus piriformis, die hintere Oberfläche des Larynx sowie die unteren, hinteren und seitlichen Rachenwände. Inferior mündet der Hypopharynx in die Speiseröhre. Auch Hypopharynxkarzinome bleiben lange asymptomatisch, spätere Symptome sind insbesondere Schluckbeschwerden<sup>23</sup>.

**Larynxkarzinom:** Zum Larynx gehören die supraglottische Region mit Epiglottis, die glottische Region mit Stimmbändern und Schleimhaut der vorderen und hinteren Kommissur und die subglottische Region inklusive des Ringknorpels. Der häufigste Larynxtumor ist mit 75-80% glottisch lokalisiert und wird durch frühe klinische Symptomatik in Form von Heiserkeit meist früh diagnostiziert<sup>24,25</sup>. Patient:innen mit supraglottischen Karzinomen berichten im Vorfeld gehäuft über Fremdkörpergefühl sowie Schluckbeschwerden. Subglottische Karzinome bleiben über lange Zeit klinisch inapparent und werden spät diagnostiziert<sup>25</sup>.

**Nasen- und Nasennebenhöhlenkarzinom:** Hierzu gehören neben der Nasenhöhle, Kieferhöhlen, Stirnhöhlen, Siebbeinhöhlen und Keilbeinhöhlen. Eine einseitige Behinderung der Nasenatmung, rezidivierendes Nasenbluten und eine scheinbar therapieresistente Nasennebenhöhlenentzündung sind Warnzeichen für ein malignes Geschehen. Je nach Ausbreitung des Tumors können Kopfschmerzen und, bei Infiltration der Schädelbasis, Doppelbilder auftreten<sup>23</sup>.

**Speicheldrüsenkarzinom:** Zu den Speicheldrüsen zählen Kopfspeicheldrüse (Parotis), submandibuläre und sublinguale Drüsen sowie zahlreiche kleinere Speicheldrüsen des Kopf- und-Hals Bereiches. Schmerzlose Schwellungen von Speicheldrüsen und, bei aggressiveren Verläufen, Nervenausfallerscheinungen sind klassische Symptome<sup>26</sup>.

## 1.2.2 Ätiologie und Risikoprofil

Alkohol- und Tabakkonsum sind die wichtigsten Risikofaktoren in der Entstehung von KHT. Bei regelmäßigem Konsum und mit zunehmender Dauer von sowohl Alkohol als auch Tabak lässt sich ein additiver Prozess beobachten<sup>5,27</sup>. Für Patient:innen unter 46 Jahren war das Risiko an Mundhöhlen- oder Pharynxkarzinomen zu erkranken für hohen Alkoholkonsum um das 5-fache erhöht, für starke Raucher um das 20-fache und für kombinierten Konsum sogar um das 50-fache<sup>28</sup>. Kombiniertes Alkohol- sowie Tabakkonsum erhöhte das Risiko für ein Larynxkarzinom sogar multiplikativ um das 177-fache<sup>29</sup>.

Die Mutation des Tumorsuppressors p53 ist die am häufigsten vorkommende Mutation in allen Krebsarten<sup>30</sup>. Das Risiko einer p53 Mutation in KHT ist für Raucher um das 3,5-fache erhöht<sup>31</sup>. P53 kontrolliert den Übergang von der G1 in die S-Phase der Mitose und verhindert, dass Fehler im Erbgut weitergegeben werden. Sind Mutationen nachweisbar, die p53 betreffen, führt dies in den meisten Fällen zu einem Funktionsverlust. Die Fähigkeit der Zelle, im Falle einer Schädigung die Apoptose einzuleiten, geht verloren<sup>32</sup>.

HPV sind seit mehreren Jahren für ihre Rolle in der Pathogenese verschiedener Tumorentitäten wie dem Zervixkarzinom, Analkarzinom, Vulvakarzinom und Peniskarzinom bekannt<sup>33</sup>. Die Assoziation von HPV-Infektion und Oropharynxkarzinom wurde erstmals im Jahr 2000 von Gillison et. al. nachgewiesen. HPV-assoziierte KHT sind meist histologisch gering differenziert, betreffen fast ausschließlich den Oropharynx (Tonsillen und Zungengrund) und sind überwiegend dem Hochrisiko-HPV-Typ 16 zuzuordnen<sup>6,33</sup>. Patient:innen mit HPV-positivem KHT entsprechen oftmals nicht dem für KHT typischen Patient:innenklientel. HPV-positivem Tumorpatient:innen sind in der Regel jünger, Nicht-Raucher und keine Alkoholiker<sup>34</sup>. Die Inzidenz von HPV-positiven HNO-Tumoren ist insbesondere bei Männern mit häufig wechselnden Sexualpartnern erhöht. Hierbei ist Oralverkehr der entscheidende Faktor<sup>10,34</sup>.

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Nasopharynxkarzinoms ist EBV, ein DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae. Es wird auch als Humanes Herpesvirus 4 bezeichnet. EBV ist Hauptauslöser der akuten infektiösen Mononukleose und verbleibt als latente Infektion ein Leben lang in Gedächtnis-B-Lymphozyten oder Plattenepithelien erhalten<sup>7,35</sup>.

Zahlreichen weiteren Faktoren wird eine Rolle in der Karzinogenese von KHT zugewiesen. Dazu gehören neben beruflicher Exposition zu Asbest oder ionisierenden Strahlen chemische Noxen wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und hoher Verzehr von Nitrosaminhaltigen Lebensmitteln<sup>5</sup>.

### 1.2.3 Klassifikation

Die American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie die International Union for Cancer Control (UICC) teilen maligne Tumoren anhand der TNM-Klassifikation ein<sup>36</sup>:

- T Tumorgröße und Tumorausbreitung
- N Gibt die Abwesenheit oder Anwesenheit von regionalen Lymphknotenmetastasen an
- M Gibt die Abwesenheit oder Anwesenheit von Fernmetastasen an.

Die Einteilung der Tumorgröße und Tumorausbreitung erfolgt nach individuell für jede Tumorentität festgelegten Vorgaben. Der N-Status ist bei KHT mit Ausnahme des Nasopharynxkarzinoms vergleichbar. In dieser Arbeit wird die 7. Edition der TNM-Einteilung verwendet. Folgende Tabelle 1 zeigt beispielhaft die TNM-Einteilung für das Mundhöhlenkarzinom<sup>36</sup>:

<b>T</b>	<b>MUNDHÖHLENKARZINOM</b>
TX	Primärtumor kann nicht erfasst werden.
T0	Kein Primärtumor nachweisbar.
TIS	Carcinoma in situ
T1	Größter Tumordurchmesser 2 cm oder kleiner.
T2	Größter Tumordurchmesser größer als 2 cm und maximal 4 cm.
T3	Größter Tumordurchmesser größer als 4 cm.
T4A	Lokal fortgeschritten. Tumor infiltriert direkt angrenzende Strukturen: Kortikalen Knochen, unteren alveolaren Nerven, Mundboden, Gesichtshaut des Kinns oder der Nase.
T4B	Sehr weit lokal fortgeschritten. Tumor infiltriert den Kauapparat, das Flügelbein, die Schädelbasis oder umhüllt die innere Karotis Arterie.
<b>N</b>	
NX	Regionaler Lymphknotenstatus kann nicht erfasst werden.
N0	Kein Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen.
N1	Nachweis von Metastasen in einem ipsilateralen Lymphknoten. Größter Lymphknotendurchmesser maximal 3cm.
N2A	Nachweis von Metastasen in einem ipsilateralen Lymphknoten. Größter Lymphknotendurchmesser größer als 3 cm bis maximal 6 cm.

N2B	Nachweis von Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten. Größter Lymphknotendurchmesser in keinem Fall größer als 6cm.
N2C	Nachweis von Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten. Größter Lymphknotendurchmesser in keinem Fall größer als 6 cm.
N3	Nachweis von Metastasen in mindestens einem Lymphknoten mit größtem Lymphknotendurchmesser von größer als 6 cm.
<b>M</b>	
MX	Fernmetastasen können nicht erfasst werden.
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Fernmetastasen nachweisbar.

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms.** Adaptiert nach Edge & Compton et. al. (2010)<sup>36</sup>.

Nach Erfassen der TNM-Klassifikation wird daraus das UICC-Stadium ermittelt. UICC-Stadien ermöglichen eine prognostische Einschätzung des weiteren Tumorgeschehens. Die Einteilung nach UICC-Stadium wird in Tabelle 2 für das Mundhöhlenkarzinom gezeigt<sup>36</sup>. 5-Überlebensraten für das Mundhöhlen- sowie Rachenkarzinome betragen je nach UICC-Stadium I, II, III, IV für Frauen 89%, 77%, 61%, 46% und für Männer 77%, 72%, 51%, 36%<sup>5</sup>.

#### UICC

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
<b>IVA</b>	T4a	N0-N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
<b>IVB</b>	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
<b>IVC</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 2: UICC-Einteilung des Mundhöhlenkarzinoms.** Adaptiert nach Edge & Compton et. al. (2010)<sup>36</sup>.

Seit 2017 gibt es eine aktualisierte 8. Version der TNM- sowie UICC-Klassifikation. Die große Neuerung im Kapitel der KHT war das Erstellen einer eigenen Klassifikation für das p16-positive Oropharynxkarzinom. Dies beruhte auf der ICON-S Studie von O'Sullivan et. al. (2016), die nachwies, dass das bessere Outcome HPV-positiver Oropharynxkarzinome mit der 7. Edition der UICC-Klassifikation nicht adäquat abzubilden war. Das OS war für die Stadien I, II, III, und IVA wie folgt: 88%, 82%, 84% und 81% (p=0,25). Es zeigte sich keine signifikante Abstufung zwischen den einzelnen Stadien. Lediglich in Stadium IVB zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Überlebens auf 60% (p<0,0001)<sup>37</sup>. In der neuen Klassifikation für p16-positive Oropharynxkarzinome wird nicht mehr innerhalb des T4-Stadiums nach T4a

und T4b unterschieden. Der Lymphknotenstatus wird sowohl pathologisch als auch klinisch erfasst. Hierbei unterscheidet der pathologische Status nur anhand der Metastasenanzahl in mehr als 4 und weniger als 4 Lymphknotenmetastasen. Ein N3-Stadium fällt weg. In der UICC-Klassifikation kann ein Stadium IV ausschließlich durch den Nachweis von Fernmetastasen erreicht werden. Höhergradige, nicht-fernmetastasierte Tumoren können maximal als Stadium III klassifiziert werden<sup>38</sup>.

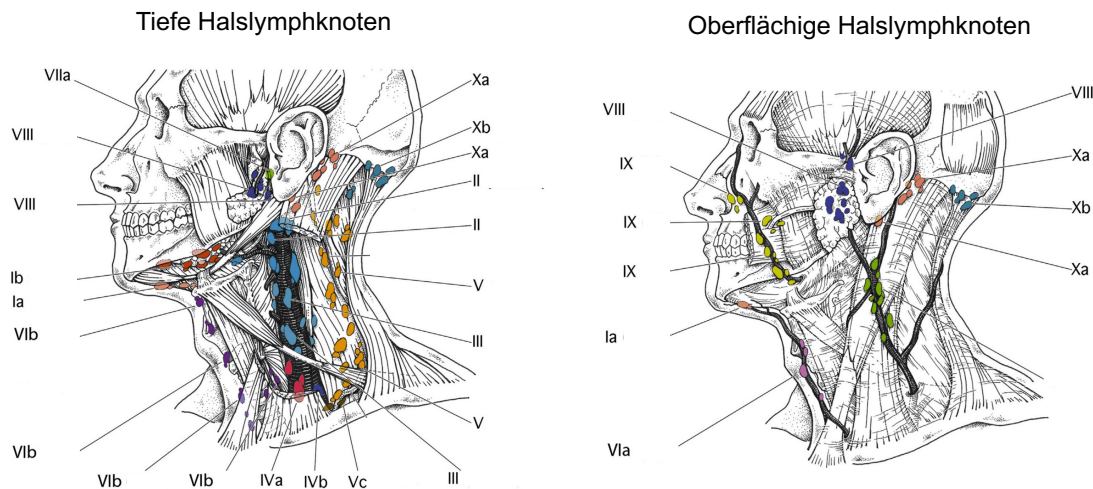
Überwiegender Anteil (75-100%) der KHT sind histologische Plattenepithelkarzinome<sup>3,5</sup>. Adenokarzinome kommen gehäuft in Nasen- und NNH sowie Speicheldrüsen vor<sup>3</sup>. Das undifferenzierte lymphoepitheliale Karzinom, auch Schmincke-Tumor genannt, ist eine Besonderheit der Nasopharynx. Der Grad der histologischen Differenzierung lässt sich anhand des Gratings (G) vornehmen<sup>36</sup> (G1: Hochgradig differenziert, G2: Mäßiggradig differenziert, G3: Geringgradig differenziert, G4: Undifferenziert).

#### **1.2.4 Metastasierung & Tumorrezidive**

KHT metastasieren früh über Lymphabflusswege in die regionären Lymphknoten. Liegen Lymphknotenmetastasen vor, wird bereits von einem fortgeschrittenen Tumorgeschehen gesprochen<sup>36</sup>. Genaue Diagnostik und Erfassung möglicher Halslymphknotenmetastasen ist für die Therapieentscheidung sowie UICC-Klassifizierung entscheidend<sup>39</sup>. Zur Einteilung der Halslymphknoten in 6 Level wird zumeist die Klassifikation der American Academy of Otolaryngology angewandt<sup>40</sup>. Für die Konturierung von Halslymphknoten und somit Standard in der Radioonkologie ist die Konsensusleitlinie von Grégoire et al. (2014), die insgesamt folgende 10 Level umfasst<sup>41</sup>. Zur besseren Verständlichkeit des im folgenden aufgeführten Inhaltes dient Abbildung 5 in Anlehnung an die Abbildung von Grégoire et al. (2014)<sup>41</sup>:

- Level Ia und Ib: Submentale und Submandibuläre Gruppe
- Level IIa und IIb: Obere jugulare Gruppe
- Level III: Mittlere jugulare Gruppe
- Level IVa und IVb: Untere jugulare Gruppe und mediale supraclaviculäre Gruppe
- Level Va und Vb: Gruppe im hinteren lateralen Halsdreieck, „Accessoriusgruppe“
- Level Vc: Laterale supraclaviculäre Gruppe
- Level VIa und VIb: Vordere jugulare Gruppe und prä-laryngeale, prä-tracheale, paratracheale Lymphknoten
- Level VIIa und VIIb: Retropharyngeale und retrostyloide Lymphknoten
- Level VIII: Paroitale Lymphknoten
- Level IX: bukkal-faziale Gruppe

- Level IXa und IXb: retroaurikuläre und okzipitale Lymphknoten



**Abbildung 5: Oberflächige und tiefe Halslymphknotenstationen in Anlehnung an Grégoire et al. (2014)<sup>41</sup>.** In römischen Ziffern dargestellt sind die einzelnen Level Ia, Ib, II, III, IVa, IVb, V, Vc, VIa, VIb, VII, VIII, IX, Xa, Xb.

Das Erfassen des Lymphknotenstatus ist eine wichtige Voraussetzung, über das auf den Patient:innen abgestimmte Neck Dissection Verfahren zu entscheiden<sup>39</sup>. Es gibt verschiedene Strategien für eine Neck Dissection, also für die Entnahme von Halslymphknoten und weiteren umliegenden Strukturen zur Prävention oder Therapie einer regionären Metastasierung. Standardverfahren ist hierbei die einseitige oder beidseitige *radikale* Neck Dissection. Diese beinhaltet die Entfernung aller Lymphknoten der Level I bis V sowie des Akzessoriusnerv, der inneren Jugularvene sowie des Muskels Sternocleidomastoideus. Bei der *modifizierten radikalen* Neck Dissection werden oben genannter Nerv, Vene, und/oder Muskel geschont. Hierbei muss insbesondere der Funktionserhalt des Akzessoriusnerv gegenüber dem Risiko eines Tumorprogress abgewogen werden. In einer Studie, die eine radikale mit einer modifiziert radikalen Neck Dissection zur Schonung des Akzessoriusnerv verglich, wurde kein signifikanter Unterschied im OS (5-Jahres Überleben 63% radikal, 71% modifiziert) gesehen<sup>42</sup>. Bei der *selektiven* Neck Dissection werden nur die Lymphknotengruppen entfernt, für die das Risiko einer regionären Metastasierung am größten ist. Laut Deschler et. al (2014) sind dies für Mundhöhlenkarzinome die Level I, II, III sowie das obere IV. Level, für Oropharynx-, Hypopharynx-, und Larynxkarzinome die Level II, III und IV<sup>40</sup>. KHT metastasieren eher selten außerhalb der regionären Lymphknoten. Nur etwa 15% entwickeln im Laufe des Krankheitsgeschehens Fernmetastasen. Duprez et. al. (2017) erfassten 1022 Patient:innen, von denen 141 (13,8%) Fernmetastasen entwickelten. Bei 70% der Patient:innen traten diese bereits im ersten Jahr nach Diagnose auf. Die häufigsten Orte, an denen Fernmetastasen auftraten, waren: Lunge (78%), Knochen (29,7%), Leber (17%) und Lymphknoten außerhalb des Halsbereiches (19,8%)<sup>43</sup>.

Das Wiederauftreten eines Tumors nach abgeschlossener Primärtherapie wird als Tumorrezidiv bezeichnet. Etwa die Hälfte aller KHT-Tumorpatient:innen erleidet nach Primärbehandlung ein lokoregionäres Rezidiv<sup>13-15</sup>. Liegt ein RMKHT vor, so ist die Prognose insgesamt sehr schlecht. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose beträgt nur etwa 6 bis 9 Monate<sup>16</sup>. Von Rezidiven abzugrenzen sind die zweiten primären malignen Tumoren. Darunter werden Tumoren zusammengefasst, die sich synchron innerhalb von sechs Monaten, oder metasynchron mit Abstand von mehr als sechs Monaten entwickeln und durch normales Gewebe vom Primärtumor getrennt sind. Eine Metastasierung des Primärtumors muss ausgeschlossen sein<sup>44</sup>.

### **1.2.5 Prävention**

Lebensstilfaktoren spielen in der Pathogenese von KHT eine elementare Rolle. Allein 80-85% aller Mundhöhlenkarzinome sind auf den Konsum von Tabak und Alkohol zurückzuführen<sup>47</sup>. Die Vermeidung von Alkohol alleine könnte jährlich über 5.000 neue Fälle von KHT in Deutschland verhindern<sup>48</sup>. Präventionsmaßnahmen zur Reduktion von Tabak- sowie regelmäßigem Alkoholkonsum sind demnach von hoher Relevanz. Seit Juni 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission die Impfung gegen HPV nicht nur für Mädchen, sondern auch für Jungen zwischen 9 und 14 Jahren. Zwei Impfstoffe stehen zur Auswahl. Ein bivalenter Impfstoff gegen HPV-Typen 16 und 18 schützt vor 70% der Hochrisikoerreger, ein neunvalenter Impfstoff gegen 90% der Hochrisiko-HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58<sup>49</sup>. Genaue Zahlen zum Erfolg der HPV-Vakzination in der Verhinderung von Oropharynxkarzinomen liegen noch nicht vor. Zur Detektion von Nasopharynxkarzinomen kann freie zirkulierende EBV-DNA im Blut nachgewiesen werden. Chan. Et. al. (2017) untersuchten in einer groß angelegten Studie mit etwa 20.000 Patient:innen, inwiefern dieser Nachweis sich für die Früherkennung von Nasopharynxkarzinomen eignet. Die Patient:innen wurden mehrfach getestet und bei persistierend positiven Resultaten weitergehend untersucht. Tumoren, die im Rahmen der Früherkennung mit einem Nasopharynxkarzinom diagnostiziert wurden, befanden sich insgesamt signifikant häufiger in UICC Stadien I und II im Vergleich zu zuvor bekannter Verteilung. Die Früherkennung resultierte in einem höheren Progressionsfreiem Überleben. Die Maßnahme zeigte eine Sensitivität von 97,1% und Spezifität von 98,6% und könnte zukünftig eine angemessene Maßnahme zur Diagnostik darstellen<sup>50</sup>.



### **1.3 Prinzipien der Strahlentherapie in der Behandlung von KHT**

Die Bestrahlung ist ein komplexes und individuell zugeschnittenes Verfahren, bei dem zahlreiche Faktoren beachtet werden müssen. Ein Verständnis der grundlegenden Mechanismen und Prozesse, die der Strahlentherapie zugrunde liegen, ist dafür unabdingbar.

#### **1.3.1 Grundlagen der Strahlentherapie**

Die Behandlung einer Zelle mit ionisierenden Strahlen löst diverse schädigende Prozesse aus, die in Abhängigkeit der verabreichten Dosis bis zum Zelltod führen. Ionisierende Strahlen führen entweder direkt an der DNA oder indirekt über Bildung freier Radikale zu strukturellen Veränderungen. Die Strahlensensibilität von Zellen ist abhängig von der Phase des Zellzyklus, in der die Zelle sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung befindet. So reagieren Zellen während der Zellteilung in der M-Phase am empfindlichsten, in der S-Phase am resistentesten. Strahlenschäden an der DNA können sich in Form von Einzelstrangbrüchen, Doppelstrangbrüchen, Quervernetzungen (Crosslinks) und Basenschäden auswirken. Zusätzlich führen Modifikationen von Proteinstrukturen zu Fehlern von Enzymfunktionen. Das Ausmaß des Strahlenschadens bestimmt über die Folgen für die Zelle. Potenziell letale Strahlenschäden können in der Zelle sowohl zum Zelltod als auch zur Reparatur des Schadens führen, was auch zu Mutationen führen kann. Das Schicksal der Zelle hängt von zellulären Regulationsmechanismen ab. Führen diese dazu, dass die Zelle nicht proliferiert, hat diese mehr Zeit, den Schaden zu reparieren. Anderweitig leiten zelluläre Kontrollmechanismen die Apoptose ein. Subletale Strahlenschäden sind in der Regel dann reparabel, wenn sie einzeln auftreten. Die bessere Regenerationsfähigkeit von Normalgewebe gegenüber Tumorgewebe ist die Grundlage für den Erfolg der Fraktionierung (1.3.3.2). Letale Strahlenschäden führen innerhalb der Zellen zu verschiedenen Prozessen: Darunter Nekrose und Nekroptose, Apoptose, Autophagie, Seneszenz und klonogenem Zelltod. Letzterer basiert darauf, dass Zellen, obwohl sie grundsätzlich in Takt sind, ihre Proliferationsfähigkeit verlieren und daran zugrunde gehen.

#### **1.3.2 Strahlenart und Strahlenquelle**

Verschiedene Strahlenarten werden anhand ihrer Ionisationsdichte unterschieden. Maß hierfür ist der Lineare Energietransfer (LET), welcher misst, wie viel eine Strahlenart während des Durchtrittes durch Materie bzw. Gewebe an Energie verliert. Basierend auf dem LET wird locker ionisierende Strahlung von dicht ionisierender Strahlung unterschieden. Auf Grund ihrer

geringeren Masse, führt locker ionisierende Strahlung überwiegend zu leicht reparablen Schäden wie Einzelstrangbrüchen. Dahingegen führt dicht ionisierende Strahlung mit hoher Masse häufiger zu schwer reparablen Doppelstrangbrüchen. Das Ausmaß der Zellschädigung steigt somit mit Zunahme der Ionisationsdichte, ist aber abhängig auch vom Gewebetyp. Je höher der LET, desto höher ist die relative biologische Wirksamkeit – die Energie einer Strahlung im Vergleich zu einer Referenzdosis.

Zur Behandlung von Tumoren werden standardmäßig Photonen- sowie Elektronenstrahler verwendet. Photonentherapie (ultraharte Röntgenstrahlung) eignet sich besonders für die Bestrahlung von tief liegenden Strukturen und wird therapeutisch im Megavolt (MV)-Bereich eingesetzt. Hierbei kommt es zu einem sog. Aufbaueffekt im Gewebe, so dass sich die Dosis energieabhängig entlang des Weges aufbaut und damit die Haut geschützt wird. Elektronenstrahlung hat eine kürzere Reichweite und eignet sich dementsprechend besser für die Bestrahlung oberflächlicher Strukturen. Auch hier gilt: Je höher die Energie, desto tiefer das Dosismaximum.

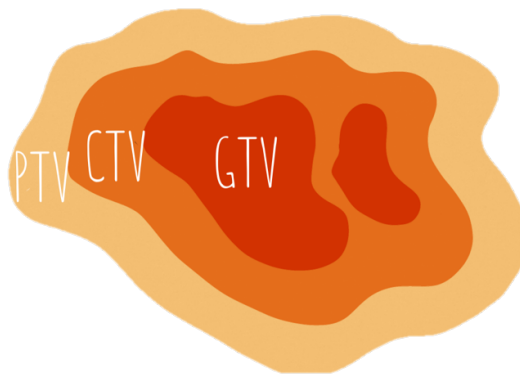
### 1.3.3 Bestrahlungsplanung

Standard in der Bestrahlungsplanung ist das Anfertigen einer Planungscomputertomographie. Eine Kontrastmittelgabe zur besseren Abgrenzung des Tumorgewebes sollte, wenn möglich, erfolgen. Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können bei Bedarf zusätzlich Informationen zu Stoffwechselaktivität und Tumorausbreitung liefern. Während der bildgebenden Planung sollte sich Patient:in in der exakt gleichen Position befinden wie während späterer Bestrahlung. Nur so kann gewährleistet werden, dass dem Tumor die notwendige Dosis verabreicht wird und umgebendes Gewebe größtmöglich geschont wird.

#### 1.3.3.1 Zielvolumen

Volumen und Dosis sollten so gewählt werden, dass der Erfolg einer Tumorkontrolle groß ist, das Risiko von Nebenwirkungen aber klein gehalten wird. Auch die Belastung der umliegenden Organe sollte so gering wie möglich gehalten werden und in der Volumenplanung berücksichtigt werden. Bei Bestrahlung im Kopf-und-Hals Bereich betrifft dies insbesondere Gehirn, Hirnstamm, Innenohr, Hirnnerven, Auge, Rückenmark, brachialen Plexus, Schleimhäute, Speicheldrüsen, Kiefer sowie weitere Schädelknochen, Rachenmuskulatur, Larynx und die Speiseröhre<sup>39</sup>. Die Planung des Zielvolumens orientiert sich an folgenden Messgrößen, die im Planungs-CT konturiert werden: Das **Gross Tumor Volume (GTV)**

bezeichnet das diagnostisch nachgewiesene Tumorgewebe und ist ein onkologisches Zielvolumen. Das **Clinical Target Volume (CTV)** oder klinische Zielvolumen umfasst onkologische Volumina, die räumlich zusammenhängen. Dies können zum Beispiel Lymphknotenmetastasen in der Nähe des Primärtumors sein. Eine genaue Übersicht über die je nach HNO-Tumorentität standardmäßig angewandten CTVs geben internationale Leitlinien<sup>51,52</sup>. Das **Planning Target Volume (PTV)** oder Planungszielvolumen beinhaltet zusätzlich zum CTV noch einen Sicherheitsabstand. Dadurch sollen Lageveränderungen während der Bestrahlung durch ungenaue Positionierung oder Atembewegung ausgeglichen werden.



**Abbildung 6: GTV, CTV und PTV zur Planung von Zielvolumen.** Eigene Darstellung.

Zusätzlich zur Bestrahlung des Primärtumors wird im Kopf-und-Hals Bereich in vielen Fällen das Lymphabflussgebiet (LAG) mitbestrahlt. Die Entscheidung sollte sich anhand des unterschiedlichen Metastasierungsrisikos der jeweiligen Tumorentität, des wahrscheinlichen Metastasierungswegs, des Tumorstadiums und des Ausmaßes der bereits diagnostizierten Lymphknotenmetastasierung orientieren<sup>53</sup>. So kann die Bestrahlung des einseitigen LAG für Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx, die sich weit entfernt der Mittellinie befinden, zur Schonung der Umgebung in Frage kommen, während Tumoren nahe der Mittellinie von einer beidseitigen Bestrahlung profitieren<sup>54</sup>.

### 1.3.3.2 Fraktionierung

Die Dosis wird in der Strahlentherapie in Gray (Gy) angegeben. Ein Gy entspricht einem Joule pro Kilogramm und beschreibt die Energie, die pro Masse absorbiert wird. Die zu applizierende Gesamtdosis richtet sich nach Größe, Art und Malignitätsgrad des Tumors, körperlichem Zustand sowie individuellem Therapieziel. Eine Einzeitbestrahlung hoher radiotherapeutischer Dosen (z.B. 24 Gy) wird zwar in der Therapie von Hirnmetastasen angewandt, ist aber bei KHT aufgrund der sensiblen Strukturen limitiert. Am häufigsten kommt die **konventionelle**

**Fraktionierung** zum Einsatz. Normofraktioniert wird an fünf Tagen der Woche eine Dosis von 1,8 bis 2 Gy bis zum Erreichen der definierten Gesamtdosis verabreicht.

### 1.3.4 Bestrahlungstechniken

In der Strahlentherapie kommen verschiedene Bestrahlungstechniken zum Einsatz. Die klassische Strahlentherapie wird mithilfe von Mehrfeldbestrahlungen durchgeführt. Für viele Jahre war 3D-CRT radioonkologischer Standard. Heute wird zumeist die IMRT oder VMAT verwendet, eine Weiterentwicklung der 3D-CRT. Neben einer reinen Feldeinstellung kann die IMRT auch eine genauere Dosismodulation vornehmen. Dies geschieht über Multi-Leaf-Collimatoren (MLC), Bestrahlungsschablonen aus verschiedenen Bleilamellen. Über Öffnung und Schließung einzelner Lamellen kann umliegendes Gewebe geschont und Tumorgewebe mit höherer Intensität bestrahlt werden. Dies führt in der Konsequenz auch dazu, dass IMRT-basierte Strahlentherapie auch dann noch eine Indikation darstellen kann, wenn eine klassische konformale Therapie auf Grund der hohen Umgebungsbelastung keine Option mehr darstellt<sup>55,56</sup>. KHT liegen in anatomischer Nähe zu diversen kritischen Strukturen. Da die IMRT durch genaue Einstellung die Dosisreduktion auf Speicheldrüsen, optisches und akustisches System ermöglicht, sollte sie als bevorzugte Technik in der Bestrahlung von KHT eingesetzt werden<sup>39</sup>. Sie reduziert durch Schonen der Speicheldrüsen im Vergleich zur 3D-CRT signifikant das Auftreten von Mundtrockenheit<sup>57-59</sup>. Für lokal fortgeschrittene Nasopharynxkarzinome konnte sowohl eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres Überleben und der lokalen Tumorkontrolle als auch eine Verringerung der chronischen Nebenwirkungen gezeigt werden<sup>59</sup>. Der Einsatz von MLC kann in der IMRT statisch als „step & shoot“ oder dynamisch als „sliding window“ erfolgen. Dynamische Verfahren, bei denen sich die Einstellung der Segmentblenden kontinuierlich ändert, werden heute vermehrt eingesetzt. Die VMAT ist eine Unterform der IMRT, bei der 360°-Rotationen um die Patient:innen gefahren werden. Das Feld kann somit kontinuierlich und aus jeder Position heraus moduliert werden. Die Bestrahlungsdauer je Sitzung kann unter VMAT-Therapie deutlich reduziert werden. Für eine Fraktion von 2 Gy werden etwa 1,5 bis 3 Minuten benötigt<sup>60</sup>. Eine dynamische IMRT Sitzung benötigt im Vergleich 12-20 Minuten<sup>61</sup>. Die kurze Behandlungszeit minimiert das Risiko für Bewegungen und Ungenauigkeiten und ist für den Patient:innen deutlich angenehmer<sup>61</sup>.

### 1.3.5 Nebenwirkungen bei radiotherapeutischer Behandlung von KHT

Ein wichtiger Aspekt der strahlentherapeutischen Behandlung beruht darin, Nebenwirkungen auf das Bestrahlungsumfeld möglichst gering zu halten. Jedes Gewebe reagiert in unterschiedlichem Maße empfindlich auf eine Strahlenbehandlung. Eine messbare Einschätzung der Toleranz jedes Gewebes gibt das Toleranzdosis-(TD)-Konzept. Hierbei geben TD5/5 und TD50/5 die jeweilige Dosis an, bei der das Gewebe von 5% bzw. 50% der Patient:innen nach 5 Jahren organspezifische Schäden aufweist. Insbesondere bei Re-RT ist die maximal applizierbare Strahlendosis durch die TD des umliegenden Gewebes begrenzt. Dazu gehören in der Nähe des Bestrahlungsgebietes insbesondere das Rückenmark und Hirnstamm, Optikusnerv sowie Kieferknochen<sup>62</sup>. Die maximale Dosis des Rückenmarks sollte unter 50 Gy liegen<sup>62</sup>. Die TD des umliegenden Gewebes spielen also eine relevante Rolle in der Therapieentscheidung.

Akute Strahlenschäden treten per Definition in den ersten 90 Tagen nach Behandlung auf. Eine Sonderform akuter Schäden ist das akute Strahlensyndrom, eine lebensbedrohliche Komplikation zu hoher Dosisbelastungen. Eine Einteilung der akuten Nebenwirkungen erfolgt anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institutes in fünf Gruppen<sup>63</sup>:

- Grad 1: Mild; asymptomatische und milde Symptome oder Beobachtungen ohne Interventionsbedarf
- Grad 2: Moderat; bedarf minimalen, lokalen oder Nicht-invasiven Interventionen; Einschränkungen im alltäglichen Leben
- Grad 3: Schwer; medizinisch relevant, aber nicht lebensbedrohliche Nebenwirkung; Verlängerung von Krankenhausaufenthalt oder Einweisung; Behinderung in der Selbstverpflegung (Waschen, Essen etc.)
- Grad 4: Lebensbedrohlich; dringliche Maßnahmen indiziert
- Grad 5: Tod als direkte Folge der Nebenwirkung

Im Folgenden sind relevante typische radiotherapeutische Nebenwirkungen aufgeführt.

**Speicheldrüsenschädigung, Mundtrockenheit, Schluckbeschwerden:** Die häufigste Nebenwirkung einer Strahlenbehandlung im Kopf-und-Hals Bereich ist die Speicheldrüsenschädigung<sup>55,64</sup>. Zahlreiche Einschränkungen folgen der Speicheldrüsenschädigung und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient:innen. Dazu gehören neben ausgeprägter Mundtrockenheit (Xerostomie), Schmerzen beim Sprechen,

Essen und Schlucken (Dysphagie)<sup>64</sup>. In mehreren Studien konnte die Überlegenheit der IMRT im Vergleich zur konventionellen 2D/3D-CRT bei Verringerung von Xerostomien nachgewiesen werden<sup>57,65</sup>. Die PASPORT-Studie zeigte ein geringeres Auftreten von Xerostomien bei Verwendung der IMRT Technik im Vergleich zur konventionellen CRT. Nach 12 Monaten gaben 74% der konventionellen Gruppe eine Xerostomie Grad 2 oder höher an im Vergleich zu 38% der IMRT Gruppe ( $p=0,027$ )<sup>57</sup>. Ob die Xerostomie sich im Anschluss an die Bestrahlung nach Monaten bis Jahren wieder verbessert, oder ob die Speicheldrüsenproduktion nicht mehr ansteigt, hängt von der von den Speicheldrüsen erhaltenen medianen Dosis ab. Dosisbelastungen der Speicheldrüse von über 26 Gy sprechen entgegen einer Erholung der Speicheldrüsen und für eine andauernde Schädigung<sup>66</sup>.

**Mundschleimhautentzündung:** Nahezu alle Patient:innen, die eine Bestrahlung eines KHT erhalten, leiden im Verlauf unter einer oralen Schleimhautentzündung (Mukositis)<sup>67,68</sup>. Verlust von Stammzellen in der basalen Schicht führt zu Ausdünnung des Epithels und geringerer Regenerationsfähigkeit. Diese manifestiert sich klinisch in Form multipler oraler Läsionen und schmerzhafter Einschränkungen der Nahrungsaufnahme. Starke Schmerzen und ein Gewichtsverlust über 5% des Körpergewichts sind signifikant mit dem Auftreten einer oralen Mukositis assoziiert<sup>67</sup>. Höhergradige Mukositis (Grad 3 und 4) tritt in etwa 35% bis 40% der Patient:innen akut und in etwa 4% der Patient:innen chronisch auf<sup>68,69</sup>. Chemotherapie kann ebenso Ursache einer Mukositis sein. Laut systematischer Analyse von 33 Studien durch Trotti et. al. (2003) liegt die Inzidenz für eine Mukositis für Patient:innen mit alleiniger Chemotherapie 22%, mit RT 97% und mit kombinierter RCT bei 89%<sup>68</sup>.

**Geschmacksveränderungen:** Geschmacksveränderungen im Laufe der Behandlung kommen sowohl in der Strahlentherapie als auch der Chemotherapie vor und werden meist als metallisch, bitter, salzig oder unangenehm beschrieben. Strukturell liegen Veränderungen der Geschmacksknospen zugrunde<sup>70</sup>. In 56,3% der Patient:innen mit Chemotherapie, 66,5% der Patient:innen mit RT und 76% der Patient:innen mit kombinierter RCT treten Veränderungen auf<sup>71</sup>. In der Literatur gibt es teils große Unterschiede in Beginn der Symptomatik und Zusammenhang mit verabreichteter Dosis. Generell können Veränderungen bereits nach drei bis vier Wochen und ab verabreichten Dosen von mehr als 30 auftreten<sup>72,73</sup>. Eine Besserung der Symptomatik nach Abschluss der Radiotherapie ist häufig<sup>74,75</sup>.

**Schädigung von Haut und Gefäßen:** Hautschädigungen im Bestrahlungsfeld sind häufige Nebenwirkungen einer Radiotherapie und zeigen die im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen deutlichste Intensitätszunahme über die Dauer der Strahlenbehandlung hinweg<sup>76</sup>. Verlust von basalen Zellen, Endothelzellen sowie ein erweiterter Gefäßdurchmesser

führen mit zunehmender Strahlenbelastung zu Erythem, Hyperpigmentierung und Fibrosierung, trockener und feuchter Hautablösung bis hin zu Nekrose ganzer Areale<sup>77</sup>. Besonders die simultane Anwendung von Epidermal growth factor receptor (EGFR)-Antikörper Cetuximab erhöht das Risiko eines Akne-förmigen Ausschlags im Vergleich zur alleinigen RT signifikant (1% vs. 17%,  $p < 0,001$  für Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE) Grad 3-5)<sup>78</sup>. Eine gefürchtete Nebenwirkung, insbesondere bei der Re-RT, ist das Carotid Blowout Syndrom, bei dem es zur Ruptur der Gefäßwand der Karotisarterie mit folglich schwerwiegenden Blutungen kommt. Auch wenn die Inzidenz bei Re-RT bei nur etwa 2,6% liegt, ist die Mortalitätsrate bei Betroffenen mit bis zu 60% sehr hoch<sup>79</sup>.

**Osteoradionekrose und Zahnschäden:** Die Osteoradionekrose des Kiefers ist eine gefürchtete Spätkomplikation der Bestrahlung von KHT. Der Schweregrad kann von nicht-heilenden Wundtaschen, freigelegtem Knochen bis hin zur vollständigen Freilegung des Kieferknochens variieren. Marx. et. al. (1983) etablierten den Pathomechanismus der Kieferosteonekrose basierend auf dem Konzept der drei H's: Hypoxisches, hypozelluläres, hypovaskuläres Gewebe entsteht als Konsequenz der Bestrahlung und verliert seine Fähigkeit zur Wundheilung kleinster Gewebeschäden<sup>80</sup>. Um das Risiko einer Kieferosteonekrose größtmöglich zu reduzieren, sollte der Zahnstatus jedes Patient:innen von der Strahlentherapie sorgfältig überprüft werden<sup>39</sup>. Etwa 9% der Patient:innen entwickeln eine Kieferosteonekrose, davon treten mehr als 80% innerhalb der ersten drei Jahren nach Behandlung auf<sup>81</sup>. Der Nutzen von Zahnextraktionen im Vorfeld der Behandlung ist nicht eindeutig geklärt. Das Ziehen beschädigter Zähne sollte erwogen werden<sup>81</sup>.

#### **1.4 Therapieprinzipien in der Behandlung von KHT**

Anwendungsmöglichkeiten für Radiotherapien in der Behandlung von KHT sind vielschichtig und variieren in Abhängigkeit des jeweiligen Patient:innenprofils. Radiotherapien können im Zusammenhang mit Operationen präoperativ zur Verringerung einer Tumorlast, intraoperativ zur Bestrahlung des Tumorbettes nach chirurgischer Entfernung, sowie postoperativ zur adjuvanten Anschlussbehandlung erfolgen. Kommt eine Operation nicht in Frage oder wird nicht gewünscht, erfolgen definitive Radiotherapien. Wichtig ist in jedem Falle die Frage der therapeutischen Zielsetzung. Ist eine Heilung grundsätzlich möglich und wird erstrebt, kommen kurative Konzepte in Betracht. Kurative Bestrahlungen sind in der Regel höher dosiert und aggressiver als palliative. Ist eine Heilung ausgeschlossen oder erlaubt der körperliche Zustand von Patient:innen keinen kurativen Ansatz, können palliative Bestrahlungen zu Lebenszeitverlängerung, Symptomminderung und Lebensqualitätsverbesserung beitragen.

Radiotherapien können alleinig oder in Kombination mit systemischen Therapien erfolgen. Als Kombinationstherapien stehen meist RCT und RIT zur Wahl.

In den folgenden Abschnitten sollen Therapiemöglichkeiten für KHT im Detail vorgestellt werden. Nach gängiger Praxis werden diese unterteilt in: 1. Therapiemöglichkeiten lokal begrenzter Tumoren (UICC Stadium I und II), 2. Therapiemöglichkeiten lokal fortgeschrittener Tumoren (UICC Stadium III und IV), 3. Therapiemöglichkeiten RMKHT.

#### **1.4.1 Lokal begrenzte Tumore (UICC I und II)**

In etwa 30-40% der Fälle liegt zum Diagnosezeitpunkt ein UICC Stadium I und II vor. Operation sowie alleinige RT sind gängige unimodale Behandlungsoptionen für lokal begrenzte Tumore<sup>82</sup>. Beide Optionen sind hinsichtlich therapeutischer Endpunkte vergleichbar, weshalb sich laut Empfehlung des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) therapeutische Entscheidungen an individuellen Bedürfnissen der Patient:innen, Funktionserhalt, Lebensqualität sowie Komorbiditäten orientieren sollen<sup>39</sup>. Der Stimmerhalt ist ein wichtiges funktionelles Therapieziel in der Behandlung glottischer Larynxkarzinome. Allerdings sind Daten zu Stimmerhalt, Stimmqualität sowie Überleben, Tumorkontrolle und Larynxfunktionserhalt auch heute noch unergiebig<sup>83-85</sup>.

Transorale-robotic Operationen sowie minimal-invasive Verfahren sind Möglichkeiten, höhergradigen Funktionserhalt bei Tumoren des Oropharynx, Larynx, und Hypopharynx sicherzustellen<sup>39</sup>. Angestrebte Tumorresektion in R0-Status, also die möglichst vollständige Entfernung des Tumorgewebes mit Sicherheitsabstand ist in der Onkologie operativer Standard. Zusätzlich muss bei KHT über eine Entfernung von Lymphknotenstationen im Sinne einer Neck Dissection nachgedacht werden. Cruz. et al. (2015) verglichen hierbei für zwei Gruppen von Patient:innen mit Mundhöhlenkarzinomen eine einseitige elektive Neck Dissection während der Primäroperation mit einer therapeutischen Neck Dissection nach Nachweis positiven Lymphknotenbefundes in der Nachsorge. Für die elektive Neck Dissection zeigte sich nach drei Jahren eine deutliche Verlängerung des OS (80,0% zu 67,5%,  $p=0,01$ ) sowie Progressionsfreien Überlebens (69,5% zu 45,9%,  $p<0,001$ )<sup>86,87</sup>. Zusätzlich spielt die Eindringtiefe des Tumors in das betroffene Gewebe eine entscheidende Rolle. Für Eindringtiefen über 4 mm soll eine elektive Neck Dissection nach aktueller NCCN Leitlinie unbedingt in Betracht gezogen werden, während für Tiefen unter 2 mm selektiv entsprechend einzelner Lymphknotenstationen entschieden<sup>39,88</sup>.



Das lokal begrenzte Nasopharynxkarzinom nimmt eine Sonderrolle in der Behandlung lokal begrenzter KHT ein. Aufgrund seiner hohen Radiosensitivität ist die alleinige definitive RT Erstlinienstandard für UICC Grad I Tumoren<sup>89</sup>. Die Prognose des frühen Nasopharynxkarzinoms ist gut und geht mit OS-Raten von bis zu 90% einher<sup>90,91</sup>. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hat einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieerfolg. So verringert sich das krankheitsspezifische Überleben nach 5 Jahren für Patient:innen mit T2N1-UICC-Stadium im Vergleich zu T2N0-UICC-Stadium von 82% auf 74%<sup>91</sup>. Kombinierte RCT kommen für Nasopharynxkarzinom-Patient:innen mit N1-Status in Frage<sup>89</sup>.

#### **1.4.2 Lokal fortgeschrittene Tumoren (UICC III und IV)**

Etwa 60% der Patient:innen präsentieren sich mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor mit UICC Stadium III und IV. Um eine möglichst erfolgreiche Behandlung dieser lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren zu erreichen, bedarf es multidisziplinärer und besonders multimodaler Therapiekonzepte sowie sorgfältiger Abwägung des individuellen Risikoprofils eines jeden Patient:innen<sup>39</sup>. Grundsätzlich werden zwei Gruppen unterschieden: Patient:innen, die primär für eine operative Therapie in Frage kommen, und Patient:innen, die auf Grund von Inoperabilität einer definitiven Therapieform zugezogen werden sollten. Adjuvante Therapiemöglichkeiten für Patient:innen mit vorangegangener Operation sind alleinige RT oder die Kombination aus RT und systemischer Therapie. Hierbei sollten nur Patient:innen mit einem höheren Risiko für ein Rezidiv oder einen Tumorprogress eine RCT bzw. RIT erhalten, da die Hinzunahme einer systemischen Therapie ein erhöhtes Risiko von Morbidität sowie Einschränkungen der Lebensqualität birgt. Diese sind dementsprechend sorgfältig entgegen einer reinen Verbesserung des OS sowie Progressionsfreien Überlebens abzuwägen<sup>17</sup>. Eine alleinige adjuvante RT verbessert zwar signifikant das 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu einer reinen Operation (43,2% zu 33,4% für Lymphknoten-positive KHT), unterliegt aber in zahlreichen Studien der simultanen RCT<sup>13</sup>.

Zwei große randomisierte Kontrollstudien (RTOG 9501 und EORTC 22931) verglichen adjuvante RT mit adjuvanter RCT. Patient:innen erhielten in beiden Studien eine normofraktionierte Bestrahlung mit 60-66 Gy. Die RCT-Gruppe erhielt zusätzlich eine simultane Therapie mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 22, und 43. In der RCT-Gruppe war das Rezidivrisiko nach 5 Jahren deutlich geringer (18% zu 31%, p=0,007), PFS und OS signifikant verbessert (47% zu 36%, p=0,04; 53% zu 40%, p=0,02)<sup>18-20</sup>. Subgruppenanalysen zeigten einen besonders großen Nutzen der RCT für Patient:innen mit einer extrakapsulären Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen (extracapsular extension, kurz: ECE) sowie

mikroskopischem Nachweis von Tumorgewebe im chirurgischen Absetzungsrand. Dieser Effekt war auch in einer weiteren Kontrolle nach 9,4 Jahren noch signifikant nachweisbar, während sich Effekte hinsichtlich OS, Progressionsfreiem Überleben und Rezidivneigung zwischen den beiden Therapiegruppen aufgehoben hatten<sup>18</sup>.

Trifiletti et. al. (2017) untersuchten den Lymphknotenstatus als möglichen prognostischen Faktor für den Erfolg einer adjuvanten Kombinationstherapie. Hier zeigte sich im RCT-Arm eine Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens im Vergleich zu alleiniger RT für Patient:innen mit positivem Lymphknotenbefund. Ergebnisse waren signifikant für einen betroffenen Lymphknoten (3-Jahres OS, 81,8% zu 79,5%,  $p=0,007$ ), zwei bis vier positive Lymphknoten (3-Jahres OS, 71,0% zu 66,6%,  $p=0,001$ ) sowie für mehr als fünf positive Lymphknoten (3-Jahres OS, 62,9% zu 58,9%;  $p=0,029$ )<sup>92</sup>. Für Patient:innen mit negativem Lymphknotenbefund zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Besonders bei Patient:innen mit Lymphknotenmetastasen sollte die RCT somit immer als Option in Betracht gezogen werden.

Sowohl in der adjuvanten als auch der definitiven Therapie gilt weiterhin die hoch-dosierte Chemotherapie mit Cisplatin  $100\text{mg}/\text{m}^2$  alle 21 Tage, zusammen mit einer normofraktionierten Radiotherapie als Standard<sup>20</sup>. Eine große Meta-Analyse 87 randomisierter Studien für definitive Therapiestrategien durch die MACH-NC Gruppe im Jahr 2011 mit medianem Follow-Up von 5,6 Monaten zeigte vielversprechende Resultate einer simultanen definitiven RCT. Das 5-Jahres OS war für die Tumorlokalisationen Mundhöhle, Oropharynx, Larynx und Hypopharynx jeweils um 8,9%, 8,1%, 5,4%, und 4,0% erhöht<sup>13</sup>. Ein signifikanter Unterschied bei Anwendung von Induktions-Chemotherapie vor RCT konnte in der Studie nicht nachgewiesen werden. Ebenso wenig war die simultane RCT bei älteren Patient:innen ab 70 Jahren der alleinigen RT überlegen, weswegen die definitive RCT hauptsächlich bei jüngeren Patient:innen zur Anwendung kommen sollte. Beurteilung von Morbiditäts- und Toxizitätsrisiken sollte somit besonders bei älteren Patient:innen eine Rolle spielen.

Einen speziellen Fall in der definitiven Behandlung fortgeschrittener Tumore stellen Larynxkarzinome dar, da hierbei der möglichst lange Funktionserhalt der Stimmgebung ein wichtiger Faktor ist. Diesbezüglich zeigte die RTOG 1911 Studie eine signifikante Reduktion des Risikos einer Laryngektomie bei simultaner RCT mit Cisplatin im Vergleich zu alleiniger RT (-54%,  $p=0,001$ ) und Induktionstherapie mit Cisplatin/ 5-FU (-42%,  $p=0,005$ ). Ebenso war die simultane RCT überlegen hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle. Keine Unterschiede zeigten sich jedoch im Zeitraum des OS sowie Laryngektomie-freiem Überleben<sup>21</sup>.

Durch die O'Sullivan et al. Studie (2016) wurde deutlich, dass die doch sehr unterschiedliche Gruppe von p16-positiven Oropharynxkarzinomen einer individuellen Therapiestrategie bedarf<sup>74,75</sup>. Bereits 2008 hatten Fakhry et al. in einer bahnbrechenden Studie deutlich Unterschiede im Ansprechen von HPV-positiven Tumoren auf Induktionschemotherapie sowie RCT gezeigt. Im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren waren Ansprechraten bei RCT 84% zu 57% ( $p=0,007$ ) bei Induktionschemotherapie 82% zu 55% ( $p=0,01$ ). Signifikante Unterschiede zeigten sich ebenso im 2-Jahres OS und Progressionsrisiko<sup>37</sup>.

### 1.4.3 Rezidive und Fernmetastasen

Die Behandlung von Rezidiven und Fernmetastasen ist auf Grund einer meist langen Krankheitsgeschichte mit diversen bereits erfolgten Behandlungen außerordentlich komplex. In der Behandlung von RMKHT sollte deshalb primär die Frage nach der therapeutischen Zielsetzung gestellt werden. Wird der oder die Patient:in kurativ oder palliativ behandelt? Kommt auf Grund eines begrenzten lokoregionären Rezidivs ein kurativer Ansatz in Betracht, hat sich die Salvage-OP für UICC Stadien I und II als effektivste Behandlungsmöglichkeit erwiesen<sup>14</sup>. Als Salvage-OP ist eine erneute Operation nach Versagen einer Erstlinien-Therapie definiert. Bei isolierten Lokalrezidiven ohne Fernmetastasierung sollte dementsprechend immer geprüft werden, ob eine Resektion im Rahmen einer Operation möglich ist<sup>39</sup>. Für Erst-RT Patient:innen kommen folglich sowohl systemische Therapien mit anschließender RT, als auch kombinierte RCT oder RIT in Frage, für Patient:innen, die bereits eine Bestrahlung erhielten, sollte die Möglichkeit einer Re-RT evaluiert werden<sup>39</sup>. Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung kommen vor allem palliative systemische Optionen in Frage (s. 1.4.3.2, 1.4.3.3).

Während bei lokal begrenzten Rezidiven eine (erneute) Operation, (Re)-RT oder systemische Therapien kurative Optionen darstellen, kommen bei ausgedehnten Rezidiven und Fernmetastasen meist nur palliative systemische Konzepte in Betracht<sup>93</sup>. Das seit Jahren etablierte Erstlinientherapieschema Extreme (Kombinationstherapie aus Platin-haltigem Agens mit 5-Fluoruracil und dem EGFR-Antikörper Cetuximab) ist heute nicht mehr die einzige Option für nicht-systemisch-vorbehandelte Patient:innen. Platinbasierte Chemotherapie zusammen mit 5-Fluoruracil in Kombination mit dem neuen Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab ist ein Beispiel für eine vergleichbare bis überlegene Therapieoption<sup>39,94</sup>. Als Zweitlinientherapie kommen Chemotherapeutika, Antikörper wie Cetuximab oder Immuncheckpointinhibitoren in Monotherapie in Frage<sup>95</sup>. Durch das Etablieren neuer prognostischer Marker, verändert sich auch die Therapie von RMKHT hin zu einer immer individualisierten Form. Hierbei spielen nicht nur vorherige Therapien, körperlicher Zustand,

Alter und Komorbiditäten eine Rolle, sondern auch Expressionsraten von EGFR und Programmed cell death protein 1/ Programmed cell death protein ligand 1 (PD-1/PD-L1)<sup>39,94</sup>. Weiterhin besteht kein Konsensus über den Einsatz alleiniger sowie kombinierter Radiotherapie in der meist palliativen Behandlung von RMKHT<sup>39</sup>. Laut NCCN-Guidelines (2020) kann eine palliative Radiotherapie der Tumorregion sowie einzelner Metastasen zur Verbesserung von lokoregionärer Kontrolle als auch zur Minderung von tumor-assoziierten Komplikationen und Nebenwirkungen erwogen werden<sup>39</sup>.

#### 1.4.3.1 Re-RT

Die Möglichkeit einer Radiotherapie von RMKHT wird meist durch bereits in der Primärtherapie erfolgte Radiotherapien begrenzt. Die Indikation für eine erneute Bestrahlung sollte in Anbetracht der Vorbelastung umliegender Strukturen mit Bedacht gestellt werden. Zur Evaluierung gehören neben ausführlichem Staging und der Erfassung des Allgemeinzustands des Patient:innen sowie dessen individuellen Wünschen auch die genaue Erfassung der bereits bestehenden chronischen Nebenwirkungen der vorherigen Therapie<sup>96</sup>. Um Patient:innen zu selektieren, die am ehesten von einer Re-RT profitieren können, sollten diverse prognostische und prädiktive Faktoren zu Rate gezogen werden. Männliches Geschlecht, ein guter Performance Status nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS 0 und 1), wenige Komorbiditäten sowie guter Organfunktionserhalt sind assoziiert mit einem besseren Outcome<sup>97</sup>. Patient:innen, bei denen die vorherige Bestrahlung mehr als sechs Monate zurück liegt, profitieren ebenfalls im Vergleich zu kürzlich bestrahlten<sup>98-100</sup>. Bei Betrachtung der Tumorentitäten lassen sich Unterschiede erkennen. So schneiden Patient:innen mit Nasopharynxkarzinomen im Vergleich zu anderen Tumorentitäten besser ab, Mundhöhlenkarzinome schlechter<sup>98,101</sup>. Höheres Tumorstadium (T3 und T4) ist assoziiert mit schlechterem Outcome<sup>100,102</sup>. Während der Re-RT profitieren Patient:innen von einer hohen Dosis (>50 Gy) und einer im Vorfeld durchgeführten Salvage Operation<sup>99-101</sup>. Inwiefern eine kombinierte RCT/RIT das Outcome im Vergleich zur alleinigen RT verbessert, ist weiterhin nicht vollständig geklärt<sup>99,102-104</sup>. Standardmäßig werden heute in der Re-RT IMRT und VMAT verwendet. Empfohlene postoperative Dosierung beträgt 56-60 Gy, definitive Dosierung 66-70 Gy mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy pro Fraktion. Brachytherapien und stereotaktische Verfahren können in ausgewählten Fällen angewandt werden. Um die Belastung der umliegenden Strukturen gering zu halten, wird empfohlen, das Volumen auf die Größe des GTV zu beschränken. Denn Popovtzer et al. (2009) zeigten, dass erneuter lokoregionärer Progress nach Re-Bestrahlung zu 96% innerhalb des bestrahlten GTVs liegt und umliegende Strukturen dementsprechend geschont werden können<sup>100,102,104,105</sup>.

### 1.4.3.2 Systemische Kombinationstherapien

Für viele Jahre war der unangefochtene Erstlinienstandard der palliativen Behandlung von systemisch nicht-vorbehandelten RMKHT das Extreme Schema, welches erstmalig von Vermorken et al. (2008) publiziert wurde. Das Schema besteht aus einer Platinumbasierter Chemotherapie in Kombination mit 5-Fluoruracil zusammen mit der Gabe des monoklonalen EGFR-Antikörpers Cetuximab. Ein Zyklus besteht aus drei Wochen. In der ersten Woche wird an Tag 1 Cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  gegeben, an Tag 1 bis 4 erhalten Patient:innen Gaben von 5-Fluoruracil  $1000 \text{ mg/m}^2$ . Zusätzlich wird wöchentlich Cetuximab als Infusion verabreicht ( $400 \text{ mg/m}^2$  Loading Dosis und  $250 \text{ mg/m}^2$  Erhaltungsdosis). Nach einem Maximum von 6 Zyklen wird Cetuximab weiter als Erhaltungstherapie gegeben<sup>106</sup>. In der bahnbrechenden Phase-III-Studie wurde eine Chemotherapie mit einem Platinumbasierten Agens und 5-Fluoruracil mit einer zusätzlichen Gabe von Cetuximab verglichen. In der Cetuximab Gruppe verlängerte sich das OS deutlich von 7,4 Monaten auf 10,1 Monate ( $p=0,04$ ), die mediane progressionsfreie Überlebenszeit verlängerte sich um durchschnittlich 2,3 Monate auf 5,6 Monate ( $p<0.001$ ). Unterschiede im Nebenwirkungsprofil ergaben eine erhöhte Sepsis-Neigung (CTCAE Grad 3) und Infusionsbedingte Hautreaktionen (CTCAE Grad 3) in der Cetuximab Gruppe<sup>107</sup>.

Seitdem haben verschiedene Studien versucht, alternative Kombinationstherapien zu erforschen. Diese kommen meist nur für nicht-systemisch-vorbehandelte RMKHT Patient:innen in Frage<sup>107</sup>. So wiesen Tahara et al. (2018) in einer Phase-II-Studie eine gute Response eines ähnlichen Therapieregimes nach. Sie benutzten hierzu eine Kombination aus Cetuximab, Paclitaxel und Carboplatin, um 5-Fluoruracil bedingte Hospitalisierung der Patient:innen zu verkürzen. Die Studie erreichte ein medianes OS von 14,7 Monaten und ein PFS von 5,2 Monaten<sup>108</sup>. Die Autor:innen heben insbesondere Vorteile in der besseren individuell-steuerbaren Dosierung und Möglichkeit ambulanter Behandlung hervor. Einen großen Unterschied machte die Keynote-048 Phase-III Studie mit dem Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab, deren Ergebnisse 2019 veröffentlicht wurden<sup>109</sup>. 882 Patient:innen erhielten entweder eine Pembrolizumab Monotherapie, Pembrolizumab mit einer Kombinationschemotherapie, oder Cetuximab mit einer Kombinationstherapie. Auf die Ergebnisse der Pembrolizumab Monotherapie wird im folgenden Absatz eingegangen. Pembrolizumab und Kombinationschemotherapie zeigte nach 17 Monaten Follow-Up eine signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zu Cetuximab und Kombinationschemotherapie (13,0 zu 10,7 Monate). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 44 Monaten war die Verlängerung des OS nicht nur in der Gesamtkohorte, sondern besonders auch in den Subgruppen der Patient:innen mit einem PD-L1 Marker Combined Positiv Score (CPS)  $>1$  bis  $<20$  (13,6 zu 10,4 Monate) sowie  $>20$  (14,7 zu 11,0 Monaten) signifikant

verändert. Keine Signifikanz zeigte sich allerdings im direkten Vergleich des Progressionsfreien Überlebens sowie der objektiven Ansprechrates<sup>95</sup>. Die Kombination aus Pembrolizumab, Cisplatin/Carboplatin, 5-Fluoruracil löste Extreme als Erstlinie bei RMKHT weitestgehend ab<sup>39,95,110</sup>.

### 1.4.3.3 Systemische Monotherapien

Patient:innen, die durch vorherige systemische Therapien oder Komorbiditäten keine Kombinationstherapie erhalten können, können in Abhängigkeit prognostischer Faktoren Monotherapien einzelner Agenzien erhalten<sup>39</sup>. Im Folgenden soll speziell auf EGFR-Inhibitoren sowie die Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab eingegangen werden.

**EGFR-Inhibitoren:** EGFR-Inhibitoren sind von besonderem Interesse in der Behandlung von KHT, da 80-100% der Tumoren eine erhöhte EGFR-Expression aufweisen<sup>39,94</sup>. Nicht nur in Kombination, sondern auch als Monotherapie von systemisch vorbehandelten RMKHT findet der IG1-Antikörper Cetuximab Anwendung<sup>111</sup>. Cetuximab als Alternative nach Gabe einer Kombinationstherapie erzielt eine Ansprechrates von 13% (zu 0) mit einer medianen Progressionsfreien Zeit von 70 Tagen (zu 50 Tagen) im Vergleich zu einer zweiten systemisch Kombinationstherapie mit einem Platinumagens und Cetuximab<sup>39</sup>. Interessanterweise zeigte sich für einen weiteren EGFR-Inhibitor Panitumumab in der Phase-III SPECTRUM Studie, dass dieser im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Cisplatin und 5-Fluoruracil zwar Verbesserungen im Progressionsfreien Überleben (5,8 zu 4,6 Monaten) sowie der objektiven Ansprechrates (36% zu 25%), nicht aber im OS zeigte<sup>112</sup>. Diese Studie war ähnlich wie die Extreme Studie konzipiert, weswegen sich hieraus Hinweise für eine unterschiedliche Wirkungsweise von Cetuximab sowie Panitumumab ergeben<sup>113</sup>. Arigis et al. (2017) argumentiert diesbezüglich, dass Unterschiede im OS durch die IG1-spezifische Cetuximab vermittelte Zytotoxizität bedingt sein könnte<sup>107</sup>. Bei Panitumumab handelt es sich um einen IG2-Antikörper.

**Immuncheckpointinhibitoren:** Die oben beschriebene Keynote-048 Studie konnte ebenfalls für die Pembrolizumab Monotherapie eine signifikante Verbesserung des OS nach 17 Monaten bei Patient:innen mit Combined positive Score (CPS) >1 bis <20 von 10,3 Monaten auf 12,3 Monate sowie mit CPS >20 von 10,7 Monaten auf 14,9 im Vergleich zum Extreme Schema nachweisen. Zwar zeigte sich die Monotherapie im Gesamtkohortenvergleich sowohl nach 17 Monaten als auch 44 Monaten im Überleben als gleichwertig, unterlag jedoch im Vergleich zum Extreme Schema sowohl in den Endpunkten PFS und objektiver Ansprechrates<sup>114</sup>. Pembrolizumab Monotherapie ist unter Beachtung der jeweiligen PD-1/PD-L1 Expression

heute eine Option für Patient:innen, die systemisch vorbehandelt sind oder auf Grund von Komorbiditäten sowie individueller Prognose nicht von einer Kombinationstherapie profitieren<sup>95</sup>. In der CheckMate-141 Studie konnte Nivolumab sich im Vergleich mit weiteren Monotherapien für vorherig systemisch behandelte Patient:innen durchsetzen<sup>115</sup>. Interessant war zudem die Analyse der Lebensqualität nach den Fragebögen der EORTC (QLQ-C30 & QLQ-H&N35)<sup>115,116</sup>. Während Symptome, körperliche und soziale Funktionen in allen Kategorien unter Nivolumab weitestgehend konstant blieben, waren deutliche Verschlechterungen in der Standardtherapiegruppe zu verzeichnen<sup>117,118</sup>. Durch die hohe Relevanz der Erhaltung von Lebensqualität in palliativen Therapiesituationen, befürwortet auch die Analyse nach einem Jahr noch den Nutzen von Nivolumab für die palliative Indikation<sup>115,116</sup>.

#### **1.4.3.4 Neue Ansätze von Kombination radiotherapeutischer Therapie mit Immuntherapie**

Obwohl Immuntherapien sich in den letzten Jahren als vielversprechende Option für Patient:innen mit RMKHT etablierten, profitieren nur etwa 20% aller Patient:innen von den PD-1/PDL-1 Immuntherapien, insbesondere auch auf Grund unterschiedlicher PD-1 Expressionsraten<sup>95,110,115,119</sup>. Synergistische Effekte bei Kombination von Radiotherapie mit Immuntherapien konnten in präklinischen Modellen bereits gezeigt werden<sup>120,121</sup>. Deng et al. (2014) zeigten beispielsweise im Mausmodell, dass eine zusätzlich zur Bestrahlung applizierte PD-1 Inhibition sich günstig auf die Tumorkontrolle auswirkte<sup>120</sup>. Einige Studien untersuchen die Kombination von Radiotherapie mit neuen Immuntherapien in klinischen Studien. Langguth et al. (2021) beschreiben für eine kleine Gruppe von 10 Patient:innen, die eine kombinierte Re-RT zusammen mit Nivolumab bei inoperablen Tumoren sowie Lokalrezidiven erhielten, keine unerwartet aufgetretenen Toxizitäten<sup>122</sup>, was Hoffnung auf eine grundsätzliche Anwendbarkeit kombinierter PD-1/PDL-1 Immuntherapie mit Radiotherapie weckt. Ergebnisse einer der ersten randomisierten Phase II Studie zur Kombination von Nivolumab mit Stereotaktischer Bestrahlung von McBride et al. (2021) zeigten jedoch sowohl bezüglich des OS, PFS und Grad III bis IV Toxizität keinen Vorteil einer zusätzlichen Radiotherapie<sup>123</sup>. Weitere Ergebnisse laufender Studien bleiben abzuwarten.

### **1.5 Fragestellung**

Während es eine große Bandbreite an Studien zum Einsatz von systemischen Therapien im rezidierten und metastasierten Setting in den letzten Jahren gab, ist der Stellenwert der Radiotherapie für bereits fernmetastasierte und lokal progrediente KHT weitaus weniger

klar<sup>39,95,103,109,115,116,124,125</sup>. Die Radiotherapie hat palliativ einen wichtigen Stellenwert zur Symptomkontrolle, ob aber fernmetastasierte lokal rezidierte Patienten auch quoad vitam von der Radiotherapie profitieren, ist unklar. Empfehlungen zur Radiotherapie im Rezidiv beschränken sich zudem vor allem auf Patient:innen mit gutem ECOG von 0 bis 1, lokal begrenzte Rezidive, wenig Komorbiditäten sowie mehr als 6 Monate zurückliegende Radiotherapie<sup>97,98,100</sup>. Für Patient:innen mit weitaus fortgeschrittenen Rezidiven und Fernmetastasierung, die nicht in diese Kategorien fallen, fehlen weiterhin aussagekräftige Daten zum Einsatz von Radiotherapien<sup>39,103</sup>. Die Erarbeitung ausführlicher Handlungsempfehlungen ist umso relevanter, als dass die mediane Überlebenszeit nach Diagnose eines RMKHT – trotz Weiterentwicklung von Therapiemöglichkeiten der letzten Jahre – mit wenigen Monaten äußerst begrenzt bleibt<sup>95,107,110</sup>. Die Einführung neuer Immuntherapien wie PD-1/PDL-1 Inhibitoren als systemische Kombinationstherapie ermöglichte zwar länger anhaltende progressionsfreie Intervalle bei Ansprechen, dies betrifft jedoch nur etwa 20% von Patient:innen<sup>110,115,119</sup>. Weitere Studien und Untersuchungen zum Einsatz von Radiotherapie bei RMKHT sind demnach vonnöten. Wir möchten mit dieser Studie einen Beitrag leisten, diese komplexe Kohorte besser zu verstehen, Einflussfaktoren zu untersuchen und unterschiedliche radiotherapeutische Verfahren hinsichtlich der Endpunkte OS, PFS und Nebenwirkungen zu vergleichen. Neben der ausführlichen Charakterisierung von Patient:innen mit Radiotherapien bei RMKHT zwischen 2010 und 2018 soll folgenden Fragen nachgegangen werden: Welchen Einfluss hatte der Einsatz von Radiotherapie auf das onkologische Outcome? Wie unterschied sich Outcome bei Behandlung mit Radiotherapie im Vergleich zur Behandlung mit systemischer Therapie (Extreme)? Welchen Einfluss hatten alleinige RT und kombinierte RCT/RIT? Wie unterschied sich das Outcome von Erst-RT Patient:innen im Vergleich zu Re-RT Patient:innen? Was waren weitere Einflussfaktoren bei Behandlung von RMKHT und LR-KHT mit Radiotherapien? Welche Nebenwirkungen traten behandlungsbedingt auf?



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ethikantrag

Für die Arbeit liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Universität zu Köln unter der Antragsnummer 20-1108 vor. Auf Grund des retrospektiven Charakters der Arbeit bestand keine weitere Notwendigkeit zur Beratung.

### 2.2 Datengewinnung und Datenverarbeitung

In dieser Arbeit betrachten wir Patient:innen, die sich zwischen dem 01. Januar 2010 und dem 31. Juli 2018 mit der Diagnose eines RMKHT in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife-, und Strahlentherapie der Uniklinik Köln vorstellten. Nach initialer Sichtung der in der Klinik geführten Anmeldebücher begann ich, Patient:innen mit Hilfe der im Patientenverwaltungssystem Orbis hinterlegten Daten einzuschließen. Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit Erstdiagnose eines lokal begrenzten und nicht-fernmastasierten KHT. Nach dieser Selektion ergab sich eine Liste von 300 Patient:innen, welche im oben genannten Zeitraum mit RMKHT vorstellig geworden waren. Minderjährige Patient:innen und Patient:innen, die keine anschließende radiotherapeutische Behandlung erhielten, wurden ausgeschlossen. Nach endgültiger Selektion bestand unsere Kohorte aus 180 Patient:innen. Die Datengewinnung erfolgte mittels Patientenverwaltungssystem Orbis, ambulanten sowie stationären Akten, die sich im Archiv der Klinik oder im Zentralarchiv der Uniklinik Köln befanden. Fehlende Daten insbesondere zu Follow-Up, Progress und Überlebensstatus erfragten wir bei den Hausärzt:innen der Patient:innen. Wir erhoben folgende Variablen:

**Patient:innenmerkmale:** Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Tabakkonsum, Alkoholkonsum, HPV-, EBV-Status, Anlage einer PEG-Sonde, Anlage eines Tracheostomas, ECOG PS.

Die Einteilung des BMI erfolgte anhand bekannter WHO Grenzwerte:

Untergewicht	$< 18,5 \text{ kg/m}^2$
Normalgewicht	$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$
Übergewicht	$\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$

Der ECOG PS zur Erfassung des Allgemeinzustandes onkologischer Patient:innen ist wie folgt definiert<sup>126</sup>:

ECOG PS 0	Normale uneingeschränkte Aktivität
ECOG PS 1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig
ECOG PS 2	Gehfähig, Selbstversorgung, aber nicht arbeitsfähig
ECOG PS 3	Begrenzte Selbstversorgung, 50% der Wachheit an Bett oder Stuhl gebunden
ECOG PS 4	keine Selbstversorgung möglich, vollständig an Bett oder Stuhl gebunden
ECOG PS 5	Tod

**Gruppierungsmerkmale:** Diagnosegruppe (Lokalrezidiv, Lokalrezidiv mit Fernmetastasen, Fernmetastasen als Progress, Fernmetastasen bei Erstdiagnose), Bestrahlungsgruppe (Lokale Bestrahlung, Lokale Bestrahlung und Bestrahlung Fernmetastasen, Bestrahlung Fernmetastasen), Erst-RT und Re-RT der Tumorregion.

**Epikrise:** Erstdiagnose, Vorbestrahlungen, Vortherapien, Datum Rezidivdiagnose, Datum Progress. Als Zeitpunkt wurde jeweils das Datum genutzt, an dem die wegweisende Bildgebung (CT, MRT oder PET-CT) zur Sicherung der Diagnose, des Progresses oder des Rezidivs erfolgte.

**Tumorcharakteristika:** Tumorentität, Histologie, T-, N-, M-Stadium, UICC-Stadium, Frührezidive. Zur Erfassung der Tumorcharakteristika und Einteilung wurden primär die Protokolle und Befunde der jeweiligen Tumorkonferenz verwendet. Wenn nötig oder nicht vorhanden, wurden diese ergänzt bzw. durch Information in Arztbriefen, Bildgebungen, histopathologischen sowie externe Befunde vervollständigt. Als Frührezidiv definierten wir Tumore, die durch Beschluss der Tumorkonferenz als Frührezidiv definiert wurden und/oder innerhalb der ersten sechs Monate nach Tumordiagnose auftraten.

**Therapeutische Parameter:** Therapiegruppe, Salvage OP, onkologische Zielsetzung, Einschluss des LAGs, Start- und Enddatum der Therapie, Bestrahlungslokalisierung, Anzahl bestrahlter Metastasen, Bestrahlungstechnik, Strahlendosis, Einzeldosis, Fraktionierung, Isodosis für stereotaktische Bestrahlungen, PTV, GTV, Boost. Hierzu wurden die strahlentherapeutischen Pläne in den Akten der Patient:innen ausgewertet. Bei nicht vollständiger Dokumentation in den Patient:innenakten vervollständigte ich die Information über die auf den Rechnern der Strahlenphysik hinterlegten Konturierungspläne. Unter Beachtung des linearquadratischen Modells errechnete ich die Äquivalenzdosen für eine Einzeldosis von 2 Gy (EQD2) für Tumorgewebe, Schleimhaut sowie akute Komplikationen mit

$\alpha/\beta$ -Konstante von 10 Gy sowie  $\alpha/\beta$ -Konstante von 3 Gy für Spätkomplikationen<sup>127</sup>. Diese werden folgend als EQD2<sub>10Gy</sub> und EQD2<sub>3Gy</sub> angegeben. Hierzu benutzten wir folgende Formel:

$$\text{EQD2} = D \times ([d + \alpha/\beta] / [2\text{Gy} + \alpha/\beta]).$$

- D = Konventionelle Gesamtdosis  
d = Konventionelle Dosis pro Fraktion  
 $\alpha/\beta$  = Gewebskonstante 3 Gy bzw. 10 Gy

Da einige Patient:innen mehrere Bestrahlungen erhielten oder Bestrahlungsschemata innerhalb der Therapie verändert wurden, unterschied ich in der Auswertung zwischen der durchschnittlichen Strahlendosis, die pro Bestrahlung appliziert wurde und der durchschnittlichen Strahlendosis, die pro Patient:in appliziert wurde.

**Nebenwirkungen und Komplikationen:** Mukositis, Dermatitis, Dysphagie, Xerostomie, Lymphödem, Übelkeit, Konjunktivitis, Obstipation, Fibrosierung, Geschmacksstörung, Hörminderung, Nervenschäden, Zahnschäden, Müdigkeit, Blutungen, weitere Komplikationen. Wenn vorhanden mit Angabe des CTCAE Stadiums (s. 1.3.5)<sup>63</sup>. Zur Erfassung von Nebenwirkungen und Komplikationen nutzte ich vorwiegend Arztbriefe der Klinik sowie strukturierte Nachsorgebögen. Diese beinhalteten folgende Kategorien: Mukositis, Dermatitis, Dysphagie, Xerostomie jeweils mit CTCAE Stadium sowie Fibrose, Geschmacksveränderung, Hörminderung, Nervenschäden und Zahnschäden. Als Nebenwirkungen wurden akute Nebenwirkungen erfasst, die bis einschließlich 90 Tage nach Therapie auftraten. Nebenwirkungen, die nicht dokumentiert waren, wertete ich als nicht aufgetreten.

**Laborparameter:** Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Albumin. Zur Erfassung der Laborwerte nutzte ich die in Orbis hinterlegten Laborbefunde. Waren diese nicht hinterlegt, ergänzte ich Werte anhand von externen Laborbefunden, die in den Akten hinterlegt waren, sofern ein Datum nachvollziehbar war. Grenzwerte und Einteilung sind in den jeweiligen Tabellen aufgeführt. Wir schlossen prä-interventionelle Laborwerte ein, die von 2 Wochen vor Therapiebeginn bis maximal 3 Tage nach Bestrahlungsbeginn abgenommen wurden. Ich errechnete zusätzlich den modified sowie high sensitive Glasgow Prognostic Score (mGPS, hsmGPS) mit Hilfe des prä-interventionellen CRPs sowie Albumins. Ein hoher mGPS bzw. hsmGPS ist ein Risikofaktor für schlechtes Outcome unter anderem bei Patient:innen mit KHT und kann so als unabhängig prognostischer Risikofaktor für schlechteres OS und PFS

angewandt werden<sup>128,129</sup>. Unterschieden werden jeweils normale und erhöhte bzw. erniedrigte CRP sowie Albumin-Werte. Die Einteilung nach mGPS und hsmGPS erfolgt wie folgt:

	Kriterien	Score
<b>mGPS</b>	CRP ≤ 1,0 mg/dl	0
	CRP ≥ 1,0 mg/dl und Albumin ≥ 3,5 g/dl	1
	CRP ≥ 1,0 mg/dl und Albumin < 3,5 g/dl	2
<b>hsmGPS</b>	CRP ≤ 0,3 mg/dl	0
	CRP > 0,3 mg/dl und Albumin ≥ 3,5 g/dl	1
	CRP > 0,3 mg/dl und Albumin < 3,5 g/dl	2

**Tabelle 3: Einteilung des modified Glasgow Prognostic Score sowie high-sensitive modified Glasgow Prognostic Score.** Normale nicht-erhöhte CRP-Werte sowie normale nicht-erniedrigte Albumin-Werte sind prognostisch günstig<sup>129</sup>.

Eine erhöhte CRP/Albumin Ratio wurde prognostisch ungünstig bei Mundhöhlenkarzinomen und Nasopharynxkarzinomen beschrieben<sup>130–132</sup>, sodass ich die Auswertung um CRP/Albumin Ratio ergänzte. Hierzu dividierte ich CRP mit Einheit mg/L durch Albumin mit Einheit g/L. Die Neutrophile-Lymphocytic Ratio (NLR) errechnete ich durch Division absoluter Zahlen Neutrophiler Granulozyten/µl mit Lymphozyten/µl. Erhöhte NLR ist ein prognostischer Marker für schlechtes Outcome in verschiedenen Tumoren und wurde auch für KHT vereinzelt beschrieben<sup>133–136</sup>.

**Chemotherapien und Immuntherapien:** Start- und Enddatum, Anzahl Zyklen, Substanz, Dosierung, Loading Dose. Zur Erfassung der Chemotherapien und Immuntherapien betrachtete ich die oberärztlich vidierten Pläne und kontrollierte zusätzlich die Anzahl der verabreichten Zyklen anhand der eingeklebten Etiketten.

**Outcome-Variablen:** Überlebensstatus, Datum Tumorprogress, Datum des letzten Follow-Ups. Insbesondere Überlebensstatus sowie Datum eines Tumorprogresses sind für unsere Auswertung hinsichtlich Erfolgs radiotherapeutischer Behandlungsmethoden von Relevanz. Für Patient:innen, bei denen o.g. Daten nicht vorlagen, kontaktierte ich zusätzlich Hausärzt:innen und behandelnde Kolleg:innen postalisch.

**Erfassung Daten Vergleichskohorte Extreme:** Eingeschlossen in die Vergleichskohorte Extreme wurden Patient:innen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Uniklinik Köln, die sich mit RMKHT vorstellten und mit dem Chemotherapieschema Extreme (s. 1.4.3.2) behandelt wurden. Oben genannte Daten exklusive der strahlentherapeutischen Daten wurden erfasst. Hierzu erhielten wir Zugang zu Patient:innendaten sowie Chemotherapieplänen durch die Kolleg:innen der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.

## 2.3 Statistische Auswertung

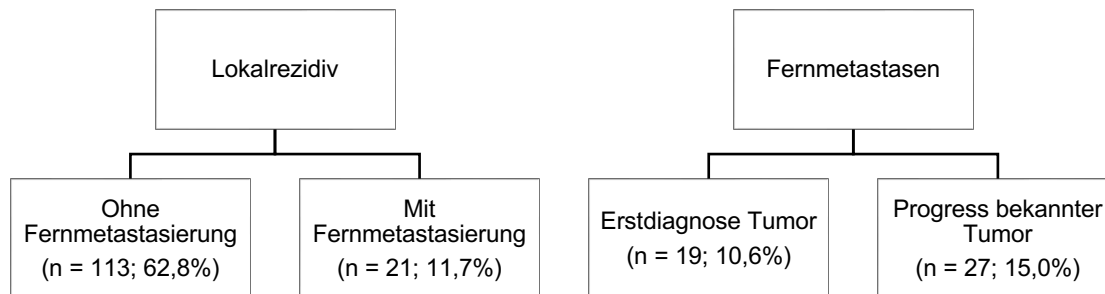
Alle Auswertungen erfolgten mittels SPSS Version 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Ergänzende Analysen wurden mit Microsoft Excel, Version 16.54. durchgeführt. Als statistisch signifikant betrachteten wir p-Werte von  $<0,05$ . Kategoriale Variablen sind immer mit absoluten sowie relativen Häufigkeiten angegeben, stetig normalverteilte Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung, stetig nicht-normalverteilte Variablen mit Median und Interquartilsabstand (IQR). Die jeweils angewandte Statistik ist unter der korrespondierenden Tabelle angegeben. Dargestellte n-Zahlen beziehen sich immer auf valide n-Werte, zugehörige Prozentwerte beziehen sich auf die Zahl der validen n-Werte. Für den Vergleich kategorialer Variablen nutzten wir den Pearson-Chi-2 Test zur Kontingenzanalyse mit zweiseitiger Signifikanz, für erwartete Zellhäufigkeiten unter 5 den exakten Test nach Fisher mit zweiseitiger Signifikanz. Post-Hoc Analyse erfolgte mittels Bonferroni-Tests, wenn Variablen mit mehr als zwei Stufen vorlagen. Für nicht-kategoriale Variablen nutzten wir die nicht-parametrischen Verfahren Mann-Whitney-U Test für zweistufige Variablen sowie Kruskal-Wallis-Test für mehrstufige Variablen. Die Messung der Effektstärke (r-Wert) erfolgte nach Cohen.

OS und PFS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode ausgewertet. Es erfolgte die explorative Auswertung von Subgruppen für kategoriale Variablen. Für Ergebnisse, bei denen proportional hazards gegeben waren, ergänzten wir das Log-Rank Verfahren (Mantel-Cox) zur Ermittlung der Signifikanz. Die proportional hazards waren gegeben, wenn das Hazard Ratio (HR) konstant war, was dann gegeben ist, wenn sich die Kurven der Kaplan-Meier Analyse nicht kreuzten<sup>137</sup>. Ist ein p-Wert in den Ergebnissen angegeben, waren proportional hazards erfüllt. In den Ergebnissen der Kaplan-Meier Analyse sind zudem dargestellt: Anzahl vorliegender Daten, Anzahl Ereignisse, Anzahl zensierter Ereignisse, medianes OS oder PFS, 95% Konfidenzintervall (CI), p-Wert. Für metrische Variablen sowie signifikante Variablen nach Kaplan-Meier ergänzte ich eine univariate Cox Regression. Zur Erfassung der prognostischen Signifikanz von Kovariaten integrierte ich Variablen der univariaten Cox Regression in ein multivariates Modell. Variablen mit einer Signifikanz von  $p < 0,05$  kamen für das multivariate Modell in Frage. Pro 10 Events im multivariaten Modell wurde maximal eine Variable eingeschlossen. Auf Grund geringer n-Zahl sowie fehlender Werte konnten nicht alle signifikanten Variablen in ein multivariates Modell integriert werden. Die Auswahl erfolgte dementsprechend nach möglichst großer Anzahl einzuschließender Variablen und Signifikanz. Limitationen werden diskutiert. Die eingeschlossenen Variablen sind pro Modell aufgeführt. In den Ergebnissen der Cox Regression sind Anzahl vorliegender Daten, Anzahl der Ereignisse, HR, 95% CI Intervall und p-Wert dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika der Patient:innen mit RMKHT

Insgesamt haben 180 erwachsene Patient:innen mit RMKHT zwischen dem 01. Januar 2010 und 31. Juli 2018 eine strahlentherapeutische Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie des Uniklinikums Köln erhalten. Als RMKHT definierten wir die Zugehörigkeit zu einer der in Abbildung 7 dargestellten Gruppen. Die mit Abstand größte Gruppe stellte hierbei die Gruppe der reinen Lokalrezidive (n=113; 62,8%) dar. 21 Patient:innen (11,7%) zeigten ein Lokalrezidiv mit gleichzeitiger Fernmetastasierung, 19 (10,6%) eine Erstdiagnose als fernmetastasierten Tumor und 27 (15,0%) einen in Form von neuer Fernmetastasierung definierten Progress.



**Abbildung 7: Übersicht Gruppen RMKHT.** Zur Gruppe der rezidierten Tumore zählen sowohl Rezidive ohne als auch mit Fernmetastasierung. In der zweiten Gruppe der fernmetastasierten KHT schlossen wir Patient:innen ein, die entweder bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung aufwiesen, oder bei einem zuvor bekannten Tumor nun progredient Fernmetastasen auftraten.

Daten von weiteren 27 Patient:innen mit RMKHT, die ausschließlich mit dem Protokoll Extreme behandelt wurden, erhielten wir zur Vergleichsanalyse über unsere Kolleg:innen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Wir beziehen uns in der nun folgenden Deskription jedoch vorerst nur auf die o.g. Patient:innen der Strahlentherapie. Änderungen diesbezüglich werden ausreichend gekennzeichnet.

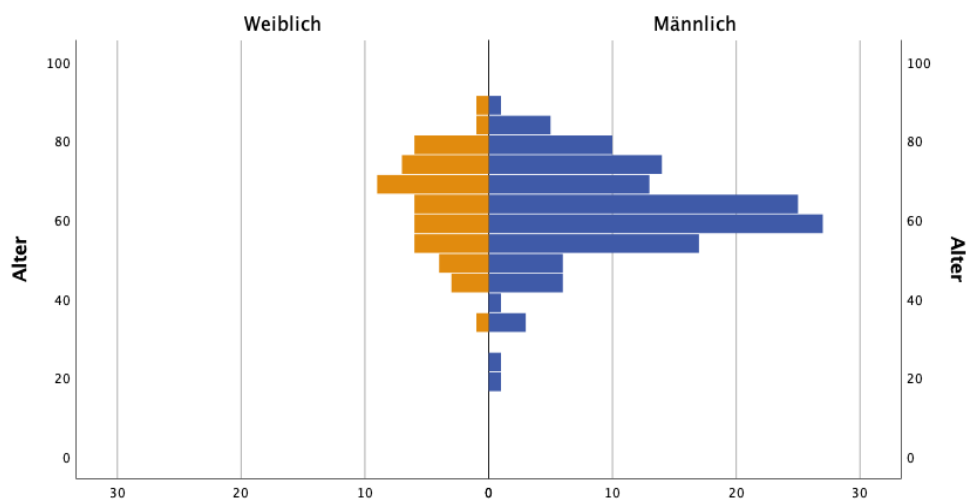
#### 3.1.1 Geschlecht und Alter

130 (72,2%) der 180 behandelten Patient:innen waren männlich, 50 (27,8%) weiblich. Dies entspricht einem ungefähren Geschlechterverhältnis von 3:1.

		Anzahl (n)	Anteil (%)
<b>Geschlecht</b>	Männlich	130	72,2
	Weiblich	50	27,8
<b>Gesamt</b>		<b>141</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 4: Geschlechtsverteilung bei RMKHT.** 72,2% Patienten waren männlich, 27,8% weiblich.

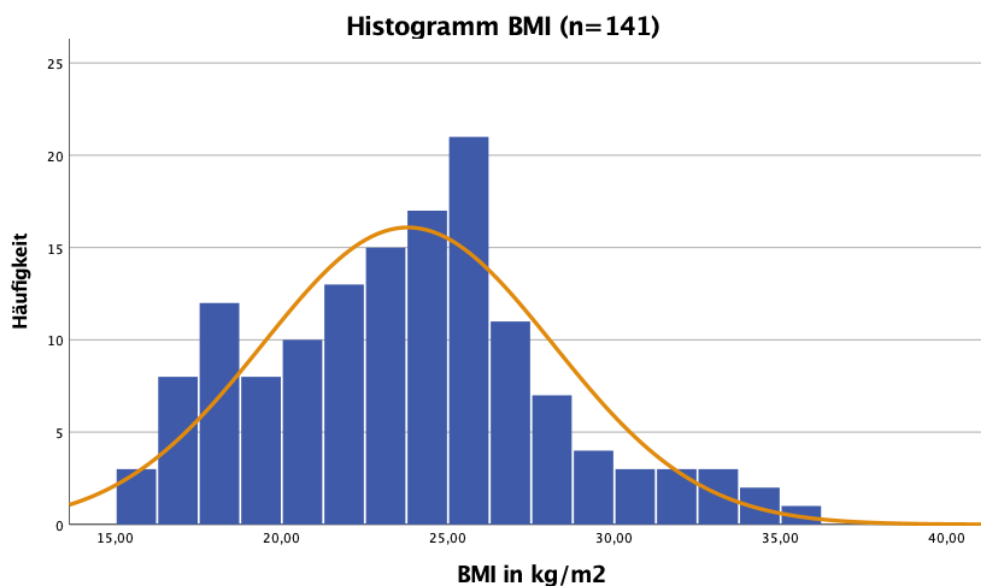
Das mediane Alter bei Diagnose des RMKHT betrug 63 Jahre (IQR 15,75). Der jüngste Patient war 19 Jahre, die älteste Patientin 91 Jahre alt (Spannweite 72 Jahre). Das mediane Alter von Frauen betrug 65,5 Jahre, damit waren Frauen median 3,5 Jahre älter als Männer (62 Jahre). Die Hälfte der Patient:innen war zwischen 56 und 71 Jahren alt.



**Abbildung 8: Histogramm Alter zum Behandlungsbeginn.** Dargestellt ist die Altersverteilung von männlichen und weiblichen Patient:innen mit RMKHT bei Behandlungsbeginn.

### 3.1.2 BMI

Medianer BMI betrug 23,89 kg/m<sup>2</sup> (IQR 5,39). Der minimale BMI betrug 15,57 kg/m<sup>2</sup>, der maximale 35,51 kg/m<sup>2</sup>. Normalgewichtig war ein Großteil der Patient:innen (n=65; 46,1), untergewichtig 21 Patient:innen (14,9%), übergewichtig 55 (39,0%).



**Abbildung 9: Histogramm mit Normalverteilungskurve BMI bei Patient:innen mit RMKHT.**

		Anzahl (n)	Anteil (%)
<b>BMI</b>	Untergewicht	21	14,9
	Normalgewicht	65	46,1
	Übergewicht	55	39,0
<b>Gesamt</b>		<b>141</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 5: BMI Einteilung bei Patient:innen mit RMKHT.** 65 Patient:innen (46,1%) waren normalgewichtig. 39,0% (n=55) waren übergewichtig, 14,9% (n=21) untergewichtig.

### 3.1.3 ECOG PS

63 Patient:innen (57,3%) wurden dem ECOG PS 0 vor Therapiebeginn zugeteilt, 30 Patient:innen (27,3%) PS 1, 10 (5,6%) PS 2, 6 (5,5%) PS 3 und ein:e Patient:in PS 4 (0,6%). Für 70 Patient:innen konnten keine Daten ermittelt werden, valide n=110.

	Anzahl (n)	Anteil (%)
ECOG PS 0	63	57,3
ECOG PS 1	30	27,3
ECOG PS 2	10	5,6
ECOG PS 3	6	5,5
ECOG PS 4	1	0,6
<b>Gesamt</b>	<b>110</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 6: ECOG PS von Patient:innen mit RMKHT.** Für 70 Patient:innen lag der ECOG PS nicht vor. Bei 63 (57,3%) der Patient:innen wurde der ECOG PS zu Beginn der radiotherapeutischen Behandlung mit ECOG PS 0 angegeben, in 30 (27,3%) der Fälle mit ECOG PS 1. Überwiegend befanden sich die Patient:innen zu Beginn der Therapie in guten körperlichem Zustand.



### 3.1.4 Tabak- und Alkoholkonsum

46 Patient:innen (31,9%) rauchten zum Therapiebeginn nach Diagnose eines RMKHT, 98 (68,1%) waren Nicht-Raucher:innen. Bei 28 Patient:innen (20,3%) bestand ein C2-Abusus, 39 (28,3%) tranken gelegentlich, 71 (51,4%) gar nicht.

		Anzahl (n)	Anteil (%)
<b>Tabakkonsum (n=144)</b>	Ja	46	31,9
	Nein	98	68,1
<b>Alkoholkonsum (n=138)</b>	C2-Abusus	28	20,3
	Gelegentlich	39	28,3
	Nein	71	51,4

**Tabelle 7: Tabak- und Alkoholkonsum von Patient:innen mit RMKHT vor Therapiebeginn.** 46 (31,9%) der Patient:innen rauchten vor Therapiebeginn, 28 (20,3%) waren von C2-Abusus betroffen, 39 (28,3%) tranken gelegentlich.

## 3.2 Tumorerkrankung und Stadieneinteilung bei RMKHT

### 3.2.1 Tumorentitäten und Histologie

In unserer Kohorte der RMKHT waren Pharynxkarzinome 65-mal (36,1%) (n=65; davon Nasopharynxkarzinom n=9; 5%, Oropharynxkarzinom n=42; 23,3%, Hypopharynxkarzinom n=14; 7,8%) und damit am häufigsten vertreten. Danach folgten Mundhöhlenkarzinome mit 58 Fällen (32,2%) und Larynxkarzinome mit 24 Fällen (13,3%). Weitere Tumorentitäten - darunter Speicheldrüsenkarzinome, NNH-Karzinome, CUP-Syndrom sowie Mehretagentumoren - machten zusammengenommen 33 Fälle (18,4%) der RMKHT aus.

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Pharynxkarzinom	<b>65</b>	<b>36,1</b>
- Nasopharynxkarzinom	9	5,0
- Oropharynxkarzinom	42	23,3
- Hypopharynxkarzinom	14	7,8
Mundhöhlenkarzinom	58	32,2
Larynxkarzinom	24	13,3
Speicheldrüsenkarzinom	10	5,6
NNH-Karzinom	9	5,0
CUP-Syndrom	7	3,9
Mehretagenkarzinom	7	3,9
<b>Gesamt</b>	<b>180</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 8: Absteigende Häufigkeit der in der Kohorte vertretenen Tumorentitäten.** Fasst man Pharynxkarzinome als einheitliche Gruppe zusammen, waren sie mit 65 Fällen (36,1%) am häufigsten vertreten. Dahinter folgten Mundhöhlenkarzinome mit 58 Fällen (32,2%).

Histologisch ließen sich 156 (87,6%) Tumore den Plattenepithelkarzinomen zuordnen. Zu sonstigen histologischen Subtypen gehörten: Adenokarzinom, epithelial-myoepitheliales, undifferenziertes, adenoid-zystisches, lymphoepitheliales und kleinzellig-neuroendokrines Karzinom. In einem Fall trat ein Riesenzellgranulom der NNH auf.

Histologie	Anzahl (n)	Prozent (%)
Plattenepithelkarzinom	156	87,6
Weitere		12,4
- Adenokarzinom	8	
- Adenoid-zystisch	5	
- Epithelial-myoepithelial	3	
- Lymphoepithelial	2	
- Kleinzellig-neuroendokrin	2	
- Riesenzellgranulom	1	
- Undifferenziert	1	

**Tabelle 9: Histologie der RMKHT.** Mit 156 (87,6%) Fällen konnten die meisten Tumore histologisch den Plattenepithelkarzinomen zugeordnet werden.

### 3.2.2 UICC und klinische Risikogruppe

Einen Überblick über die UICC Stadien aller RMKHT zeigt Tabelle 10. Für 21 Patient:innen konnten wir kein UICC Stadium ermitteln, sodass wir die Daten der 159 restlichen Patient:innen angeben. 10 Patient:innen (6,3%) waren bei Rezidivdiagnose im UICC Stadium Grad I, 8 Patient:innen (5,0%) im UICC Grad II, 11 (6,9%) im Grad III und 130 Patient:innen (81,8%) im UICC Grad IV.

	UICC I n (%)	UICC II n (%)	UICC III n (%)	UICC IVA n (%)	UICC IVB n (%)	UICC IVC n (%)
Pharynx						
- Nasopharynx	0	1 (12,5)	0	0	0	7 (87,5)
- Oropharynx	3 (8,1)	1 (2,7)	3 (8,1)	10 (27,0)	1 (2,7)	19 (51,4)
- Hypopharynx	1 (8,3)	0	1 (8,3)	3 (25,0)	0	7 (58,3)
Mundhöhle	2 (3,9)	2 (3,9)	2 (3,9)	30 (58,8)	4 (7,8)	11 (21,6)
Larynx	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (12,5)	8 (33,3)	1 (4,2)	7 (29,2)
Speicheldrüsen	0	0	1 (12,5)	2 (25,0)	0	5 (62,5)
Nasen- & NNH	1 (12,5)	2 (25,0)	0	2 (25,0)	0	3 (37,5)
CUP-Syndrom	0	0	0	2 (33,3)	0	4 (66,7)

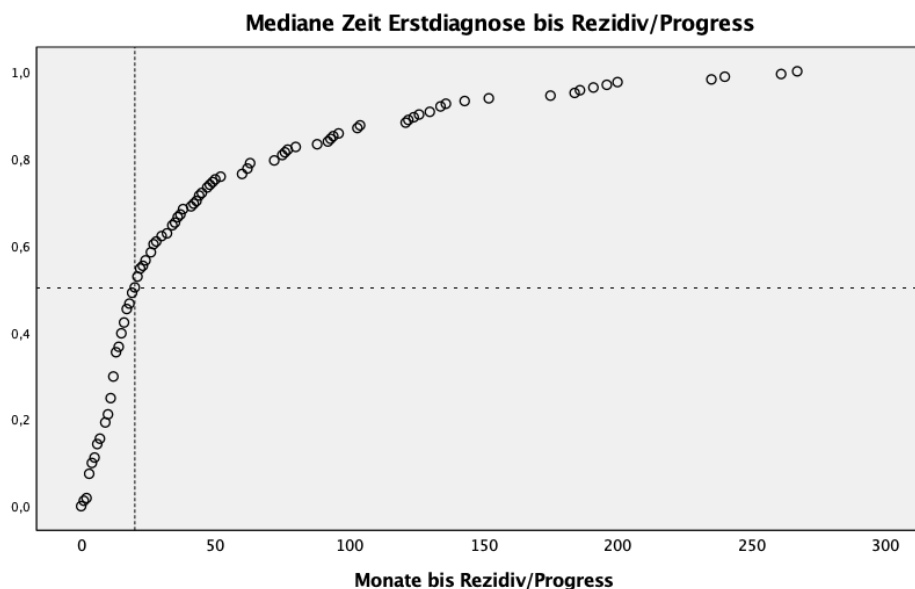
Mehretagenkarzinom	0	0	1 (20,0)	0	1 (20,0)	3 (60,0)
<b>Gesamt</b>	<b>10 (6,3)</b>	<b>8 (5,0)</b>	<b>11 (6,9)</b>	<b>57 (35,8)</b>	<b>7 (4,4)</b>	<b>66 (41,5)</b>

**Tabelle 10: UICC Stadien der Patient:innen mit RMKHT nach Tumorentität.** Für 21 Patient:innen konnte kein UICC Stadium ermittelt werden. Mit 81,8% (n=130) befinden sich die überwiegende Mehrheit der Patient:innen im UICC Stadium IV. Frühe Stadien UICC I und II sind summiert nur in 11,3% (n=18) vorhanden.

Für die Therapieentscheidung bedeutend ist zudem die Einteilung nach Stadien, wie im Kapitel 1.2.3 beschrieben. Hier unterscheiden wir lokal begrenzte (UICC I/II), lokal fortgeschrittene (UICC III/IV) und metastasierte Tumoren. Für 159 Fälle lagen valide Daten vor. Von den 159 Patient:innen, befanden sich nur 18 (11,3%) im lokal begrenzten Stadium. Im lokal fortgeschrittenen fanden sich 75 (47,2%), im metastasierten Stadium 66 (41,5%) Patient:innen.

### 3.2.3 Onkologische Vorgeschichte

Die mediane Zeitdauer von Erstdiagnose bis Diagnose des RMKHTs mit Indikation für eine strahlentherapeutische Behandlung betrug 20 Monate (n=161; CI 15,96; 24,15). Kürzeste Zeitspanne lag bei einem Monat, längste bei 267 Monaten. 19 Patient:innen der Gruppe Erstdiagnose Fernmetastasen wurden erwartungsgemäß nicht betrachtet.

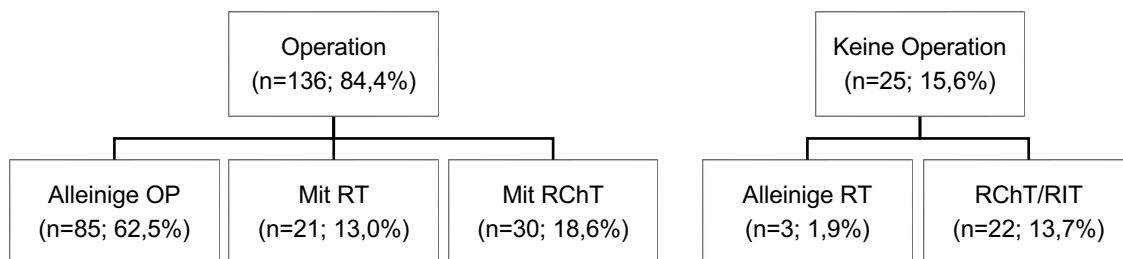


**Abbildung 10: Dauer zwischen Erstdiagnose und Rezidiv oder Progress in Monaten.** Gekennzeichnet sind auf der x-Achse (gestrichelte vertikale Linie) die mediane Zeit von 20 Monaten, an der 50% der Patient:innen ein Rezidiv oder einen Progress erlitten hatten. Die maximale Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Progress betrug 267 Monate.

Bei 22 (16,8%) der Fälle lag der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Auftreten des Rezidivs unter 6 Monaten, bei diesen Patient:innen lag ein Frührezidiv vor. Bei 109 (83,2%) lag kein

Frührezidiv vor, für drei Fälle konnte keine Aussage getroffen werden. Innerhalb der Gruppe Frührezidive wurden 20 von 22 Patient:innen (90,9%) zuvor ausschließlich operiert. 1 (4,5%) Patientin erhielt eine OP plus RCT, 1 (4,5%) Patient eine definitive RCT/RIT. Bei beiden Patient:innen mit Bestrahlung lag ausschließlich ein Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung vor.

Standardtherapie bei erstmaligem Auftreten des KHT (n=161) war in 136 Fällen (84,4%) die Operation. Davon 85-mal (52,8%) alleinig, 21-mal (13,0%) kombiniert mit einer Radiotherapie der Tumorregion, 30-mal (18,6%) mit einer RCT. Von den 25 (15,6%) Patient:innen, die primär nicht operiert wurden, erhielten 22 (13,7%) eine RCT/RIT, 1,9% (n=3) eine alleinige RT. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die primär erfolgte Therapie.



**Abbildung 11: Therapie bei Erstdiagnose eines KHT.** Die alleinige Operation war die häufigste Intervention in der Primärtherapie der KHT. Ausgeschlossen wurden Patient:innen der Gruppe Fernmetastasen in Erstdiagnose (n=19) (Abbildung 7) deren Erstlinientherapie unserer Fragestellung entspricht und später betrachtet wird.

54 (30%) der Patient:innen wurden in der KHT-Region bereits vorbestrahlt, eine generelle Vorbestrahlung am gesamten Körper erhielten zuvor 85 (47,2 %) Patient:innen. Die mediane Strahlenbelastung der vorbestrahlten Patient:innen betrug 59,7 Gy (IQR 8,65) innerhalb der lokalen Tumorregion und 63 Gy (IQR 10,6) insgesamt. Die maximal vorher applizierte Dosis betrug in der KHT-Region 72 Gy, am gesamten Körper 144 Gy.

	Anzahl n (%)	Dosis Median (Gy)	IQR	Minimum (Gy)	Maximum (Gy)
Patient:innen mit früherer Radiotherapie	85 (47,2)	63,00	10,6	10,8	144,0
Patient:innen mit früherer Radiotherapie der KHT-Gebiet	54 (30,0)	59,70	8,65	10,8	72,0

**Tabelle 11: Anzahl und mittlere Strahlendosis von Patient:innen mit früheren Radiotherapien.** 54 Patient:innen erhielten eine mediane Dosis von 59,7 Gy im KHT-Gebiet, unabhängig des Gebiets betrug die mediane Dosis 63 Gy.

### 3.2.4 Prognostische Scores

Einem mGPS Score von 0 wurden 51 (50,5%) Patient:innen zugeordnet, einem mGPS Score von 1 20 (35,6%) und einem Score von 2 14 (13,9) Patient:innen. 101 valide Daten konnten errechnet werden. 24 (25,8%) Patient:innen gehörten der Gruppe hsmGPS 0 an, 55 (59,1%) der hsmGPS Score 1 und 14 (15,1%) der hsmGPS Score 2 Gruppe.

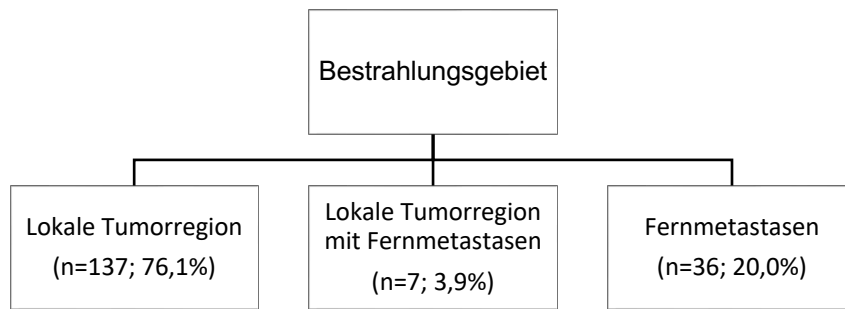
	Kriterien	Score	n (%)
<b>mGPS</b>	CRP $\leq$ 1,0 mg/dl	0	51 (50,5)
	CRP $\geq$ 1,0 mg/dl und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	1	20 (35,6)
	CRP $\geq$ 1,0 mg/dl und Albumin $<$ 3,5 g/dl	2	14 (13,9)
	Gesamt		101 (100,0)
<b>hsmGPS</b>	CRP $\leq$ 0,3 mg/dl	0	24 (25,8)
	CRP $>$ 0,3 mg/dl und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	1	55 (59,1)
	CRP $>$ 0,3 mg/dl und Albumin $<$ 3,5 g/dl	2	14 (15,1)
	Gesamt		93 (100,0)

**Tabelle 12: Verteilung von (hs)mGPS 0, 1 und 2 bei radiotherapeutisch behandelten Patient:innen.**

Die mediane CRP/Albumin Ratio vor Beginn einer radiotherapeutischen Therapie des Rezidivs bzw. der Fernmetastasen betrug 0,33 mit einem IQR von 0,8. Das Minimum betrug 0,02, das Maximum 6,19. Es lagen 84 valide Datenpunkte vor. Die mediane NLR Ratio betrug 3,93 mit einem IQR von 2,14. Das Minimum betrug 2,09, das Maximum 13,66. Es lagen 31 valide Datenpunkte vor.

### 3.3 Bestrahlung von RMKHT

Zur Auswertung der strahlentherapeutischen Daten war für uns weniger die spezifische Diagnose oder Tumorklassifikation, sondern vor allem das Bestrahlungsgebiet von Bedeutung. Wir unterscheiden hier primär zwei große Gruppen. Patient:innen, die eine Bestrahlung des Lokalrezidivs erhielten (n=137; 76,1%) und Patient:innen, die eine Bestrahlung von Fernmetastasen erhielten (n=36; 20,0%). Es gibt jedoch auch eine dritte Gruppe von Patient:innen, bei denen sowohl das Lokalrezidiv als auch die Fernmetastasen bestrahlt wurden (n=7; 3,9%). Diese 7 Patient:innen stellen insofern ein Problem dar, als dass sie je nach Fragestellung der ein- oder anderen Gruppe zugeordnet werden können und müssen. Sprechen wir im Folgenden von einer Bestrahlung der lokalen Tumorregion, ist die Lokalrezidiv-Bestrahlung dieser 7 Patient:innen mit einbezogen, bei Fernmetastasen ausschließlich die Bestrahlung der Fernmetastasen, sodass keine Verfälschung der Daten entsteht.



**Abbildung 12: Einteilung der Kohorte nach Bestrahlungsgebiet.** Wir unterscheiden Patient:innen, die eine reine Bestrahlung der Tumorregion erhielten, eine kombinierte Bestrahlung von lokaler Tumorregion sowie Fernmetastasen oder eine alleinige Bestrahlung von Fernmetastasen. Je nach Fragestellung werden die 7 Patient:innen, die sowohl eine Bestrahlung des Lokalrezidivs als auch der Fernmetastasen erhielten, in der Gruppe „Lokale Tumorregion“ oder „Fernmetastasen“ mit betrachtet.

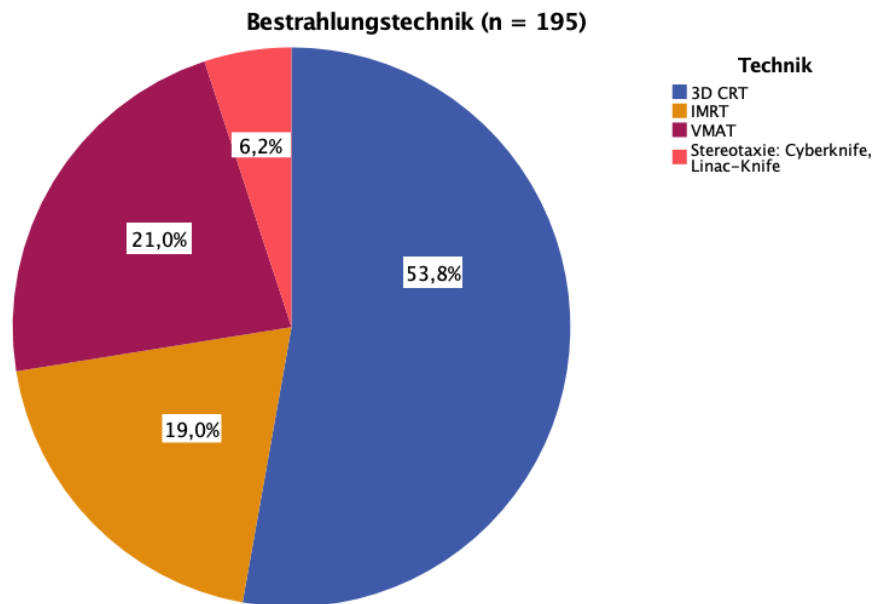
In 148 Fällen wurde das Lokalrezidiv bestrahlt, in 54 weiteren Fernmetastasen unterschiedlicher Lokalisation, am häufigsten hierbei Hirn und Brustwirbelsäule. Eine genaue Übersicht hierüber gibt Tabelle 13:

	Anzahl (n)	Prozent (%) der Antworten
Lokale Tumorregion	148	73,3
Hirn	12	5,9
Brustwirbelsäule	10	5,0
Thoraxwand	5	2,5
Becken	4	2,0
Mediastinum/ Brustbein	4	2,0
Lendenwirbelsäule	4	2,0
Achsel, rechts	3	1,5
Augenhöhle	2	1,0
Halswirbelsäule	2	1,0
Lunge	2	1,0
Schlüsselbein	1	0,5
Hüfte	1	0,5
Achsel, links	1	0,5
Schädel	1	0,5
Speiseröhre	1	0,5
Haut	1	0,5
<b>Gesamt</b>	<b>202</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 13: Bestrahlungsorte nach Häufigkeit.** Es ist zu beachten, dass einige Patient:innen mehrfach und an verschiedenen Orten bestrahlt wurden, was die Diskrepanz zwischen Patient:innenzahl (n=180) und Bestrahlungsorten (n=202) erklärt.

### 3.3.1 Bestrahlungstechniken

Zur Bestrahlung wurden folgende Techniken eingesetzt: In 53,8% (n=105) 3D-CRT, 19,0% (n=37) IMRT, 21,0% (n=41) VMAT, sowie stereotaktische Bestrahlung mittels Cyberknife (4,1%, n=8) oder Linac (2,1%, n=4). Für sieben Bestrahlungsorte konnten wir keine Technik nachvollziehen.



**Abbildung 13: Anteil der Bestrahlungstechnik an der Gesamtbestrahlungszahl.** Zusammen machen 3D-CRT, IMRT sowie VMAT mit 93,8% (n=183) den überwiegenden Teil der verwendeten Technik aus. Der Anteil der stereotaktischen Bestrahlung mittels Cyberknife und Linac liegt lediglich bei 6,2 % (n=12). Zu beachten ist, dass einige Patient:innen an mehreren Lokalisationen oder mit verschiedenen Techniken bestrahlt wurden. Dementsprechend zeigt sich eine Diskrepanz der Anzahl der bestrahlten Patient:innen (n=176, fehlend n=4) zur Anzahl der Bestrahlungstechniken insgesamt (n=195, fehlend N=7).

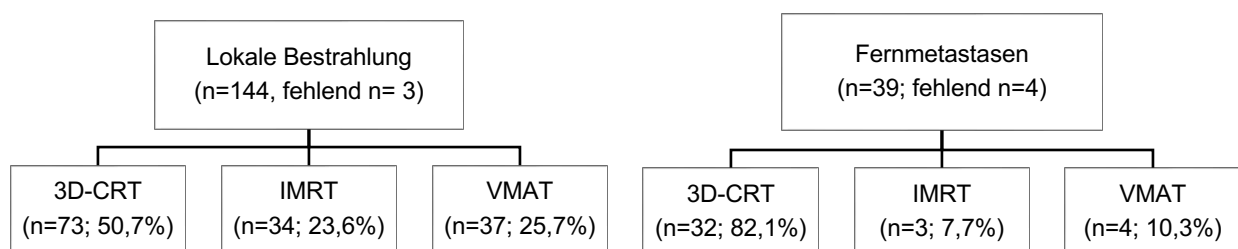
Nur 9 Patient:innen wurden stereotaktisch mit Linac oder Cyberknife bestrahlt, einige von ihnen davon mehrfach, sodass insgesamt 12 stereotaktische Bestrahlungen erfolgten. Die folgend aufgeführte Tabelle 14 gibt eine Übersicht über Anzahl und Lokalisation der Bestrahlung. Nur ein Patient erhielt eine stereotaktische Bestrahlung der lokalen Tumorregion. Hierbei handelte es sich im konkreten Fall um ein Karzinom der Mundhöhle.

	Cyberknife	Linac	Gesamt
Anzahl Patient:innen	7	2	9
Anzahl Bestrahlungen, davon	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
- Hirn	4	4	8
- Lunge	2	0	2
- Halswirbelsäule	1	0	1
- Lokale Tumorregion	1	0	1

**Tabelle 14: Anzahl und Lokalisation stereotaktischer Bestrahlungen mit Cyberknife oder Linac.** Auf Grund der geringen Fallzahl erfolgte eine individuelle Auswertung.

### 3.3.2 Bestrahlung mit 3D-CRT, IMRT und VMAT

Im Folgenden betrachten wir zum einen 143 Patient:innen, die insgesamt 147 Bestrahlungen in der lokalen Tumorregion mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT erhielten. 143 Patient:innen wurden in der lokalen Tumorregion insgesamt bestrahlt mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT bestrahlt. Zum anderen betrachten wir 35 Patient:innen, die 43 Bestrahlungen von Fernmetastasen mit o.g. Techniken erhielten. 73 Bestrahlungen (50,7%) erfolgten lokal mit 3D-CRT, 34 (23,6%) mit IMRT und 37 (25,7) mit VMAT. Eine Bestrahlung von Fernmetastasen erfolgte in 32 Fällen (82,1%) mit 3D-CRT, in 3 Fällen (7,7%) mit IMRT und 4-mal (10,3%) mit VMAT. Eine Übersicht gibt Abbildung 14.



**Abbildung 14: Anzahl an Bestrahlungen pro Gruppe und pro Bestrahlungstechnik.** Von 7 Patient:innen konnte keine Bestrahlungstechnik ermittelt werden. In der Gruppe der bestrahlten Lokalrezidive machen IMRT und VMAT zusammen 49,3% (n=71) aus, während 3D-CRT mit 50,7% (n=73) überwiegt. In der Gruppe Fernmetastasen werden 82,1% (n=32) mit 3D-CRT bestrahlt, mit IMRT und VMAT zusammengenommen nur 18% (n=7).

#### 3.3.2.1 Zielvolumina

Das mediane GTV bei lokaler Bestrahlung mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT betrug 53,99 ccm (IQR 71,11). Einmal wurde mit GTV von 712,1 ccm bestrahlt, alle weiteren Volumina lagen zwischen 0,8 ccm und 269,1 ccm. PTV betrug für die Bestrahlung der lokalen Tumorregion 367,80 ccm (IQR 658,45).

	Median (ccm)	IQR	Minimum (ccm)	Maximum (ccm)
<b>GTV (n=90)</b>	53,99	71,11	0,80	712,10
<b>PTV (n=141)</b>	367,80	658,45	32,50	2834,40

**Tabelle 15: GTV und PTV bei Bestrahlung der lokalen Tumorregion mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT.** Das mediane GTV lag bei 53,99 ccm, medianes PTV bei 367,80 ccm. Das größte bestrahlte Tumolvolumen war 2834,40 ccm groß.

48 Patient:innen der insgesamt 143 Patient:innen, die mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT lokal bestrahlt wurden, hatten bereits im Vorfeld eine Bestrahlung des lokalen Tumorgebietes



erhalten. Bei diesen re-bestrahlten Patient:innen betrug das GTV aller stattgefundenen Bestrahlungen im lokalen Tumorgebiet 36,10 ccm (IQR 54,5). GTV bei Erst-Bestrahlungen war mit 66,50 ccm (IQR 85,01) größer. Medianes PTV betrug bei Re-Bestrahlten 206,70 ccm (IQR 282,1) und war für Erstbestrahlungen mit 634,75 ccm (IQR 758,2) größer.

	Median (ccm)	IQR	Minimum	Maximum
<b>GTV</b>				
- <b>Erst-RT (n=54)</b>	66,50	85,01	0,80	712,10
- <b>Re-RT (n=35)</b>	36,10	54,5	2,90	269,10
<b>PTV</b>				
- <b>Erst-RT (n=94)</b>	634,75	758,20	48,50	2834,40
- <b>Re-RT (n=45)</b>	206,70	282,10	32,50	885,10

**Tabelle 16: Medianes GTV und PTV bei Erst-RT und Re-RT des lokalen Tumorgebietes mit 3D-CRT, IMRT und VMAT.** Re-Bestrahlungen erfolgten mit geringerem GTV als Erst-Bestrahlungen.

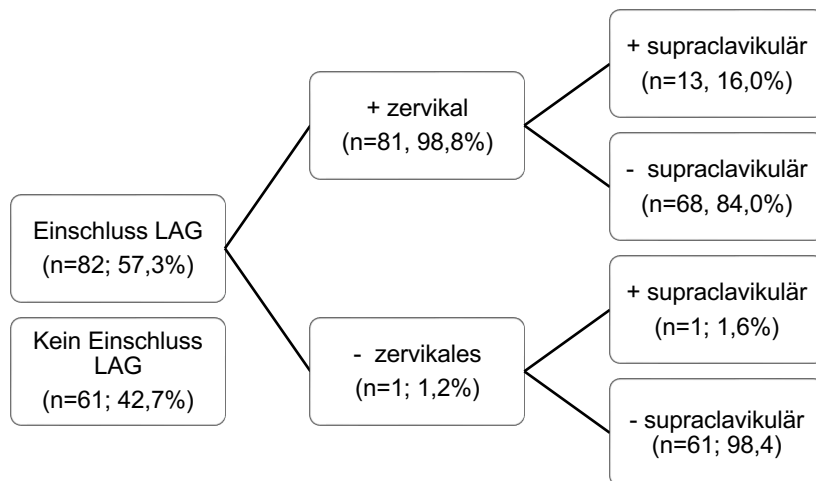
Das mediane GTV bei Bestrahlung von Fernmetastasen beträgt 55,90 ccm (IQR 80,24), das mediane PTV 495,95 ccm (IQR 791,45). Bei Wirbelsäulen-Bestrahlung beträgt GTV 90,05 ccm (IQR 100,93) sowie PTV 318,10 (IQR 583,65). Für 24 Bestrahlungen lagen keine Datenpunkte vor.

	Median (ccm)	IQR	Minimum (ccm)	Maximum (ccm)
<b>GTV</b>				
- <b>Gesamt (n=19)</b>	55,90	80,24	3,00	1206,50
- <b>Wirbelsäule (n=6)</b>	90,05	100,93	37,87	172,50
<b>PTV</b>				
- <b>Gesamt (n=24)</b>	495,95	791,45	78,04	2140,50
- <b>Wirbelsäule (n=8)</b>	318,10	583,65	78,04	995,70

**Tabelle 17: GTV und PTV bei Bestrahlung der Fernmetastasen.** Dargestellt sind GTV und PTV aller Bestrahlungen von Fernmetastasen, sowie für Wirbelsäulen-Bestrahlung. Eingeschränkte Beurteilbarkeit bei 24 fehlenden Datenpunkten.

### 3.3.2.2 Einschluss des LAGs

Zielvolumina können nach Einschluss oder Ausschluss von Lymphabflussgebiet variieren. Insgesamt wurde bei 82 (57,3%) Patient:innen, die in der lokalen Tumorregion bestrahlt wurden, ein Teil des LAGs miteingeschlossen. Dabei wurde in 81 von 82 Fällen das zervikale LAG bestrahlt. In einem Fall wurde nur das supraclavikuläre LAG eingeschlossen. Eine Bestrahlung von sowohl zervikalem als auch supraclavikulärem Abflussgebiet erfolgte in 13 Fällen.



**Abbildung 15: Flussdiagramm Einschluss des LAGs.** Bei einer Mehrzahl der Patient:innen wurde das LAG mit bestrahlt, davon insbesondere, in 81 von 82 Fällen, das zervikale LAG in direkter anatomischer Nähe. Es lagen Daten von 143 Bestrahlungen vor.

	Ja n (%)	Nein n (%)
<b>Einschluss LAG</b>	82 (57,3)	61 (42,7)
- Davon Einschluss zervikal	81 (98,8)	1 (1,2)
- Davon Einschluss supraclavikulär	14 (17,1)	68 (82,9)
- Davon Einschluss zervikal & supraclavikulär	13 (15,9)	69 (84,1)

**Tabelle 18: Einschluss des LAGs bei lokaler Bestrahlung des Tumorgebietes mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT.** Prozentangaben der Unterpunkte beziehen sich auf die Gesamtzahl des bestrahlten LAG (n=82; 100%). Es lagen Daten von 143 Bestrahlungen vor.

Bei Erst-Bestrahlungen erfolgte ein Einschluss des LAGs in 64 Fällen (67,4%), bei Re-Bestrahlung Patient:innen in 18 Fällen (37,5%). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ).

		Erst-Bestrahlung n (%)	Re-Bestrahlung n (%)	p-Wert
<b>Einschluss LAG</b>	Ja	64 (67,4%)	18 (37,5)	<0,001 <sup>a*</sup>
	nein	31 (32,6%)	30 (62,5)	

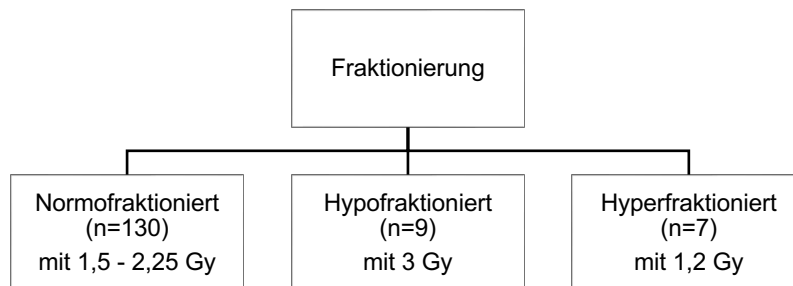
**Tabelle 19: Einschluss des LAGs bei lokaler Bestrahlung in Abhängigkeit von Erst-RT und Re-RT.** Ein Einschluss des LAGs erfolgte bei 64 (67,4%) von Erstbestrahlung und bei 18 (37,5%) von Re-Bestrahlten bei Bestrahlungen im lokalen Tumorgebiet. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant ( $p < 0,001$ )<sup>a</sup>: Analyse erfolgte mittels Chi-2 Test. Signifikante Werte sind mit \* gekennzeichnet.

### 3.3.2.3 Strahlendosis und Fraktionierung

#### 3.3.2.3.1 Lokale Bestrahlungen

Bestrahlungen des lokalen Tumorgebietes wurden in 130 Fällen (89,0%) normofraktioniert durchgeführt. Von den 130 Bestrahlungen wurden 127 mit Einzeldosen von 1,8 bzw. 2 Gy durchgeführt. Drei Bestrahlungen erfolgten mit jeweils 1,64 Gy, 2,10 Gy und 2,25 Gy einmal pro Tag und wurden von uns ebenso der Gruppe der normofraktionierten Bestrahlungen

hinzugefügt. Insgesamt 9 (6,2%) Bestrahlungen erfolgten hypofraktioniert mit jeweils 3 Gy Einzeldosis, 7 (4,8%) Bestrahlungen hyperfraktioniert mit 1,2 Gy Einzeldosis. Fehlend n=1.



**Abbildung 16: Fraktionierung bei Bestrahlung der lokalen Tumorrezidive.** 130 Bestrahlungen erfolgten normofraktioniert mit Einzeldosen zwischen 1,64 bis 2,25 Gy. 9 Bestrahlungen wurden hypofraktioniert mit 3 Gy durchgeführt, 7 Bestrahlungen hyperfraktioniert mit 1,2 Gy.

Für hypofraktionierte Bestrahlungen mit 3 Gy beträgt die mediane Gesamtdosis 36 Gy (n=9), für hyperfraktionierte Bestrahlungen mit 1,2 Gy Strahlendosis 67,20 Gy (n=7).

	Hypofraktioniert mit 3 Gy	Hyperfraktioniert mit 1,2 Gy
<b>Strahlendosis pro Bestrahlung</b>	N=9	N=7
- Median (Gy)	36,00	67,20
- IQR	21,25	9,6

**Tabelle 20: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung für hypo- sowie hyperfraktionierte Bestrahlungsschemata bei Bestrahlung der lokalen Rezidivregion.** Für hypofraktionierte Bestrahlungen beträgt die mediane Strahlendosis 36 Gy (n=9), für hyperfraktionierte Bestrahlungen 67,2 Gy (n=7).

70 (47,9%) Bestrahlungen erfolgten mit Boost zur Dosisaufsättigung im Bestrahlungsgebiet. Die mediane Dosis des Boosts betrug 15,80 Gy, hierbei betrug der kleinste verabreichte Boost 1,8 Gy, der größte 27 Gy. In der hypofraktionierten Gruppe erhielt kein:e Patient:in einen Boost. Insgesamt beträgt die mediane EQD<sub>2,10Gy</sub> pro Bestrahlung 60 Gy (IQR 16,44) und pro Patient:in 60 Gy (16,33). Für EQD<sub>2,3Gy</sub> pro Bestrahlung ebenso 60 Gy (IQR 16,0) und pro Patient:in 60 Gy (IQR 16,0). Die kleinste applizierte Dosis betrug 4 Gy, die größte 72 Gy.

	Dosis laut Protokoll	EQD <sub>2,10Gy</sub>	EQD <sub>2,3Gy</sub>
<b>Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung</b>	n=143	n=143	n=143
- Median (Gy)	60,00	60,00	60,00
- IQR	16,00	16,44	16,00
<b>Mittlere Strahlendosis pro Patient:in</b>	n=140	n=140	n=140
- Median (Gy)	60,00	60,00	60,00
- IQR	15,6	16,33	16,00

**Tabelle 21: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung und mittlere Strahlendosis pro Patient:in in der lokalen Tumorregion.** Sowohl für EQD<sub>2,10Gy</sub> als auch EQD<sub>2,3Gy</sub> ergibt sich eine mediane Dosis pro Bestrahlung und pro Patient:in von 60 Gy.

### 3.3.2.3.2 Re-Bestrahlung der lokalen Tumorregion

Die mediane Strahlendosis pro Patient:in für Re-Bestrahlung beträgt nach Äquivalenzkorrektur für EQD2<sub>10Gy</sub> 53,10 Gy (IQR 11,22) und für EQD2<sub>3Gy</sub> 51,12 Gy (IQR 13,2). Für Erst-Bestrahlung liegt die mediane Strahlendosis für EQD2<sub>10Gy</sub> mit 62,36 Gy (IQR 11,07) und für EQD2<sub>3Gy</sub> mit 60,48 Gy (IQR 10,91) um etwa 9 Gy über der medianen Strahlendosis von Re-Bestrahlung. Für 3 Fällen lagen keine Werte vor. Die kumulative Strahlendosis für Re-Bestrahlte Patient:innen (Vorbestrahlung Dosis plus EQD2<sub>10Gy/3Gy</sub> Dosis) im lokalen Tumorgebiet für EQD2<sub>10Gy</sub> 113,20 Gy und für EQD2<sub>3Gy</sub> 112,11 Gy (n=46). Vorbestrahlung s. **Fehler! V erweisquelle konnte nicht gefunden werden..**

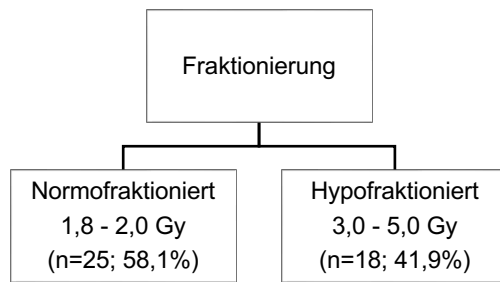
	Verabreichte Dosierung	EQD2 <sub>10Gy</sub>	EQD2 <sub>3Gy</sub>
<b>Strahlendosis pro Patient:in Erst-Bestrahlung</b>	n=94	n=94	n=94
- Median (Gy)	63,00	62,36	60,48
- IQR	11,45	11,07	10,91
<b>Strahlendosis pro Patient:in Re-Bestrahlung</b>	n=46	n=46	n=46
- Median (Gy)	54,00	53,10	51,12
- IQR	10,50	11,22	13,2

**Tabelle 22: Vergleich der medianen Strahlendosis Erst-Bestrahlung und Re-Bestrahlung im lokalen Tumorgebiet.** Die mittlere Strahlendosis ist für Re-Bestrahlungen mit 53,10 Gy (EQD2<sub>10Gy</sub>) und 51,12 Gy (EQD2<sub>3Gy</sub>) erwartungsgemäß geringer als für Erst-Bestrahlungen Patient:innen (62,36 Gy bzw. 60,48 Gy).

Für Patient:innen der **Outcome-Gruppe LR-KHT** (ausschließlich Lokalrezidive ohne Fernmetastasierung, keine Stereotaxie, n=112) wurde folgende Strahlendosis appliziert: Erst-RT Patient:innen der Gruppe LR-KHT erhielten eine mediane Dosis von 62,84 Gy (IQR 10,62), Re-RT Patient:innen eine Dosis von 53,99 Gy (IQR 10,44). Ergebnisse waren nach Mann-Whitney-U für unabhängige Stichproben mit p<0,001 signifikant.

### 3.3.2.3.3 Bestrahlung von Fernmetastasen

Fernmetastasen wurden entweder normofraktioniert (n=25; 58,1%) oder hypofraktioniert (n=18; 41,9%) bestrahlt. Normofraktionierte Bestrahlung erfolgte 4-mal mit Einzeldosen von 1,8 Gy und 21-mal mit 2,0 Gy. Hypofraktionierte Bestrahlung erfolgte mit Einzeldosen zwischen 3,0 bis 5,0 Gy.



**Abbildung 17: Fraktionierung bei Bestrahlung von Fernmetastasen.** Die Bestrahlung erfolgte in 25 Fällen (58,1%) normofraktioniert, in 18 Fällen (41,9%) hypofraktioniert.

Bei 2 der 43 Bestrahlungen von Fernmetastasen erfolgte zur Dosisaufsättigung ein Boost. Dieser betrug einmal 10 Gy bei einer Gesamtdosis von 40 Gy, einmal mit 12,6 Gy bei Gesamtdosis von 63 Gy. Die mediane Dosis pro Bestrahlung der Fernmetastasen mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT (n=43) beträgt für EQD2<sub>10Gy</sub> 40 Gy und EQD2<sub>3Gy</sub> 43,2 Gy. Die medianen Werte für Bestrahlung der Wirbelsäule (EQD2<sub>10Gy</sub> 39 Gy und EQD2<sub>3Gy</sub> 40 Gy) liegen etwas unter dem Gesamtdurchschnitt aller bestrahlter Fernmetastasen.

	Dosis laut Protokoll	EQD2 <sub>10Gy</sub>	EQD2 <sub>3Gy</sub>
<b>Alle (n=43)</b> Median Gy (IQR)	39,00 (14,00)	40,00 (14,75)	43,20 (14,80)
<b>Wirbelsäule (n=15)</b> Median Gy (IQR)	36,00 (23,00)	39,00 (20,67)	40,00 (16,00)

**Tabelle 23: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung bei Bestrahlung der Fernmetastasen.** Auf Grund der unterschiedlichen Einzeldosen sind zusätzlich die Äquivalenzdosen EQD2<sub>10Gy</sub> und EQD2<sub>3Gy</sub> mit angegeben.

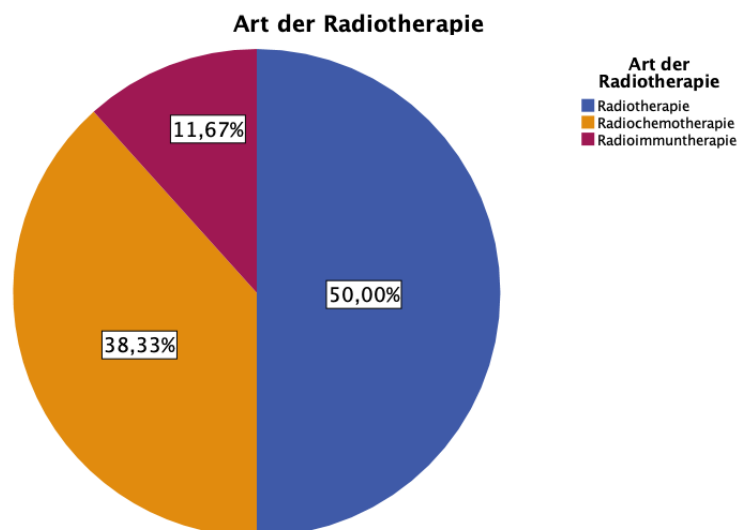
### 3.4 Strahlentherapeutische Therapieprinzipien von RMKHT

#### 3.4.1 Salvage-OP

47 (26,6%) der Patient:innen erhielten eine Salvage-OP vor Bestrahlung des RMKHT, 130 (73,4%) der Patient:innen erhielten keine Salvage-OP (n=177, fehlend n=3). Lag ausschließlich ein LR-KHT ohne FM vor, wurden 40 (35,7%) operiert, 72 (64,3%) nicht (n=112, fehlend n=1).

#### 3.4.2 Behandlung von RMKHT mit RT, RCT oder RIT

Fragestellung dieser Arbeit ist, inwieweit alleinige RT, RCT oder RIT einen Einfluss auf das Outcome der Patient:innen haben. In unserer Kohorte strahlentherapeutisch behandelter Patient:innen mit RMKHT erhielten 90 (50%) Patient:innen eine alleinige RT, 69 (38,3%) eine RCT und 21 (11,7%) eine RIT.



**Abbildung 18: Art der Radiotherapie.** 90 Patient:innen (50,0%) erhielten eine alleinige RT, 69 (38,3%) eine kombinierte RCT und 21 (11,7%) eine kombinierte RIT.

### 3.4.2.1 Simultane RCT und RIT

Patient:innen, die eine RCT erhielten, wurden mit verschiedenen Substanzen und Substanzkombinationen systemisch behandelt. Im überwiegenden Teil der Fälle (81,2%) war die Chemotherapie Platin-basiert mit Cisplatin oder Carboplatin in mono- oder Kombinationstherapie. 24-mal (34,78%) wurde Cisplatin in Monotherapie verabreicht, gefolgt von Carboplatin und Paclitaxel in 23 Fällen (33,33%). Eine auf dem Extreme-Schema basierende Chemotherapie (Kombination aus Cisplatin, 5-FU und Cetuximab), die wir in unserer Vergleichsgruppe mitbetrachten, erhielten in der Kohorte RCT 3 Patient:innen (4,3%). Zu den Nicht-Platin-basierten Chemotherapien gehörten Gaben von Mitomycin mono oder in Kombination mit 5-FU, mit Paclitaxel oder Doxetaxel. Weitere Angaben sind Tabelle 24 zu entnehmen. Im Durchschnitt erhielten Patient:innen 3 Zyklen Chemotherapie. 7 Patient:innen erhielten nur einen Zyklus, 1 Patient:in erhielt 14 Zyklen.

	Dosierung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Cisplatin		24	34,8
	20mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	18	26,1
	30mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
	40mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	3	4,3
	Dosierung fehlend	2	2,9
Cisplatin + 5-FU		4	5,8
	100mg/m <sup>2</sup> KOF weekly + 750mg/d d1-5	1	1,4
	30mg/m <sup>2</sup> KOF weekly + 600mg/d d1-5	3	4,3
Cisplatin + 5-FU + Cetuximab		3	4,3

	100mg/m <sup>2</sup> KOF weekly + 1800mg/d d1-5 + 250mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
	100mg/m <sup>2</sup> KOF weekly + 1000mg/d d1-5 + 250mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
	Dosierung fehlend	1	1,4
Carboplatin		2	2,9
	AUC1 weekly	1	1,4
	AUC2 weekly	1	1,4
Carboplatin + Paclitaxel		23	33,3
	AUC1 + 40mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	19	27,5
	AUC1 + 20mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
	AUC5 + 175mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
	Dosierung fehlend	2	2,9
Weitere		13	18,8
- Mitomycin	10mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
- Mitomycin + 5-FU	10mg/m <sup>2</sup> KOF weekly + 5-FU 600mg/d d1-5	1	1,4
- Paclitaxel	50mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
- Doxetaxel	35mg/m <sup>2</sup> KOF weekly	1	1,4
- Nicht näher spezifiziert	Dosierung fehlend	4	5,8
Gesamt		69	100,0

**Tabelle 24: In der RCT verwendete Substanzen und Substanzkombinationen, Häufigkeit und Anteil.** Cis- und Carboplatin-basierte Chemotherapien machen den Großteil der verabreichten Substanzkombinationen aus. KOF: Körperoberfläche; AUC: Area under Curve; weekly: 1x wöchentlich

21 Patient:innen erhielten eine simultane RIT. Alle dieser Patient:innen erhielten den EGFR-Inhibitor Cetuximab in einer Standarddosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF (n=21) mit einer loading dose von 400 mg/m<sup>2</sup> KOF (n=19; fehlend = 2). Die mediane Anzahl an Zyklen betrug 6 (Mittelwert 5,24; n=17; fehlend 4). Die minimale Anzahl an Zyklen betrug 1, die maximale Anzahl 6.

### 3.5 Vergleichskohorte Extreme

Die 180 Patient:innen mit RMKHT in den Gruppen RT, RCT und RIT vergleichen wir mit 27 Patient:innen mit o.g. Diagnosen, die mit dem Chemotherapieschema Extreme durch unsere Kolleg:innen der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Uniklinikums Köln im Zeitraum 1. Januar 2010 bis 31. Juli 2018 behandelt wurden. 22 (81,5%) der Patient:innen in der Extreme Gruppe waren männlich, 5 (18,5%) weiblich. Das mediane Alter betrug zum Start der Therapie mit Extreme 61 Jahre (Spannweite 46 Jahre). Die jüngste Patientin war 34 Jahre alt, der älteste Patient 80 Jahre. Die am häufigsten vorkommende Tumorentität war das Oropharynxkarzinom mit 8 Fällen (29,6%), gefolgt von Larynxkarzinom, Nasopharynxkarzinom und Mundhöhlenkarzinom mit jeweils 4 Fällen (jeweils 14,8%). Jeweils 2 Patient:innen hatten ein Hypopharynxkarzinom, ein Nasen- & Nasennebenhöhlenkarzinom

sowie CUP-Syndrom (jeweils 7,4%). 1 Patient (3,7%) hatte ein Mehretagenkarzinom. Für 2 Patient:innen konnte kein UICC Stadium sowie klinische Risikogruppe ermittelt werden. Von den restlichen 25 Patient:innen lag bei 23 (92%) ein UICC Stadium IV vor. Jeweils 1 Patient:in befand sich im Stadium UICC Grad II und III (jeweils 4%). Analog betrachten wir ebenso die klinische Risikogruppe. Hierbei befanden sich 16 Patient:innen (64%) im metastasiertem Stadium, 8 (32%) Patient:innen im lokalen fortgeschrittenen und 1 Patient (4%) im lokal begrenzten Stadium. Patient:innen erhielten median 3 volle Zyklen Chemo- sowie Immuntherapie. Die minimale Zykluszahl war 1, die maximale 7. 5 Patient:innen (18,5%) erhielten im Verlauf der Extreme Therapie eine Dosisreduktion.

		Anzahl (n)	Prozent (%)	Median (IQR)
Geschlecht	Männlich	22	81	
	Weiblich	5	19	
Alter bei Einschluss				61/ 14
Tumor	Mundhöhlenkarzinom	4	15	
	Nasopharynxkarzinom	4	15	
	Oropharynxkarzinom	8	30	
	Hypopharynxkarzinom	2	7	
	Larynxkarzinom	4	15	
	Karzinom der Nase und Nasennebenhöhlen	2	7	
	CUP-Syndrom	2	7	
	Mehretagenkarzinom	1	4	
UICC bei Einschluss	UICC Grad II	1	4	
	UICC Grad III	1	4	
	UICC Grad IV	23	92	
Klinische Risikogruppe	lokal begrenzt	1	4	
	lokal fortgeschritten	8	32	
	metastasiert	16	64	
Zyklen Extreme	1	1	4	
	2	5	19	
	3	13	48	
	5	5	19	
	6	2	7	
	7	1	4	
Dosisreduktion erfolgt	nein	22	81	
	ja	5	19	

**Tabelle 25: Vergleichskohorte Extreme, Übersicht über Baseline-Parameter.** Wir betrachteten 27 Patient:innen, die bei RMKHT in der HNO-Heilkunde mit dem Chemotherapie-Schema Extreme behandelt wurden.



### 3.6 Outcome von Patient:innen mit RMKHT

#### 3.6.1 Gruppenvergleich RT, RCT, RIT und EXT bei RMKHT

Patient:innen der Gruppe RCT waren signifikant jünger als Patient:innen der Gruppe RT ( $p < 0,001$ ). Berechnung der Effektstärke nach Cohen zeigte eine mittlere Effektstärke (z-Wert 3,936, r-Wert 0,31). In der Gruppe Extreme befanden sich signifikant mehr Raucher:innen ( $p = 0,006$ ). Tumoren der Gruppe RT waren signifikant weniger fortgeschritten, der Gruppe RIT signifikant fortgeschrittener ( $p < 0,001$ ). Patient:innen mit RT erhielten signifikant häufiger eine Bestrahlung mittels 3D-CRT Technik und Stereotaxie als Patient:innen mit RCT und RIT, Patient:innen mit RIT wurden häufiger mit VMAT Technik bestrahlt ( $p < 0,001$ ). Die Gruppen waren bezüglich weiteren Kategorien Geschlecht, BMI, Alkoholkonsum, UICC Stadium, ECOG PS und Salvage OP nicht signifikant unterschiedlich. Anteilig waren Patient:innen, die eine alleinige RT oder RCT erhielten, häufiger im UICC Stadium I und II ( $n = 10$ ; 12,6% und  $n = 8$ ; 12,9%) als Patient:innen, die eine RIT oder Extreme erhielten ( $n = 0$  sowie  $n = 1$ ; 4%). Unterschiede werden an gegebener Stelle diskutiert.

		RT	RCT	RIT	EXT	p-Wert
		n (%) o. Med (IQR)	n (%) o. Med (IQR)	n (%) o. Med/ IQR	n (%) o. Med/ IQR	
<b>Geschlecht</b>	Männlich	65 (72,2)	47 (68,1)	18 (85,7)	22 (81,5)	0,310 <sup>a</sup>
	Weiblich	25 (27,8)	22 (31,9)	22 (31,9)	5 (18,5)	
<b>Alter</b>		67 (17) <sup>1</sup>	60 (13) <sup>1</sup>	66 (17)	61 (14)	<0,001 <sup>c*</sup>
<b>BMI</b>	Untergewicht	11 (18,3)	6 (9,8)	4 (20,0)	5 (19,2)	0,790 <sup>b</sup>
	Normalgewicht	25 (41,7)	30 (49,2)	10 (50,0)	18 (69,2)	
	Übergewicht	24 (40,0)	25 (41,0)	6 (30,0)	3 (11,5)	
<b>Tabakkonsum</b>	Ja	25 (34,7)	15 (27,8)	6 (33,3)	18(66,7)*	0,006 <sup>a*</sup>
	Nein	47 (65,3)	47 (65,3)	12 (66,7)	9 (33,3)*	
<b>Alkoholkonsum</b>	C2-Abusus	16 (23,2)	8 (15,7)	4 (22,2)	4 (14,8)	0,940 <sup>b</sup>
	Gelegentlich	19 (27,5)	16 (31,4)	4 (22,2)	8 (29,6)	
	Nein	34 (49,3)	27 (52,9)	10 (55,6)	15 (55,6)	
<b>UICC</b>	Grad I	8 (10,1)	2 (3,2)	0	0	0,065 <sup>b</sup>
	Grad II	2 (2,5)	6 (9,7)	0	1 (4,0)	
	Grad III	5 (6,3)	2 (3,2)	4 (22,2)	1 (4,0)	
	Grad IV	64 (81,0)	52 (83,9)	14 (77,8)	23 (92,0)	
<b>Klinische Risikogr.</b>	lokal begrenzt	10 (12,7)	8 (12,9)	0	1 (4,0)	<0,001 <sup>b*</sup>
	lokal fortgeschritten	26 (32,9)*	33 (53,2)	16 (88,9)*	8 (32,0)	
	metastasiert	43 (54,4)	21 (33,9)	2 (11,1)*	16 (64,0)	
<b>ECOG PS</b>	ECOG PS 0	27 (50,9)	29 (69,0)	7 (46,7)	6 (54,5)	
	ECOG PS 1	16 (30,2)	8 (19,0)	6 (40,0)	4 (36,4)	
	ECOG PS 2	7 (13,2)	3 (7,1)	0 (0,0)	1 (9,1)	

	ECOG PS 3	2 (3,8)	2 (4,8)	2 (13,3)	0	
	ECOG PS 4	1 (1,9)	0	0	0	
	ECOG PS 5	0	0	0	0	0,495 <sup>b</sup>
<b>Technik<sup>2</sup></b>	IMRT	10 (11,5)	19 (28,4)	5 (25,0)	-	
	VMAT	12 (13,8)	17 (25,4)	10 (50,0)*	-	
	3D-CRT	57 (65,5)*	31 (46,3)	5 (25,0)	-	
	Stereotaxie	8 (9,2)*	0	0	-	<0,001 <sup>b*</sup>
<b>Salvage OP</b>	Ja	25 (28,7)	20 (29,0)	2 (9,5)		
	Nein	62 (71,3)	49 (71,0)	19 (90,5)		0,172 <sup>a</sup>

**Tabelle 26: Vergleich von Therapiegruppen RT, RCT, RIT und Extreme hinsichtlich Baseline-Parametern.** Signifikante Unterschiede zeigten sich in den Kategorien Alter, Tabakkonsum, Klinischer Risikogruppe und Technik. Für kategoriale Variablen erfolgte eine Auswertung nach Chi-2 oder Fisher Exakt, für nicht-kategoriale Variablen mittels Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben. Es erfolgte eine post-hoc Analyse mittels Bonferroni bzw. Dunn-Bonferroni sowie für nicht-kategoriale Variablen eine Messung der Effektstärke nach Cohen (r). Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. <sup>a</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher; <sup>c</sup>: Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben. <sup>1</sup>: Im Vergleich von RT und RCT sind Patient:innen der Gruppe RCT signifikant jünger ( $p < 0,001$ , z-Wert 3,936, r-Wert 0,31). <sup>2</sup>: Zwei Patient:innen, die unterschiedliche Techniken erhielten, wurden ausgeschlossen.

### 3.6.2 Auftreten von Nebenwirkungen unter Radiotherapie bei RMKHT

Bei 163 (90,6%) der Patient:innen war mindestens eine Nebenwirkung dokumentiert. In der folgenden Tabelle 27 sind die genannten Nebenwirkungen aufgeführt mit Angabe der validen n-Zahl. Nebenwirkungen mit mindestens 20 validen n-Werten sind dargestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hierbei in absteigender Reihenfolge: Dysphagie bei 96 (72,7%) aller Patient:innen, Mukositis bei 84 Fällen (63,6%), Geschmacksveränderungen 58-mal (61,1%) sowie Dermatitis 91-mal (57,2%). Für einige Nebenwirkungen konnten wir die CTCAE Einteilung nachvollziehen. Die am häufigsten auftretenden  $\geq$  III CTCAE Toxizität betrafen in absteigender Reihenfolge: Übelkeit bei 24 (53,3%) aller Patient:innen, Dysphagie in 37 (38,5%) Fällen und Mukositis in 20 (23,8%) Fällen.

		n (%)	CTCAE	n (%)
<b>Mukositis (n=132)</b>	Nein	48 (36,4)	I-II	64 (76,2)
	Ja	84 (63,6)	$\geq$ III	20 (23,8)
<b>Dermatitis (n=159)</b>	Nein	68 (42,8)	I-II	82 (90,1)
	Ja	91 (57,2)		9 (9,9)
<b>Dysphagie (n=132)</b>	Nein	36 (27,3)	I-II	59 (61,5)
	Ja	96 (72,7)		37 (38,5)
<b>Xerostomie (n=140)</b>	Nein	78 (55,7)	I-II	50 (80,6)
	Ja	62 (44,3)		12 (19,4)
<b>Lymphödem (n=90)</b>	Nein	54 (60,0)	I-II	31 (86,1)
	Ja	36 (40,0)		5 (13,9)
<b>Übelkeit (n=136)</b>	Nein	91 (66,9)	I-II	21 (46,7)
	Ja	45 (33,1)		24 (53,3)

<b>Konjunktivitis (n=83)</b>	Nein	79 (95,2)	I-II	3 (75,0)
	Ja	4 (4,8)		1 (25,0)
<b>Obstipation (n=133)</b>	Nein	124 (93,2)	I-II	7 (77,8)
	Ja	9 (6,8)		2 (22,2)
<b>Fibrose (n=70)</b>	Nein	38 (54,3)		
	Ja	32 (45,7)		
<b>Geschmacksveränderung (n=95)</b>	Nein	37 (38,9)		
	Ja	58 (61,1)		
<b>Hörminderung (n=72)</b>	Nein	61 (84,7)		
	Ja	11 (15,3)		
<b>Nervenschaden (n=72)</b>	Nein	56 (77,8)		
	Ja	16 (22,2)		
<b>Zahnschaden (n=69)</b>	Nein	59 (85,5)		
	Ja	10 (14,5)		
<b>Müdigkeit (n=88)</b>	Nein	53 (60,2)		
	Ja	35 (39,8)		
<b>Blutungen (n=113)</b>	Nein	78 (86,7)		
	Ja	12 (13,3)		

**Tabelle 27: Übersicht über Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung.** Für einige Nebenwirkungen ist der Schweregrad nach CTCAE für jeweils I-II und  $\geq$ III mit angegeben. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Dysphagie, Mukositis, Geschmacksveränderungen sowie Dysphagie.

Zudem erfassten wir insgesamt 41 Komplikationen, die in unserem Kollektiv während der Behandlung des RMKHT auftraten. In 16 Fällen kam es zu einer ausgeprägten Verschlechterung des Allgemeinzustandes, die ein Unterbrechen der Behandlung zur Folge hatte. 3 Patient:innen verstarben (CTCAE Grad 5) unmittelbar unter Behandlung. Inwiefern die Todesursache hierbei jedoch die Therapie war oder ob es sich um eine anderweitige Komplikation handelte, konnte nicht genau nachvollzogen werden. Folgende Tabelle 28 gibt eine Übersicht über die jeweils aufgetretenen Komplikationen in absteigender Häufigkeit:

<b>Komplikation</b>	<b>Anzahl</b>
Verschlechterung Allgemeinzustand mit Notwendigkeit zur Unterbrechung der Behandlung	16
Akutes Nierenversagen	4
Tod unmittelbar unter Therapie	3
Pneumonie	2
Katheterinfektion	2
Thrombose	2
Myokardinfarkt	1
Apoplex	1
Fazialisparese	1
Tracheitis	1
Sepsis	1

Asystolie	1
Ausgeprägte Epitheliolyse	1
Ausgeprägte orthostatische Dysregulation	1
Epileptischer Anfall	1
Ausgeprägte Herpesinfektion	1
Abszess	1
Ausgeprägte Wundheilungsstörung	1
<b>Gesamt</b>	<b>41</b>

**Tabelle 28: Übersicht über Komplikationen unter Therapie des RMKHT.** Absteigende Häufigkeit. Bei 16 Patient:innen verschlechterte sich der Allgemeinzustand in einem Maße, dass einen Therapieabbruch nötig machte. Weitere häufigere Komplikationen waren akutes Nierenversagen, Pneumonien, Infektionen sowie kardiovaskuläre Komplikationen. 3 Patient:innen verstarben vor Abschluss der geplanten Therapie.

Dabei traten Komplikationen der Haut vor allem unter RIT auf (ausgeprägte Herpesinfektion, Abszess, ausgeprägte Epitheliolyse), zu einer ausgeprägten Wundheilungsstörung kam es bei einem Patienten unter RT. Unter RCT waren Komplikationen vor allem infektiöser Natur (Sepsis, Katheterinfektion), 2 Patient:innen mit RCT erlitten eine Thrombose und bei 3 Patient:innen kam es unter RCT zu einer akuten Nierenschädigung. Es ließ sich insbesondere bzgl. der kardiovaskulären Komplikationen (Apoplex, Myokardinfarkt, Asystolie) nicht erörtern, inwiefern die Therapie oder die Umstände das Auftreten der Komplikation bedingten. In der Vergleichskohorte Extreme trat bei 4 Patient:innen ein akutes Nierenversagen auf, bei 2 Patient:innen eine Anaphylaxie.

	Anzahl
<b>Akutes Nierenversagen</b>	4
<b>Anaphylaxie</b>	2
<b>Gesamt</b>	<b>6</b>

**Tabelle 29: Auftreten von Komplikationen bei Behandlung mit Extreme.** 4 Patient:innen erlitten ein akutes Nierenversagen, 2 Patient:innen eine Anaphylaxie.

### 3.6.3 Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf Nebenwirkungen bei RMKHT

Wir betrachten das Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Therapiegruppen RT, RCT, RIT und Extreme. Wenn keine Angabe zu Extreme erfolgt, lagen uns die Daten nicht vor. Eine ausführliche Übersicht aller Auswertungen entnehmen Sie Tabelle 30, auf relevante und signifikante Ergebnisse wird im folgenden eingegangen. Nebenwirkungen mit mindestens 20 validen n-Werten sind dargestellt. Xerostomie trat signifikant seltener unter Extreme auf, als unter Therapie mit RT, RCT und RIT (RT n=19; 39,6%, RCT n=30; 23,9%, RIT n=12; 75,0%, Extreme n=1; 4,5%) (n=140; p<0,001). Übelkeit betraf 21 (87,5%) aller mit Extreme behandelten Patient:innen, jedoch nur 5 (12,8%) der rein RT-Patient:innen (n=136; p<0,001). Bei 4 (40%) der Patient:innen, die mit RIT behandelt wurden, traten Zahnschäden auf,

während bei nur 1 (3,6%) Patient:in mit RT und 5 (16,1%) Patient:innen mit RCT Zahnschäden zu beobachten waren. Patient:innen mit RCT klagten signifikant seltener über Müdigkeit (n=9; 23,7%), als Patient:innen der anderen Therapiegruppen (RT n=22; 51,2% und RIT n=4; 57,1%) (n=88; p=0,022). Sowohl in den Gruppen RCT (n=1; 2,4%) als auch Extreme (n=1; 4,3%) traten bei jeweils nur eine:m Patient:in Blutungen während der Behandlung auf (n=113; p=0,011), häufiger waren Blutungen prozentual in der Gruppe RT und RIT zu beobachten. Bezüglich weiterer Nebenwirkungen zeigten sich die Gruppen RT, RCT, RIT und Extreme weitestgehend ausgeglichen.

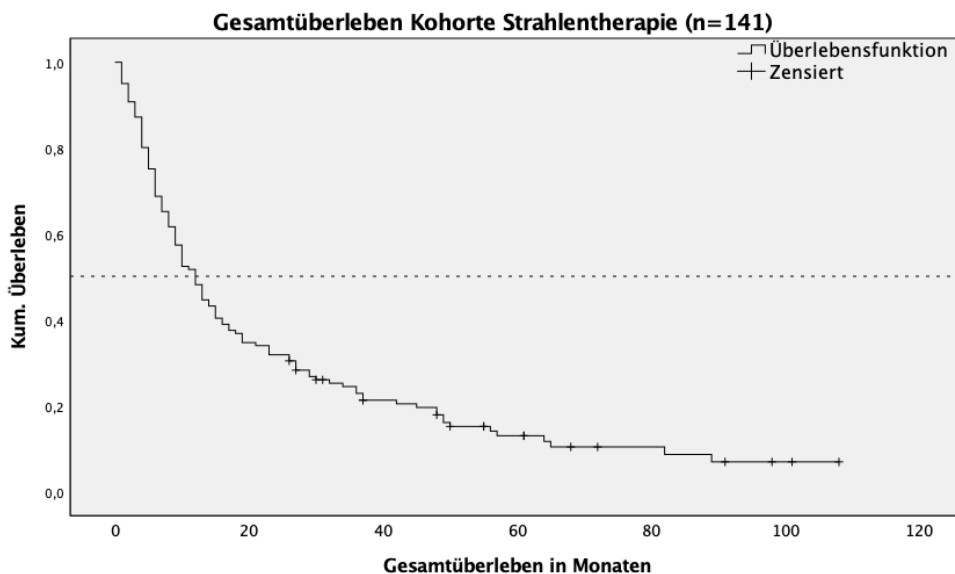
		RT	RCT	RIT	EXT	
Nebenwirkung (n)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mukositis (132)</b>	Nein	25 (45,5)	17 (28,8)	6 (33,3)		p=0,175 <sup>a</sup>
	Ja	30 (54,5)	42 (71,2)	12 (66,7)		
<b>Mukositis (84)</b>	CTCAE I-II	24 (80,0)	32 (76,2)	8 (66,7)		p=0,644 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	6 (20,0)	10 (23,8)	4 (33,3)		
<b>Dermatitis (139)</b>	Nein	24 (39,3)	16 (26,7)	8 (44,4)		p=0,223 <sup>a</sup>
	Ja	37 (61,0)	44 (73,3)	10 (55,6)		
<b>Dermatitis (91)</b>	CTCAE I-II	33 (89,2)	42 (95,5)	7 (70,0)		p=0,056 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	4 (10,8)	2 (4,5)	3 (30,0)		
<b>Dysphagie (132)</b>	Nein	18 (31,6)	17 (28,8)	1 (6,3)		p=0,123 <sup>b</sup>
	Ja	39 (68,4)	42 (71,2)	15 (93,0)		
<b>Dysphagie (96)</b>	CTCAE I-II	27 (69,2)	22 (52,4)	10 (66,7)		p=0,269 <sup>a</sup>
	CTCAE ≥ III	12 (30,8)	20 (47,6)	5 (33,3)		
<b>Xerostomie (140)</b>	Nein	29 (60,4)	24 (44,4)	4 (25,0)	21 (95,5)*	p<0,001 <sup>a*</sup>
	Ja	19 (39,6)	30 (23,9)	12 (75,0)	1 (4,5)*	
<b>Xerostomie (62)</b>	CTCAE I-II	14 (73,7)	25 (83,3)	10 (83,3)	1 (100,0)	p=0,755 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	5 (26,3)	5 (16,7)	2 (16,7)	0 (0,0)	
<b>Lymphödem (90)</b>	Nein	22 (64,7)	26 (56,5)	6 (60,0)		p=0,788 <sup>b</sup>
	Ja	12 (35,3)	20 (43,5)	4 (40,0)		
<b>Lymphödem (36)</b>	CTCAE I-II	11 (91,7)	16 (80,0)	4 (100,0)		p=0,8 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	1 (8,3)	4 (20,0)	0 (0,0)		
<b>Übelkeit (136)</b>	Nein	34 (87,2)*	39 (70,9)	15 (83,3)	3 (12,5)*	p<0,010 <sup>a*</sup>
	Ja	5 (12,8)*	16 (29,1)	3 (16,7)	21 (87,5)*	
<b>Übelkeit (45)</b>	CTCAE I-II	1 (20,0)	7 (43,8)	1 (33,3)	12 (57,1)	p=0,542 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	4 (80,0)	9 (56,3)	2 (66,7)	9 (42,9)	
<b>Konjunktivitis (83)</b>	Nein	33 (91,7)	39 (97,5)	7 (100,0)		p=0,539 <sup>b</sup>
	Ja	3 (8,3)	1 (2,5)	0		
<b>Obstipation (133)</b>	Nein	36 (90,0)	52 (94,5)	17 (89,5)	19 (100,0)	p=0,444 <sup>b</sup>
	Ja	4 (10,0)	3 (5,5)	2 (10,5)	0	
<b>Fibrose (70)</b>	Nein	17 (60,7)	16 (50,0)	5 (50,0)		p=0,718 <sup>b</sup>
	Ja	11 (39,3)	16 (50,0)	5 (50,0)		
<b>Geschmacksstörung (95)</b>	Nein	13 (34,2)	19 (42,2)	5 (41,7)		p=0,765 <sup>b</sup>
	Ja	25 (65,8)	26 (57,8)	7 (58,3)		

<b>Hörminderung (72)</b>	Nein	23 (82,1)	29 (87,9)	9 (90,0)	0	p=0,227 <sup>b</sup>
	Ja	5 (17,9)	4 (12,1)	1 (10,0)	1 (100,0)	
<b>Nerven-schädigung (72)</b>	Nein	21 (72,4)	27 (81,8)	8 (80,0)		p=0,743 <sup>b</sup>
	Ja	8 (27,6)	6 (18,2)	2 (20,0)		
<b>Zahnschädigung (69)</b>	Nein	27 (96,4)	26 (83,9)	6 (60,0)		p=0,018 <sup>b 1</sup>
	Ja	1 (3,6)	5 (16,1)	4 (40,0)		
<b>Müdigkeit (88)</b>	Nein	21 (48,8)	29 (76,3)*	3 (42,9)		p=0,022 <sup>b *</sup>
	Ja	22 (51,2)	9 (23,7) *	4 (57,1)		
<b>Blutungen (113)</b>	Nein	32 (78,0)	40 (97,6)	6 (75,0)	22 (95,7)	p=0,011 <sup>b 1</sup>
	Ja	9 (22,0)	1 (2,4)	2 (25,0)	1 (4,3)	

**Tabelle 30: Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Therapiegruppe bei Radiotherapie und Extreme.** Signifikante Unterschiede betrafen geringeres Auftreten von Müdigkeit bei Patient:innen mit RCT, häufigeres Auftreten von Übelkeit bei Extreme, sowie selteneres Auftreten von Xerostomie bei Extreme. Signifikante Werte (p<0,05) sind mit \* gekennzeichnet. <sup>a</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher <sup>1</sup>: In der Analyse Exakter Test nach Fisher primär signifikant, nach Bonferroni-Korrektur jedoch kein Hinweis auf signifikantes Ergebnis.

### 3.6.4 Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei RMKHT

Das mediane OS betrug für strahlentherapeutisch behandelte Patient:innen 12 Monate (CI 9,42; 14,58) Zum Zeitpunkt des Studien-Cut-Offs am 31.07.2018 lebten 18 (12,8%) der Patient:innen.

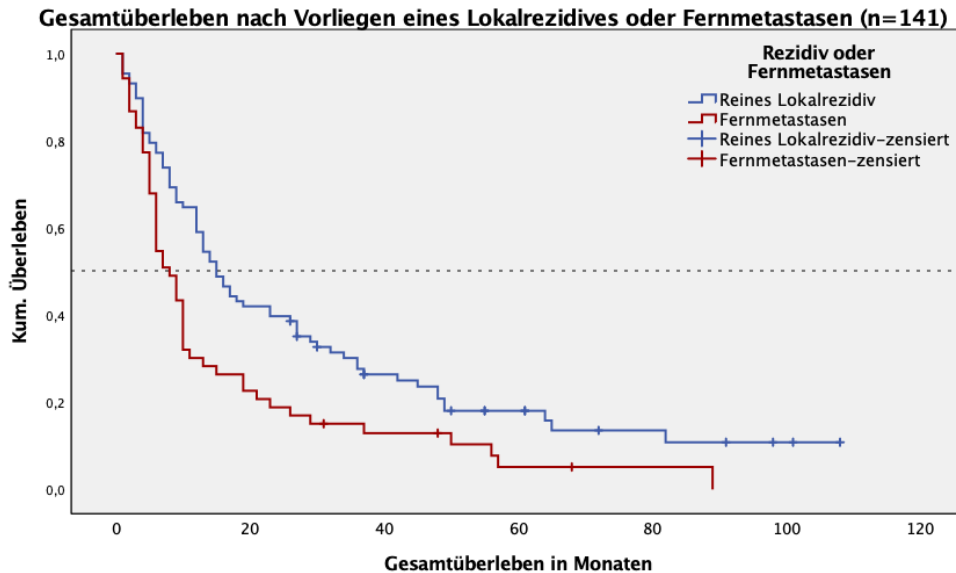


**Abbildung 19: Überlebenskurve OS Patient:innen Strahlentherapie.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den uns vorliegenden 141 Daten, 39 Daten fehlten. Es ergibt sich ein medianes OS unserer Kohorte von 12 Monaten (CI 9,42; 14,58).

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
RMKHT	141	123	18	12	9,42; 14,58

**Tabelle 31: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen Strahlentherapie.** Bei n=141 auswertbaren Fällen ergibt sich ein medianes OS von 12 Monaten (CI 9,42; 14,58). 18 Patient:innen lebten zum Zeitpunkt des Cut-offs und wurden als zensiert betrachtet.

Patient:innen, bei denen ausschließlich ein Lokalrezidiv ohne Hinweis auf Fernmetastasierung vorlag, überlebten im median 15 Monate (CI 11,47; 18,54). Lag eine Fernmetastasierung vor, war das OS signifikant verkürzt (8 Monate, CI 5,81; 10,20) (n=141; p=0,004).

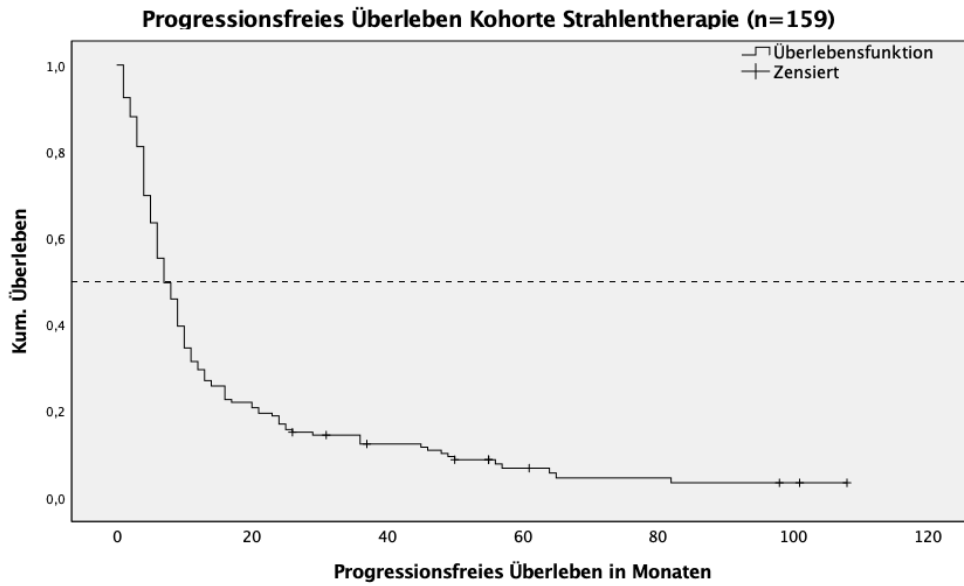


**Abbildung 20: Überlebenskurve OS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von Rezidiv oder Fernmetastasen.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den uns vorliegenden 141 Daten, 39 Daten fehlten. Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung war das OS deutlich verkürzt.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI	p-Wert
LR-KHT	88	73	15	15	11,47; 18,54	
FM-KHT	53	50	3	8	5,81; 10,20	
<b>Gesamt</b>	<b>141</b>	<b>123</b>	<b>18</b>	<b>12</b>	<b>9,42; 14,58</b>	<b>0,004*</b>

**Tabelle 32: Überlebenszeitanalyse OS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen eines LR-KHT oder FM-KHT.** Patient:innen, bei denen ausschließlich ein Lokalrezidiv vorlag, überlebten länger (15 Monate) als Patient:innen, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden.

Das progressionsfreie Überleben, also der Zeitraum bis zum Auftreten eines in der Bildgebung gesicherten Progresses oder bis zum Tod betrug 7 Monate (CI 5,52; 8,48). Bei 10 Patient:innen ergab sich im Studienzeitraum kein Anhalt für einen Progress.

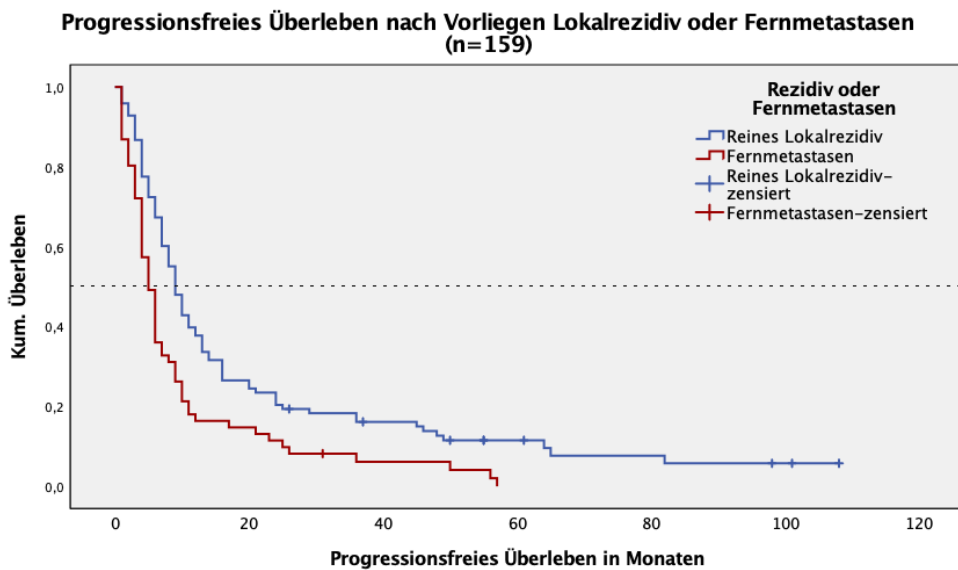


**Abbildung 21: Überlebenskurve PFS Patient:innen Strahlentherapie.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den uns vorliegenden 159 Daten, 21 Daten fehlten. Es ergibt sich ein medianes PFS von 7 Monaten (CI 5,52;8,48).

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
RMKHT	159	149	10	7	5,52; 8,48

**Tabelle 33: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen Strahlentherapie.** Bei n=159 auswertbaren Fällen ergibt sich ein medianes PFS von 7 Monaten (CI 5,52;8,48). Bei 10 Patient:innen trat im Studienzeitraum kein Progress auf.

Analog zum OS war auch das PFS für Patient:innen, bei denen ein LR-KHT diagnostiziert wurde signifikant länger (9 Monate, CI 7,38; 10,62) im Vergleich zu Patient:innen mit FM-KHT (5 Monate, CI 3,82; 6,18) (n=159, p<0,001).



**Abbildung 22: Überlebenskurve PFS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von LR-KHT oder FM-KHT.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den uns vorliegenden 159 Daten, 21 Daten fehlten. Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung war das progressionsfreie Überleben verkürzt.

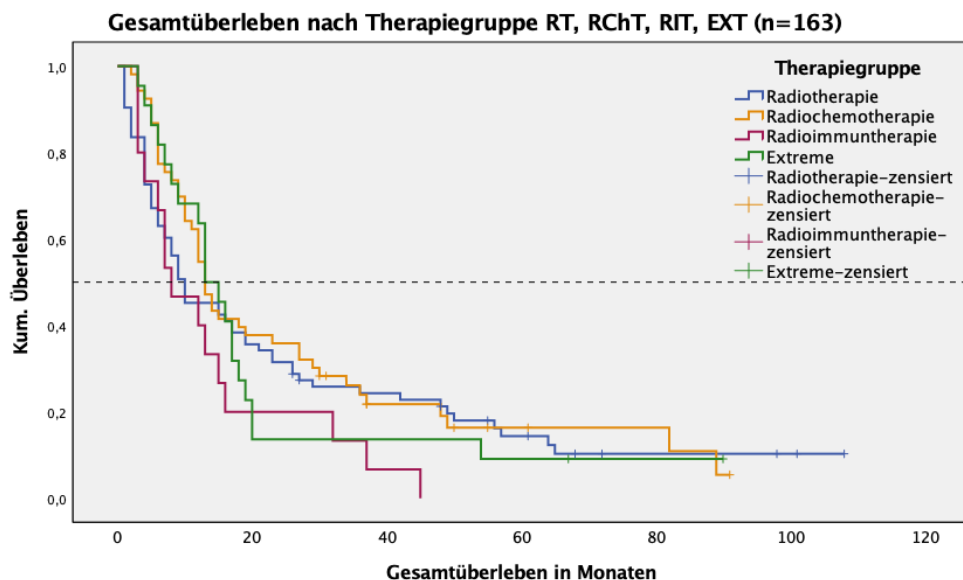


PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI	p-Wert
LR-KHT	98	89	9	9	7,38; 10,62	
FM-KHT	61	60	1	5	3,82; 6,18	
<b>Gesamt</b>	<b>159</b>	<b>149</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>5,52; 8,48</b>	<b>&lt;0,001*</b>

**Tabelle 34: Überlebenszeitanalyse PFS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von LR-KHT oder FM-KHT.** Ein Progress trat bei Patient:innen, bei denen ausschließlich ein Lokalrezidiv vorlag, später auf (9 Monate) als bei Patient:innen mit Fernmetastasen (5 Monate).

### 3.6.5 Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf OS, PFS bei RMKHT

Als nächstes betrachteten wir, inwiefern die Therapie Einfluss auf das OS bzw. Progressionsfreie Überleben hat. In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich für die Gruppe RT ein medianes Überleben von 10 Monaten (CI 4,17;15,83), für die Gruppe RCT von 13 Monaten (CI 10,86; 15,14), für die RIT von 8 Monaten (CI 2,32; 13,68) und für die Vergleichsgruppe Extreme von 13 Monaten (CI 9,32; 16,68). Zwischen RCT bzw. Extreme und einer RIT liegt dementsprechend ein Unterschied von 5 Monaten im medianen Überleben. Auf Grund des Nicht-Erfüllens der proportional hazards konnte kein Log-Rank Test für Signifikanz durchgeführt werden, dies wird im Folgenden ebenso gehandhabt.



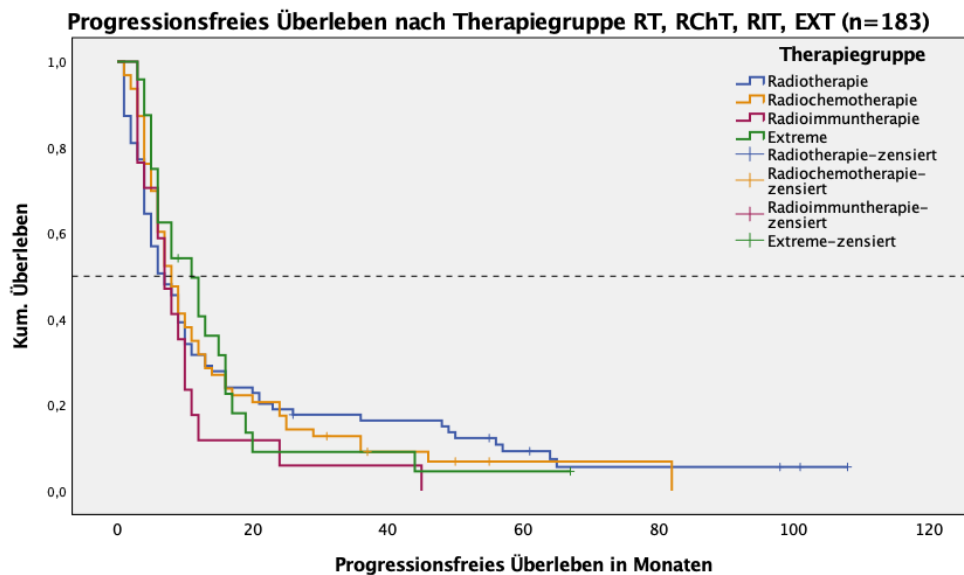
**Abbildung 23: Überlebenskurve OS nach Therapiegruppe.** Analyse mit Kaplan-Meier mit vorliegenden 163 Daten, 44 Datenpunkte konnten nicht ermittelt werden.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
RT	73	63	10	10	4,17; 15,83
RCT	53	45	8	13	10,86; 15,14

RIT	15	15	0	8	2,32; 13,68
Extreme	22	20	2	13	9,32; 16,68
<b>Gesamt</b>	<b>163</b>	<b>143</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>10,40; 15,60</b>

**Tabelle 35: Überlebenszeitanalyse OS nach Therapiegruppe.** Längstes medianes OS wird in der Gruppe RCT sowie Extreme mit jeweils 13 Monaten erreicht.

Für das progressionsfreie Überleben zeigt sich das längste Intervall für Patient:innen der Gruppe Extreme (11 Monate, CI 5,48;16,52). Danach folgt die RCT mit median 8 Monaten (CI 6,06; 9,94), die RT mit 7 Monaten (CI 4,51;9,49) sowie die RIT mit 7 Monaten (CI 4,31; 9,69).



**Abbildung 24: Überlebenskurve PFS nach Therapiegruppe.** Daten beziehen sich auf 183 vorhandene Fälle. Zu 24 Patient:innen konnten keine Daten ermittelt werden.

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
RT	79	73	6	7	4,51; 9,49
RCT	63	59	4	8	6,06; 9,94
RIT	17	17	0	7	4,31; 9,69
Extreme	24	22	2	11	5,48; 16,52
<b>Gesamt</b>	<b>183</b>	<b>171</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>6,53; 9,47</b>

**Tabelle 36: Überlebenszeitanalyse PFS nach Therapiegruppe.** PFS war für Extreme am längsten (11 Monate), danach folgten RCT (8 Monate) und RT sowie RIT (jeweils 7 Monate).

Insgesamt zeigt sich im Gruppenvergleich das längste OS für Behandlung mit Extreme oder RCT (13 Monate), das längste progressionsfreie Überleben für Extreme (11 Monate). Am kürzesten waren OS und PFS bei RIT (OS 8 Monate, PFS 7 Monate).

### 3.6.6 Einfluss von Patient:innen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika auf OS, PFS bei RMKHT

Zur Identifikation möglicher Einflussfaktoren auf das OS sowie PFS unserer Patient:innen mit RMKHT betrachteten wir relevante Einflussfaktoren mittels Kaplan-Meier Analyse. Für Charakteristika, bei denen proportional hazards gegeben waren, ergänzten wir das Log-Rank (Mantel Cox) Verfahren. Signifikante Parameter für OS sind in Tabelle 37 dargestellt. Alle weiteren analysierten Werte finden sich in

Anhang 1. Untergewichtige Patient:innen überlebten kürzer (7 Monate, CI 1,62; 12,38) als normalgewichtige Patient:innen (10 Monate, CI 6,13; 13,87), übergewichtige Patient:innen überlebten am längsten (15 Monate, CI 8,14; 21,86) ( $p=0,024$ ). Im Vergleich zu UICC Stadien Grad I-III (34 Monate, CI 20,54; 47,46) überlebten Patient:innen mit UICC Grad IV Stadium kürzer (10 Monate, CI 7,34; 12,66) ( $p=0,002$ ). Ein lokal begrenztes Tumorstadium führte zu einem OS von 36 Monaten (CI 24,26; 47,74), während Patient:innen mit Metastasen lediglich 8 Monate überlebten (CI 4,47; 11,53) ( $p=0,004$ ). Bei Anlage einer PEG-Sonde war das OS mit median 8 Monaten (CI 4,75; 11,25) deutlich verkürzt, als wenn keine PEG-Sonde benötigt wurde (23 Monate, CI 14,53; 31,47). Patient:innen, bei denen bei Erstdiagnose initial eine Operation durchgeführt wurde überlebten länger als Patient:innen, die bei Erstdiagnose inoperabel waren oder nicht-operiert wurden (13 Monate, CI 9,31; 16,69 zu 9 Monaten, CI 5,01; 12,99) ( $p=0,031$ ). OS war länger, wenn eine Salvage OP vor Bestrahlung durchgeführt wurde, als wenn diese nicht erfolgte (29 Monate, CI 12,48; 45,52 zu 9 Monaten, CI 7,06; 10,95) ( $p<0,001$ ). Ein hoher hsmGPS von 2 führte zu kürzerem OS (4 Monate, CI 2,06; 5,94) als ein niedriger hsmGPS Score von 0 (26 Monate, CI 0; 57,17) ( $0<0,001$ ). Hämoglobin-Spiegel  $<12$  g/dl verkürzten OS (8 Monate, CI 5,25; 10,75) im Vergleich zu Hämoglobin-Spiegels  $\geq 12$  g/dl (26 Monate, CI 14,26; 37,74). Erniedrigtes Albumin ging mit kürzerem OS einher (3 Monate, CI 0,74; 5,26), normales Albumin mit einem OS von 12 Monaten (CI 8,80; 15,20) ( $p<0,001$ ). EQD2<sub>10Gy</sub>  $<50$  Gy führte zu signifikant kürzerem OS (6 Monate, CI 3,91; 8,09) ( $p<0,001$ ).

OS		N	Verstorben	Zensiert	Median (-CI)	p-Wert
BMI	Untergewicht	17	16	1	7 (1,62; 12,38)	0,024*
	Normalgewicht	48	46	2	10 (6,13; 13,87)	
	Übergewicht	49	39	10	15 (8,14; 21,86)	
UICC zweistufig	Grad I-III	21	15	6	34 (20,54; 47,46)	0,002*
	Grad IV	104	93	11	10 (7,34; 12,66)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	13	9	4	36 (24,26; 47,74)	0,004*
	Lokal fortgeschritten	60	50	10	14 (11,16; 16,85)	
	Metastasiert	52	49	3	8 (4,47; 11,53)	

PEG-Anlage	Ja	60	58	2	8 (4,75; 11,25)	<0,001*
	Nein	76	60	16	23 (14,53; 31,47)	
Salvage OP	Ja	40	29	11	29 (12,48; 45,52)	<0,001*
	Nein	99	92	7	9 (7,06; 10,95)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	111	94	17	13 (9,31; 16,69)	0,031*
	Nein	30	29	1	9 (5,01; 12,99)	
hsmGPS	hsmGPS 0	20	13	7	26 (0;57,17)	<0,001*
	hsmGPS 1	43	40	3	10 (5,73; 14,27)	
	hsm GPS 2	11	11	0	4 (2,06; 5,94)	
Hämoglobin Prä- Intervention	<12 g/dl	71	65	6	8 (5,25; 10,75)	0,002*
	≥ 12 g/dl	23	18	5	26 (14,26; 37,74)	
Albumin Prä- Intervention	<35 g/L	12	12	0	3 (0,74; 5,26)	<0,001*
	35-50 g/L	59	51	8	12 (8,80; 15,20)	
EQD2 <sub>10Gy</sub> <sup>2</sup>	< 50 Gy	41	39	2	6 (3,91; 8,09)	0,001*
	≥ 50 Gy	89	74	15	15 (11,15; 18,85)	

**Tabelle 37: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das OS für alle radiotherapeutisch behandelten Patient:innen.** Pro Kategorie führten wir eine Kaplan-Meier Analyse durch. Wenn proportional hazards gegeben waren, führten wir zusätzlich das Log-Rank Verfahren zur Ermittlung des p-Wertes durch. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. N-Zahlen beziehen sich auf valide Werte. OS war verkürzt für niedrigen BMI, UICC Stadium IV, lokal fortgeschritten und metastasierte Tumoren, PEG-Anlage, wenn initial keine Operation erfolgt war, wenn keine Salvage OP erfolgte, bei hohem hsmGSP, Hämoglobin <12 g/dl, niedrigem Albumin und geringer Strahlendosis. <sup>2</sup>: Patient:innen mit stereotaktischer Bestrahlung wurden nicht mit betrachtet.

Für signifikante Werte, für die proportional hazards gegeben waren, führten wir eine univariate Cox Regression durch, die Ergebnisse sind unter Tabelle 38 angegeben. Alter war nicht signifikant mit OS assoziiert ( $p=0,643$ , HR 1,00, CI 0,99; 1,02). Untergewichtige Patient:innen haben ein etwa 2,13-faches Risiko früher zu versterben als übergewichtige Patient:innen. Pro Einheit höherem BMI sinkt das Risiko zu versterben um 5%, die Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant ( $p=0,052$ , HR 0,95, CI 0,91; 1,00). Das Risiko zu Versterben verringerte sich pro Anstieg g/dl Hämoglobin um 19% ( $p < 0,001$ , HR 0,81, CI 0,73; 0,90). Bei Männern und Frauen sank das Risiko zu versterben pro Anstieg g/L Albumin-Spiegel um 13% ( $p < 0,001$ , HR 0,87, CI 0,83; 0,92). Eine Erhöhung der CRP/Albumin Ratio erhöhte das Risiko zu versterben um das 1,73-fache ( $p < 0,001$ , HR 1,73, CI 1,30; 2,30). Für 25 Datenpunkte zum NLR Ratio zeigte sich keine signifikante Assoziation zu OS ( $p=0,159$ , HR 1,12, CI 0,96; 1,32). Eine höhere Strahlendosis verringerte pro Gy Anstieg signifikant das Risiko zu versterben um 2% für EQD2<sub>10Gy</sub> ( $p=0,027$ , HR 0,98, CI 0,97; 1,00).

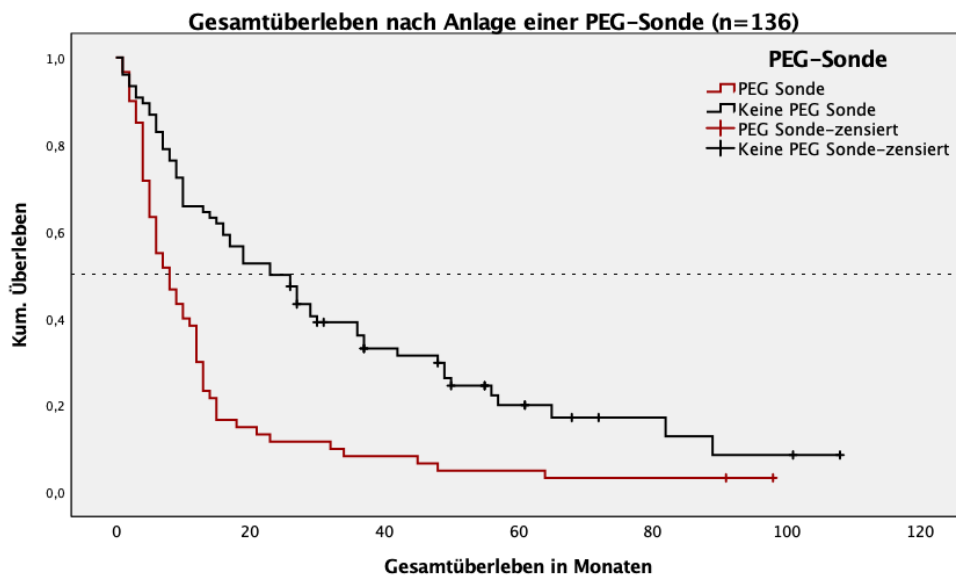
Zur Untersuchung auf Vorhandensein von Störgrößen, führten wir eine multivariate Cox Regression durch. Im unten aufgeführten Modell konnten wurden 59 Patient:innen mit 52 Events eingeschlossen werden, die Anzahl der Freiheitsgrade betrug 5. Auf Grund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, alle signifikanten Faktoren mit in die Analyse einzubeziehen, sodass wir uns nach Relevanz für folgende Faktoren entschieden: UICC

Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, Hämoglobin-Spiegel und CRP/Albumin Ratio. Weiterhin signifikant wirkte sich die Anlage einer PEG auf das OS bei Patient:innen mit RMKHT aus, der Effekt blieb in der multivariaten Analyse bestehen. Das Risiko zu Versterben war bei Patient:innen, die eine PEG erhielten insgesamt 3,36-fach erhöht ( $p=0,001$ , HR 3,36, CI 1,62; 6,96) im Vergleich zu denen, die keine benötigten. Höherer Hämoglobin-Spiegel war unabhängig mit besserem OS assoziiert ( $p=0,015$ , HR 0,82, CI 0,70; 0,96). Abbildung 25 und Abbildung 26 stellen die Unterschiede grafisch nach Kaplan-Meier dar.

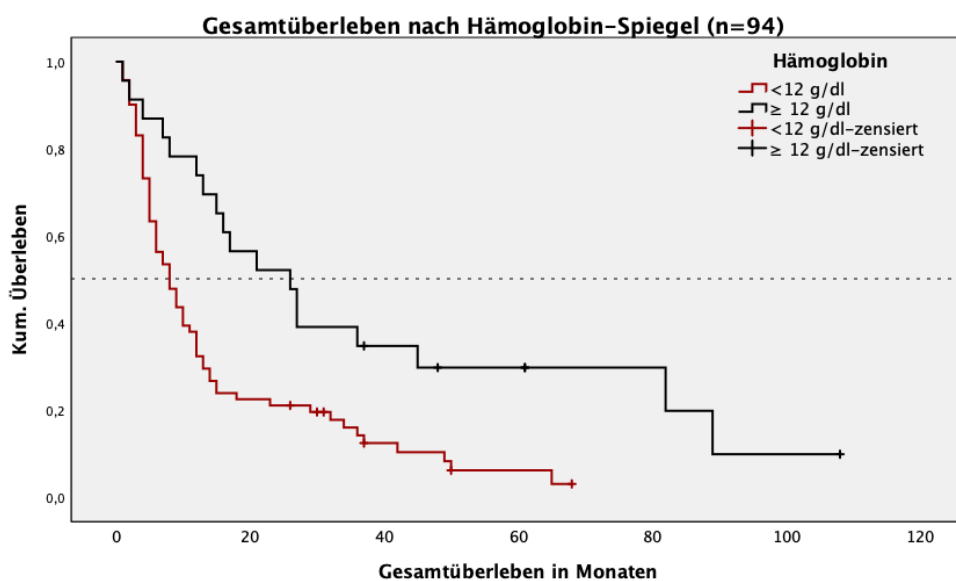
OS		N	Death	UV			MV		
				HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Alter		141	123	1,00	0,99; 1,02	0,643			
BMI	Untergewicht	17	16	2,13	1,18; 3,83	0,012*			
	Normalgewicht	48	46	1,43	0,93; 2,2	0,099			
	Übergewicht	49	39	1					
	Änderung vor. Schritt	114	101			0,037*			
	Kont. Per Einheit	114	101	0,95	0,91; 1,00	0,052			
UICC	Grad I-III	21	15	1			1		
	Grad IV	104	93	2,30	1,32; 4,01	0,003*	1,14	0,46;2,85	0,782
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	13	9	1					
	Lokal fortgeschritten	60	50	1,92	0,94; 3,91	0,074			
	Metastasiert	52	49	2,88	1,41; 5,91	0,004*			
	Änderung vor. Schritt	125	108			0,004*			
PEG-Anlage	Ja	60	58	2,33	1,60; 3,37	<0,001*	3,36	1,62; 6,96	0,001*
	Nein	76	60	1			1		
OP bei Erstdiagnose	Ja	111	94	0,64	0,42; 0,97	0,037*			
	Nein	30	29	1					
Salvage OP	Ja	40	29	0,40	0,26; 0,62	<0,001*	0,99	0,47; 2,10	0,986
	Nein	99	92	1			1		
hsmGPS	hsmGPS 0	20	13	1					
	hsmGPS 1	43	40	2,38	1,27; 4,48	0,007*			
	hsmGPS 2	11	11	7,38	3,14; 17,33	<0,001*			
	Änderung vor. Schritt	74	64			<0,001*			
Hämoglobin Prä- Intervention	<12 g/dl	71	65	2,32	1,33; 4,04	0,003*			
	≥ 12 g/dl	23	18	1					
	Kont. Per g/dl	94	83	0,81	0,73; 0,90	<0,001*	0,82	0,70; 0,96	0,015*
Albumin Prä- Intervention	<35 g/L	12	12	3,77	1,93; 7,40	<0,001*			
	35-50 g/L Kont.	59	51	1					
	Per g/L	71	63	0,87	0,83; 0,92	<0,001*			
CRP/Albumin Ratio	Kont.Per (mg/L)/(g/L)	68	60	1,73	1,30; 2,30	<0,001*	1,03	0,67; 1,58	0,894
NLR Ratio	Kont. Per (1/μl)/(1/μl)	25	21	1,12	0,96; 1,32	0,159			

EQD2 <sub>10Gy</sub> <sup>1</sup>	< 50 Gy	41	39	1,86	1,26; 2,74	0,002*			
	≥ 50 Gy	89	74	1					
	Kont. Per Gy	130	113	0,98	0,97; 1,00	0,027*			

**Tabelle 38: Univariate und multivariate Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das OS.** Vor Anwendung des univariaten und multivariaten Modells erfolgte die Analyse nach Kaplan-Meier (Tabelle 37) und Überprüfung der Gegebenheit von proportional hazards. Auf Grund der geringen n-Zahl konnten nicht alle signifikanten Ergebnisse in ein multivariates Modell eingeschlossen werden. Es erfolgte die Auswahl nach Relevanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit. In das multivariate Modell (n=59, Events=52) eingeschlossen wurden UICC Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, Hämoglobin-Spiegel und CRP/Albumin Ratio. Die Anlage einer PEG-Sonde sowie niedrige Hämoglobin-Spiegel sind mit einem signifikant schlechterem Überleben assoziiert. Signifikante Werte sind mit \* gekennzeichnet. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval. UV: Univariat, MV: Multivariat. †: Ausschluss Patient:innen, die eine stereotaktische Bestrahlung erhielten.



**Abbildung 25: Überlebenskurve OS nach Anlage einer PEG-Sonde.** Daten beziehen sich auf 136 vorhandene Fälle, die Darstellung erfolgte nach Kaplan-Meier Methode. Patient:innen, die keine PEG angelegt bekamen, überlebten signifikant länger als Patient:innen, die mit einer PEG versorgt werden mussten.



**Abbildung 26: OS nach Hämoglobin-Spiegel.** Daten beziehen sich auf 94 vorhandene Fälle, die Darstellung erfolgte nach Kaplan-Meier Methode. Das OS war signifikant besser, wenn der Hämoglobin-Spiegel über 12 g/dl lag.

Als nächsten Endpunkt betrachten wir das PFS. Signifikante Parameter sind in Tabelle 39 dargestellt, alle weiteren in

Anhang 2. PFS war für UICC Grad IV deutlich kürzer (6 Monate, CI 4,90; 7,10) als für UICC Grad I-III (20 Monate, CI 11,61; 28,39). Bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumor war das PFS signifikant kürzer (8 Monate, CI 6,20; 9,80 und 5 Monate (CI 3,74; 6,26) als bei Patient:innen mit lokal begrenztem Tumor (16 Monate, CI 8,67; 23,33). Patient:innen mit einer PEG-Sonde haben ein kürzeres PFS (6 Monate, CI 4,28; 7,71) als Patient:innen ohne PEG-Sonde (9 Monate, CI 7,35; 10,65). Ein bei initialer Diagnose des Tumors operierter Tumor bleibt länger progressionsfrei (8 Monate, CI 6,28; 9,72) als ein bei initialer Diagnose inoperabler oder nicht-operierter Tumor (6 Monate, CI 4,09; 7,91). Längeres PFS war mit Salvage OP im Vergleich zu keiner OP assoziiert (11 Monate, CI 6,47; 15,53 zu 6 Monate, CI 4,69; 7,31) ( $p < 0,001$ ). Ein hsmGPS Score von 2 führt zu schlechterem PFS (4 Monate, CI 2,84; 5,16) als ein hsmGPS Score von 0 (10 Monate, CI 6,32; 13,68). Eine applizierte Strahlendosis von über 50 Gy geht mit besserem PFS einher (EQD2<sub>10Gy</sub> 9 Monate, CI 7,37; 10,63) als Strahlendosen von unter 50 Gy (EQD2<sub>10Gy</sub> 4 Monate, CI 2,55; 5,46). Signifikant kürzer ist das PFS bei Hämoglobin  $< 12$  g/dl (5 Monate, CI 3,83; 6,17) im Vergleich zu Hämoglobin  $\geq 12$  g/dl (10 Monate, CI 6,08; 13,92). Niedrige Albumin-Spiegel gehen mit kürzerem PFS einher (3 Monate, CI 1,59; 4,41) als normale Albumin-Spiegel (7 Monate, CI 5,59; 8,41). Weitere Angaben sind Tabelle 39 zu entnehmen.

Progressions-Freies Überleben		N	Progress	Zensiert	Median (CI)	p-Wert
UICC zweistufig	Grad I-III	23	19	4	20 (11,61; 28,39)	$< 0,001^*$
	Grad IV	115	110	5	6 (4,90; 7,10)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	2	16 (8,67; 23,33)	0,001*
	Lokal fortgeschritten	64	58	6	8 (6,20; 9,80)	
	Metastasiert	60	59	1	5 (3,74; 6,26)	
PEG-Anlage	Ja	67	66	1	6 (4,28; 7,71)	0,001*
	Nein	86	77	9	9 (7,35; 10,65)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	124	114	10	8 (6,28; 9,72)	0,004*
	Nein	35	35	0	6 (4,09; 7,91)	
Salvage OP	Ja	42	34	8	11 (6,47; 15,53)	$< 0,001^*$
	Nein	114	112	2	6 (4,69; 7,31)	
hsmGPS	hsmGPS 0	22	19	3	10 (6,32; 13,68)	0,001*
	hsmGPS 1	47	45	2	6 (4,08; 7,92)	
	hsm GPS 2	11	11	0	4 (2,84; 5,16)	
Hämoglobin Prä-Intervention	$< 12$ g/dl	80	76	4	5 (3,83; 6,17)	0,023*
	$\geq 12$ g/dl	25	23	2	10 (6,08; 13,92)	

Albumin	<35g/L	13	13	0	3 (1,59; 4,41)	<0,001*
Prä- Intervention	35-50g/L	63	60	3	7 (5,59; 8,41)	
EQD2 <sub>10Gy</sub> <sup>2</sup>	< 50 Gy	48	47	1	4 (2,55; 5,46)	0,002*
	≥ 50 Gy	100	91	9	9 (7,37; 10,63)	

**Tabelle 39: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Patient:innen-, Tumor-, sowie Behandlungscharakteristika auf das progressionsfreie Überleben für alle radiotherapeutisch behandelten Patient:innen.** Pro Kategorie führten wir eine Kaplan-Meier Analyse mit Log-Rank Verfahren durch. N-Zahlen beziehen sich auf valide Werte. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. Das PFS der Gesamtkohorte war signifikant schlechter für folgende Charakteristika: UICC Grad IV, fortgeschrittene oder metastasierte Risikogruppe, Patient:innen mit PEG-Sonde, die bei initialer Diagnose nicht operiert wurden, die keine Salvage OP erhielten, mit hohem hsmGPS Score, erniedrigte Hämoglobin-Spiegel, erniedrigtem Albumin-Spiegel sowie einer applizierten Strahlendosis (EQD2<sub>10Gy</sub> und EQD2<sub>3Gy</sub>) von unter 50 Gy.

Die univariate Cox Analyse metrischer Parameter ergab bezüglich des PFS der Gesamtkohorte Folgendes: Pro Einheit g/dl höheren Hämoglobins verringerte sich bei Männern das Risiko für einen Progress der Erkrankung um 12% ( $p=0,017$ , HR 0,88, CI 0,79; 0,98). Höhere CRP/Albumin Ratio erhöhte pro Schritt das Risiko für einen früheren Progress um das 1,52-fache ( $p=0,001$ , HR 1,52, CI 1,17; 1,96). Bei Vorliegen von 29 Datenpunkten war NLR Ratio nicht signifikant mit PFS assoziiert ( $p=0,261$ , HR 1,09, CI 0,94; 1,28). Pro Einheit Gy applizierter Strahlendosis in der aktuellen Therapie verringerte sich das Risiko für einen Progress um 1% ohne Signifikanz (EQD2<sub>10Gy</sub> HR 0,99, CI 0,97; 1,00). Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das PFS (HR 0,99, CI 0,98; 1,01).

Für das unten dargestellt multivariate Modell wurden 61 Patient:innen mit 59 Events eingeschlossen, die Anzahl der Freiheitsgrade betrug 5. Auf Grund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, alle signifikanten Faktoren mit in die Analyse einzubeziehen, sodass wir uns nach Signifikanz, Relevanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit für folgende Faktoren entschieden: UICC Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, Hämoglobin-Spiegel und CRP/Albumin Ratio. Signifikante Werte der univariaten Analyse blieben in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

PFS		N	Death	UV			MV		
				HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Alter		159	149	0,99	0,98; 1,01	0,257			
UICC	Grad I-III	23	19	1			1		
	Grad IV	115	110	2,64	1,59; 4,40	<0,001*	1,35	0,59; 3,11	0,474
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	1					
	Lokal fortgeschritten	64	58	1,80	0,96; 3,36	0,067			
	Metastasiert	60	59	2,73	1,46; 5,12	0,002*			
	Änderung vor. Schritt	138	129			0,002*			
PEG-Anlage	Ja	67	66	1,71	1,22; 2,39	0,002*	1,55	0,85; 2,83	0,151
	Nein	86	77	1			1		



OP bei Erstdiagnose	Ja	124	114	0,58	0,40; 0,85	0,006*			
	Nein	35	35	1					
Salvage OP	Ja	42	34	0,44	0,30; 0,66	<0,001*	0,80	0,40; 1,63	0,547
	Nein	114	112	1			1		
hsmGPS	hsmGPS 0	22	19	1					
	hsmGPS 1	47	45	1,77	1,02; 3,07	0,042*			
	hsmGPS 2	11	11	4,00	1,83; 8,74	0,001*			
	Änderung vor. Schritt	80	75			0,003*			
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	80	76	1,70	1,05; 2,74	0,031*			
	≥ 12 g/dl	25	23	1					
	Kont. Per g/dl	105	99	0,88	0,80; 0,96	0,005*	0,87	0,75; 1,01	0,067
Albumin Prä- Intervention	<35g/L	13	13	2,90	1,55; 5,44	0,001*			
	35-50g/L	63	60	1					
	Kont. Per g/L	76	73	0,9	0,86; 0,95	<0,001*			
CRP/Albumin Ratio	Kont. Per (mg/L/g/L)	73	70	1,52	1,17; 1,96	0,001*	1,03	0,70; 1,50	0,890
NLR Ratio	Kont. Per (1/μl)/(1/μl)	29	27	1,09	0,94; 1,28	0,261			
EQD2 <sub>10Gy</sub> <sup>1</sup>	< 50 Gy	48	47	1,71	1,20; 2,43	0,003*			
	≥ 50 Gy	100	91	1					
	Kont. Per Gy	148	138	0,99	0,97; 1,00	0,087			

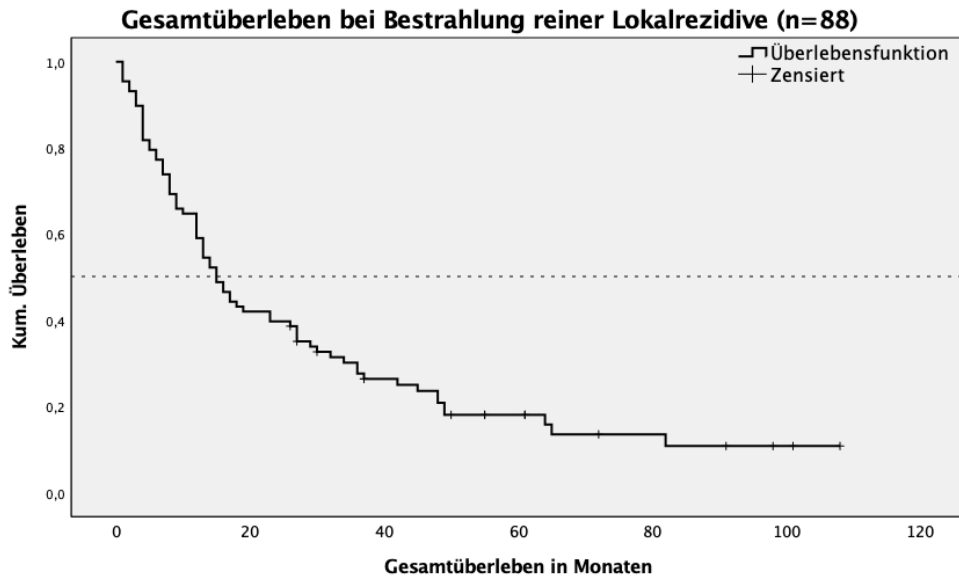
**Tabelle 40: Univariate und multivariate Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das progressionsfreie Überleben.** Vor Anwendung des univariaten und multivariaten Modells erfolgte die Analyse nach Kaplan-Meier (Tabelle 39) und Überprüfung der Gegebenheit von proportional hazards. Auf Grund der geringen n-Zahl konnten nicht alle signifikanten Ergebnisse in ein multivariates Modell eingeschlossen werden. Es erfolgte die Auswahl nach Relevanz und sowie größtmöglicher Einschlussmöglichkeit. In das multivariate Modell (n=61, Events=59) eingeschlossen wurden UICC Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, Hämoglobin-Spiegel und CRP/Albumin Ratio. Signifikante Werte der univariaten Analyse blieben in der multivariaten Analyse nicht bestehen. Signifikante Werte sind mit \* gekennzeichnet. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, UV: Univariat, MV: Multivariat. <sup>1</sup>: Ausschluss Patient:innen, die eine stereotaktische Bestrahlung erhielten.

### 3.7 Outcome von Patient:innen mit LR-KHT

Die größte Untergruppe in unserer Gesamtkohorte bestand aus Patient:innen, die bei einem reinen Lokalrezidiv (ohne Fernmetastasierung) eine Bestrahlung der lokalen Tumorregion erhielten. Zur dieser Gruppe LR-KHT gehörten 112 Patient:innen mit Lokalrezidiv ohne Hinweis auf Fernmetastasierung, die lokal mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT bestrahlt wurden. Ein:e Patient:in mit stereotaktischer Bestrahlung wurde ausgeschlossen.

#### 3.7.1 Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei LR-KHT

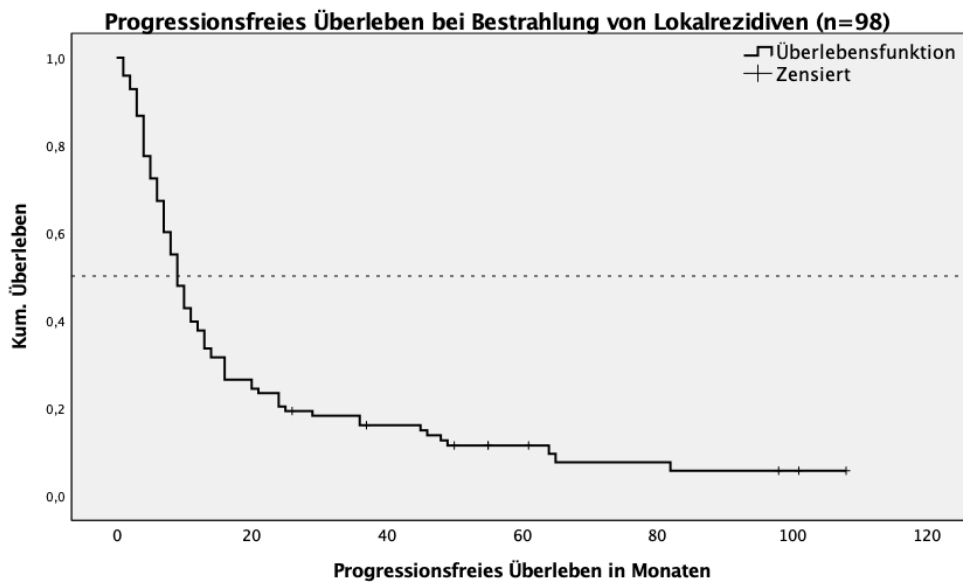
Das OS beträgt für diese Gruppe median 15 Monate. Damit lebten Patient:innen mit LR-KHT im Vergleich zur Gesamtkohorte im median 3 Monate länger. Das progressionsfreie Überleben beträgt 9 Monate, also 2 Monate länger als das der Gesamtkohorte.



**Abbildung 27: Überlebenskurve OS Patient:innen mit LR-KHT.** Valide n=88, Auswertung nach Kaplan-Meier. Das mediane OS für Bestrahlung reiner Lokalrezidive beträgt 15 Monate.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
LR-KHT	88	73	15	15	11,47; 18,54

**Tabelle 41: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit LR-KHT.** Von insgesamt 112 Patient:innen lagen für n=88 valide n für das OS vor. Das mediane Überleben beträgt 15 Monate (CI 11,47; 18,54).



**Abbildung 28: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit LR-KHT.** Valide n=98, Auswertung nach Kaplan-Meier. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Progresses beträgt 9 Monate.

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
LR-KHT	98	89	9	9	7,38; 10,62

**Tabelle 42: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit LR-KHT.** Valide n=98. Das progressionsfreie Überleben beträgt 9 Monate (CI 7,38; 10,62).

### 3.7.2 Gruppenvergleich RT, RCT und RIT bei LR-KHT

Die Gruppen RT, RCT und RIT zeigten sich in der Chi-2 sowie Analyse nach Fisher Exakt ausgeglichen hinsichtlich der Kategorien Geschlecht, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, klinischer Risikogruppe sowie ECOG PS. RT-Patient:innen waren signifikant häufiger im UICC Stadium I im Vergleich zur RCT und RIT ( $p=0,016$ ). Patient:innen mit RCT waren signifikant jünger (RCT/RT:  $p<0,001$ ; RCT/RIT:  $p=0,008$ ) als Patient:innen mit RT oder RIT. RT-Patient:innen erhielten signifikant häufiger eine Bestrahlung mit 3D-CRT, RIT-Patient:innen signifikant häufiger mit VMAT ( $p=0,001$ ). RIT-Patient:innen wurden signifikant seltener mit operiert als RT und RCT Patient:innen ( $p=0,007$ ).

		RT	RCT	RIT	p-Wert
		n (%) oder Med (IQR)	n (%) oder Med (IQR)	n (%) oder Med (IQR)	
<b>Geschlecht</b>	Männlich	32 (69,6)	32 (68,1)	17 (89,5)	0,184 <sup>a</sup>
	Weiblich	14 (30,4)	15 (31,9)	2 (10,5)	
<b>Alter</b>		67 (15)	59 (14)* <sup>2</sup>	66 (17)	$p<0,001$ <sup>c2*</sup>
<b>BMI</b>	Untergewicht	4 (13,3)	3 (7,1)	3 (16,7)	0,520 <sup>b</sup>
	Normalgewicht	12 (40,0)	19 (45,2)	10 (55,6)	
	Übergewicht	14 (46,7)	20 (47,6)	5 (27,8)	
<b>Tabakkonsum</b>	ja	13 (35,1)	11 (28,9)	6 (35,3)	0,821 <sup>a</sup>
	nein	24 (64,9)	27 (71,1)	11 (64,7)	
<b>Alkoholkonsum</b>	C2-Abusus	5 (14,3)	6 (16,7)	4 (23,5)	0,855 <sup>b</sup>
	Gelegentlich	13 (37,1)	13 (36,1)	4 (23,5)	
	Kein	17 (48,6)	17 (47,2)	9 (52,9)	
<b>UICC Stadium</b>	Grad I	8 (22,9)*	2 (5,0)	0 (0,0)	0,016 <sup>b*</sup>
	Grad II	2 (5,7)	6 (15,0)	0 (0,0)	
	Grad III	5 (14,3)	2 (5,0)	4 (25,0)	
	Grad IV	20 (57,1)	30 (75,0)	12 (75,0)	
<b>Klinische Risikogruppe</b>	Lokal begrenzt	10 (28,6)	8 (20,0)	0 (0,0)	0,041 <sup>b1</sup>
	Lokal fortgeschritten	25 (71,4)	32 (80,0)	16 (100,0)	
<b>ECOG</b>	ECOG PS 0	17 (60,7)	22 (71,0)	6 (42,9)	0,103 <sup>a</sup>
	ECOG PS 1	7 (25,0)	6 (19,4)	6 (42,9)	
	ECOG PS 2	4 (14,3)	2 (6,5)	0 (0,0)	
	ECOG PS 3	0 (0,0)	1 (3,2)	2 (14,3)	
<b>Technik</b>	IMRT	9 (19,6)	17 (37,0)	4 (22,2)	0,001 <sup>b*</sup>
	VMAT	7 (15,2)	14 (30,4)	10 (55,6)*	
	3D-CRT	30 (65,2)*	15 (32,6)	4 (22,2)	
<b>Salvage OP</b>	Ja	21 (46,7)	18 (38,3)	1 (5,3)*	0,007 <sup>a*</sup>
	Nein	24 (53,3)	29 (61,7)	18 (94,7)*	

**Tabelle 43: Gruppenvergleich RT, RCT und RIT bei Patient:innen mit LR-KHT.** Patient:innen der Gruppe RCT waren signifikant jünger als Patient:innen der Gruppe RT und RIT, bei jeweils geringer Effektstärke nach Cohen. Zudem befanden sich Patient:innen mit RT signifikant häufiger im UICC Stadium I im Vergleich zu RCT und RIT.

Patient:innen mit RT wurden signifikant häufiger mit 3D-CRT Technik bestrahlt, Patient:innen mit RIT häufiger mit VMAT Technik. RIT erhielten signifikant seltener eine Salvage OP als RT und RCT Patient:innen. Für kategoriale Variablen erfolgte eine Auswertung nach Chi-2 oder Fisher Exakt, für nicht-kategoriale Variablen mittels Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben. Es erfolgte eine post-hoc Analyse mittels Bonferroni bzw. Dunn-Bonferroni. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) wurden mit \* gekennzeichnet. <sup>a</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher; <sup>c</sup>: Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben. <sup>1</sup>: Primär signifikant, nach Bonferroni-Korrektur und Post-Hoc Analyse kein signifikantes Ergebnis. 2: RCT/RT:  $p < 0,001$ , z-Wert 3,69, r-Wert 0,38, entsprechend einer geringen Effektstärke nach Cohen. RCT/RIT:  $p = 0,008$ , z-Wert -2,66, r-Wert -0,33, entsprechend einer geringen Effektstärke nach Cohen.

### 3.7.3 Einfluss von RT, RCT und RIT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT

Bei 110 (98,2%) aller Patient:innen LR-KHT traten Nebenwirkungen auf. Nur 2 Patient:innen gaben keine Nebenwirkungen an. Wir betrachten das Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Therapiegruppen RT, RCT, RIT. Eine ausführliche Übersicht aller Auswertungen entnehmen Sie Tabelle 44. Nebenwirkungen mit mindestens 20 validen n-Werten sind dargestellt. Blutungen traten bei keine:r/m Patient:in mit LR-KHT der Gruppe RCT ( $n=0$ ), in der Gruppe RT traten 7 Fälle auf (28,0%), in der Gruppe RIT 2 Fälle (33,3%) ( $p=0,002$ ;  $n=60$ ). Für alle weiteren Nebenwirkungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen RT, RCT und RIT.

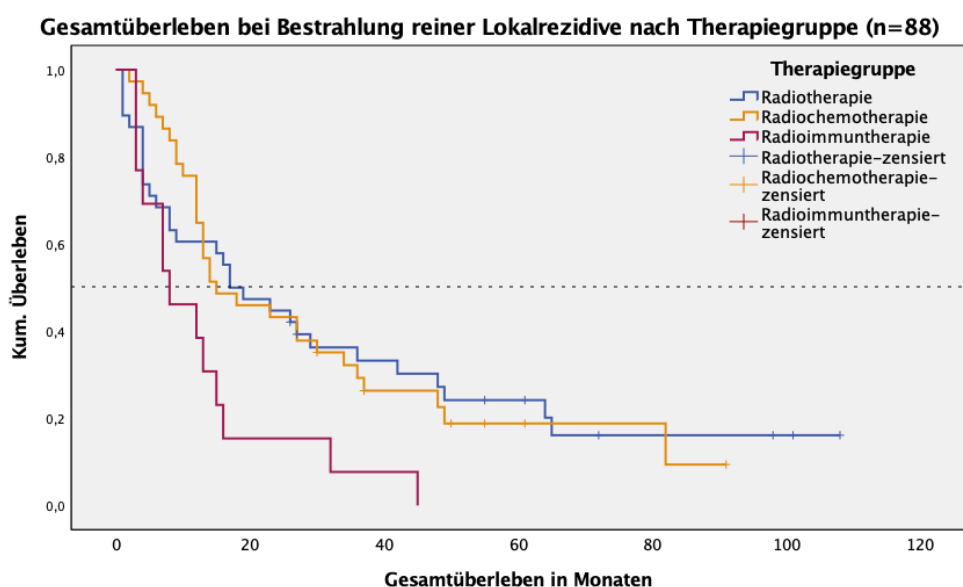
		RT	RCT	RIT	
Nebenwirkung (n)		n (%)	n (%)	n (%)	p-Wert
<b>Mukositis (93)</b>	Nein	14 (43,8)	12 (26,7)	4 (25,0)	0,227 <sup>a</sup>
	Ja	18 (56,3)	33 (73,3)	12 (75,0)	
<b>Mukositis (63)</b>	CTCAE I-II	15 (83,3)	26 (78,8)	8 (66,7)	0,605 <sup>b</sup>
	CTCAE $\geq$ III	3 (16,7)	7 (21,2)	4 (33,3)	
<b>Dermatitis (95)</b>	Nein	11 (31,4)	11 (25,0)	7 (43,8)	0,364 <sup>b</sup>
	Ja	24 (68,6)	33 (75,0)	9 (56,3)	
<b>Dermatitis (66)</b>	CTCAE I-II	21 (87,5)	31 (93,9)	6 (66,7)	0,096 <sup>b</sup>
	CTCAE $\geq$ III	3 (12,5)	2 (6,1)	3 (33,3)	
<b>Dysphagie (92)</b>	Nein	9 (26,5)	11 (25,0)	0 (0,0)	0,087 <sup>b</sup>
	Ja	25 (73,5)	33 (75,0)	14 (100,0)	
<b>Dysphagie (72)</b>	CTCAE I-II	18 (72,0)	20 (60,6)	9 (64,3)	0,650 <sup>b</sup>
	CTCAE $\geq$ III	7 (28,0)	13 (39,4)	5 (35,7)	
<b>Xerostomie (84)</b>	Nein	15 (51,7)	15 (36,6)	4 (28,6)	0,272 <sup>a</sup>
	Ja	14 (48,3)	26 (63,4)	19 (71,4)	
<b>Xerostomie (50)</b>	CTCAE I-II	10 (71,4)	24 (92,3)	9 (90,0)	0,229 <sup>b</sup>
	CTCAE $\geq$ III	4 (28,6)	2 (7,7)	1 (10,0)	
<b>Lymphödem (62)</b>	Nein	13 (65,0)	16 (47,1)	4 (50,0)	0,453 <sup>b</sup>
	Ja	7 (35,5)	18 (52,9)	4 (50,0)	
<b>Lymphödem (29)</b>	CTCAE I-II	7 (100,0)	14 (77,8)	4 (100,0)	0,306 <sup>b</sup>
	CTCAE $\geq$ III	0 (0,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	
<b>Übelkeit (76)</b>	Nein	18 (85,7)	29 (74,4)	14 (87,5)	0,550 <sup>b</sup>
	Ja	3 (14,3)	10 (25,6)	2 (12,5)	

<b>Konjunktivitis (56)</b>	Nein	19 (90,5)	28 (96,6)	6 (100,0)	0,692 <sup>b</sup>
	Ja	2 (9,5)	1 (3,4)	0 (0,0)	
<b>Obstipation (77)</b>	Nein	18 (85,7)	37 (94,9)	15 (88,2)	0,500 <sup>b</sup>
	Ja	3 (14,3)	2 (5,1)	2 (11,8)	
<b>Fibrose (47)</b>	Nein	11 (68,8)	11 (47,8)	4 (50,0)	0,427 <sup>b</sup>
	Ja	5 (31,3)	12 (52,2)	4 (50,0)	
<b>Geschmacksstörung (66)</b>	Nein	9 (39,1)	12 (36,4)	4 (40,0)	1,000 <sup>b</sup>
	Ja	14 (60,9)	21 (63,6)	6 (60,0)	
<b>Hörminderung (48)</b>	Nein	13 (76,5)	20 (87,0)	8 (100,0)	0,310 <sup>b</sup>
	Ja	4 (23,5)	3 (13,0)	0 (0,0)	
<b>Nervenschädigung (49)</b>	Nein	14 (82,4)	20 (83,3)	6 (75,0)	0,887 <sup>b</sup>
	Ja	3 (17,6)	4 (16,7)	2 (25,0)	
<b>Zahnschädigung (48)</b>	Nein	17 (100,0)	19 (82,6)	5 (62,5)	0,030 <sup>b1</sup>
	Ja	0 (0,0)	4 (17,4)	3 (37,5)	
<b>Müdigkeit (55)</b>	Nein	13 (56,5)	22 (81,5)	3 (60,0)	0,123 <sup>b</sup>
	Ja	10 (43,5)	5 (18,5)	2 (40,0)	
<b>Blutungen (60)</b>	Nein	18 (72,0)	29 (100,0)	4 (66,7)	0,002 <sup>b *</sup>
	Ja	7 (28,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	

**Tabelle 44: Auftreten von Nebenwirkungen bei Therapie von LR-KHT mit RT, RCT und RIT.** Nebenwirkungen mit einer Mindestanzahl valider n=20 werden dargestellt. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. In der RCT Gruppe traten signifikant weniger Blutungen auf als in den Vergleichsgruppen RT und RIT. <sup>a</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher. <sup>1</sup>: Primär signifikant, nach Bonferroni-Korrektur und Post-Hoc Analyse kein signifikantes Ergebnis.

### 3.7.4 Einfluss von RT, RCT und RIT auf OS, PFS bei LR-KHT

Mit median 8 Monaten (CI 0,95; 15,05) ist das OS in der Gruppe RIT schlechter als bei den beiden anderen Gruppen RT (17 Monate; 6,43; 27,57) und RCT (15 Monate; 3,08; 26,92).

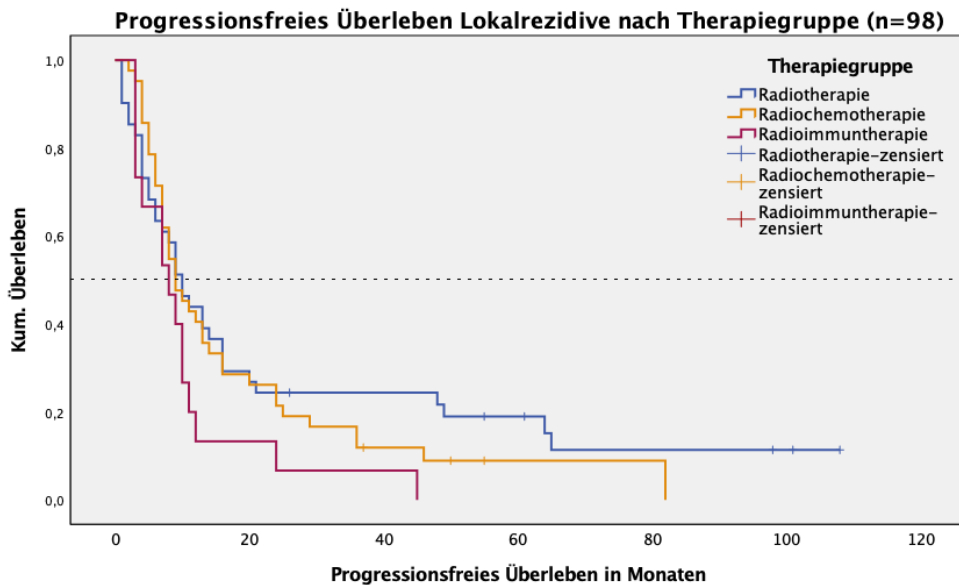


**Abbildung 29: Überlebenskurve OS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe.** Valide n=88, Analyse nach Kaplan-Meier. Überlebenslinien für RT und RCT verlaufen größtenteils parallel, während sich für die Kurve der RIT eine deutlich kürzeres OS zeigt.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
RT	38	30	8	17	6,43; 27,57
RCT	37	30	7	15	3,08; 26,92
RIT	13	13	0	8	0,95; 15,05
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>73</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>11,47; 18,54</b>

**Tabelle 45: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe.** Mit median 8 Monaten OS schneidet die Gruppe RIT schlechter ab als die Gruppen RT (17 Monate) sowie RCT (15 Monate).

Auch in der Überlebenszeitanalyse für PFS nach Therapiegruppe lässt sich ein Trend erkennen. Mit 10 Monaten (CI 6,87, 13,13) PFS schneidet die RT am besten ab. Darauf folgt die RCT mit 9 Monaten (CI 5,83;12,17), danach die RIT mit 8 Monaten (CI 3,27; 12,73).



**Abbildung 30: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe.** Valide n=98, Analyse nach Kaplan-Meier. Es lässt sich ein gewisser Trend erkennen, in dem Patient:innen mit RIT etwas schlechter abschneiden als Patient:innen mit RCT sowie RT.

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
RT	41	35	6	10	6,87; 13,13
RCT	42	39	3	9	5,83; 12,17
RIT	15	15	0	8	3,27; 12,73
<b>Gesamt</b>	<b>98</b>	<b>89</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>7,38; 10,62</b>

**Tabelle 46: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe.** Das mediane Überleben ist in der RT-Gruppe mit 10 Monaten am längsten, darauf folgt die Gruppe RCT mit 9 Monaten und die Gruppe RIT mit 8 Monaten.

### 3.7.5 Einfluss von Patient:innen-, Tumor- und Behandlungscharakteristika auf OS, PFS bei LR-KHT

Für Patient:innen-, Tumor- sowie Behandlungscharakteristika führten wir eine Kaplan-Meier Analyse durch. Für Werte, für die proportional hazards erfüllt waren, ergänzten wir den Log-Rank (Mantel-Cox) Test. Für diese Werte sind in Tabelle 47 jeweils p-Werte mit angegeben. Alle weiteren Werte finden sich im Anhang 3. Wenn ein UICC Grad IV Stadium vorlag, war das OS deutlich verkürzt (13 Monate, CI 9,18; 16,82) im Vergleich zum UICC Grad I-III (34 Monate, CI 20,54; 47,46) ( $p=0,020$ ). Patient:innen mit PEG überlebten kürzer (12 Monate, CI 8,88; 15,12) als Patient:innen ohne PEG (30 Monate, CI 21,32; 38,68) ( $p<0,001$ ). Wurden Patient:innen bei Erstdiagnose operiert, war das OS länger (16 Monate, CI 8,61; 23,40) als wenn keine Operation durchgeführt wurde (7 Monate, CI 1,00; 13,00) ( $p=0,007$ ). Bei Salvage OP war OS länger, als wenn keine Salvage OP erfolgte (29 Monate, CI 8,64; 49,36 zu 12 Monaten, CI 8,37; 15,63) ( $p=0,001$ ). Re-RT Patient:innen nach Vorbestrahlung im Tumorgebiet überlebten kürzer (12 Monate, CI 7,98; 16,02) als Erst-RT (23 Monate, CI 9,81; 36,19) ( $p=0,001$ ). Gleiches galt für Vorbestrahlung insgesamt (12 Monate, CI 7,92; 16,08) im Vergleich zur Erst-RT insgesamt (18 Monate, CI 4,97; 31,03) ( $p=0,002$ ). Hoher hsmGPS Score von 2 verkürzte OS (3 Monate, CI 0; 6,20) im Vergleich zu niedrigem hsmGPS Score von 0 (26 Monate, CI 2,90; 49,10) ( $p=0,012$ ). Niedriges Hämoglobin  $<12$  g/dl verschlechterte OS (12 Monate, CI 8,01; 15,92) zu  $\geq 12$  g/dl (27 Monate, CI 13,74; 40,26) ( $p=0,010$ ). Eine EQD2<sub>10Gy</sub> unter 50 Gy verschlechterte OS (6 Monate, CI 3,16; 8,84) im Vergleich zu einer Dosis  $\geq 50$  Gy (17 Monate, CI 8,98; 25,02) ( $p=0,013$ ).

OS		N	Verstorben	Zensiert	Median (CI)	p-Wert
UICC zweistufig	Grad I-III	21	15	6	34 (20,54; 47,46)	0,020*
	Grad IV	51	43	8	13 (9,18; 16,82)	
PEG-Anlage	Ja	42	40	2	12 (8,88; 15,12)	<0,001*
	Nein	44	31	13	30 (21,32; 38,68)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	82	67	15	16 (8,61; 23,40)	0,007*
	Nein	6	6	0	7 (1,00; 13,00)	
Salvage OP	Ja	33	24	9	29 (8,64; 49,36)	0,001*
	Nein	55	49	6	12 (8,37; 15,63)	
Vorbestrahlung Tumor	Ja	33	33	0	12 (7,98; 16,02)	0,001*
	Nein	55	40	15	23 (9,81; 36,19)	
Vorbestrahlung gesamt	Ja	34	34	0	12 (7,92; 16,08)	0,002*
	Nein	54	39	15	18 (4,97; 31,03)	
hsmGPS	hsmGPS 0	17	12	5	26 (2,90; 49,10)	0,012*
	hsmGPS 1	29	27	2	12 (8,06; 15,94)	
	hsm GPS 2	3	3	0	3 (0; 6,20)	

Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	45	41	4	12 (8,01; 15,92)	0,010*
	≥12 g/dl	17	13	4	27 (13,74; 40,26)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	19	18	1	6 (3,16; 8,84)	0,013*
	≥ 50 Gy	67	53	14	17 (8,98; 25,02)	

**Tabelle 47: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das OS für Patient:innen mit LR-KHT.** Pro Kategorie führten wir eine Kaplan-Meier Analyse durch. Wir Parameter, bei denen die proportional hazards gegeben waren, ergänzten wir das Log-Rank Verfahren. Zahlen beziehen sich auf valide Werte. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. Ein signifikant schlechteres OS hatten für Patient:innen UICC Grad IV Tumor, mit PEG Anlage, ohne OP bei Erstdiagnose, ohne Salvage OP, mit Vorbestrahlung, mit hohem hsmGPS, Hämoglobin <12 g/dl sowie mit geringer Strahlendosis in der aktuellen Therapie.

Für signifikante Werte, für die proportional hazards gegeben waren, führten wir eine univariate Cox Regression durch, die Ergebnisse sind unter Tabelle 48 angegeben. Je höher die kumulative Strahlendosis aus Vorbestrahlungen war, desto höher war das Risiko zu versterben (Vorbestrahlung Tumorgewebe HR 1,01, CI 1,00; 1,02 und Vorbestrahlung Gesamt HR 1,01, CI 1,00; 1,02). Dahingegen verschlechterte sich das OS mit geringerer Strahlendosis unter aktueller Bestrahlung für jedes Gy um 3% (EQD2<sub>10Gy</sub> HR 0,97, CI 0,95; 0,99) respektive. Pro g/dl Zunahme von Hämoglobin im Blut verbesserte sich das Überleben um jeweils 24% (HR 0,76, CI 0,67; 0,87). Hohe CRP/Albumin Ratio erhöhte das Risiko zu versterben um 2,45-fach ( $p=0,002$ , HR 2,45, CI 1,38; 4,35). Bei 16 vorliegenden Datenpunkten war NLR Ratio nicht signifikant mit OS assoziiert ( $p=0,109$ , HR 1,23, CI 0,96; 1,57). Ein höheres Alter war nicht mit einem schlechterem OS assoziiert (HR 1,00 CI 0,98; 1,02).

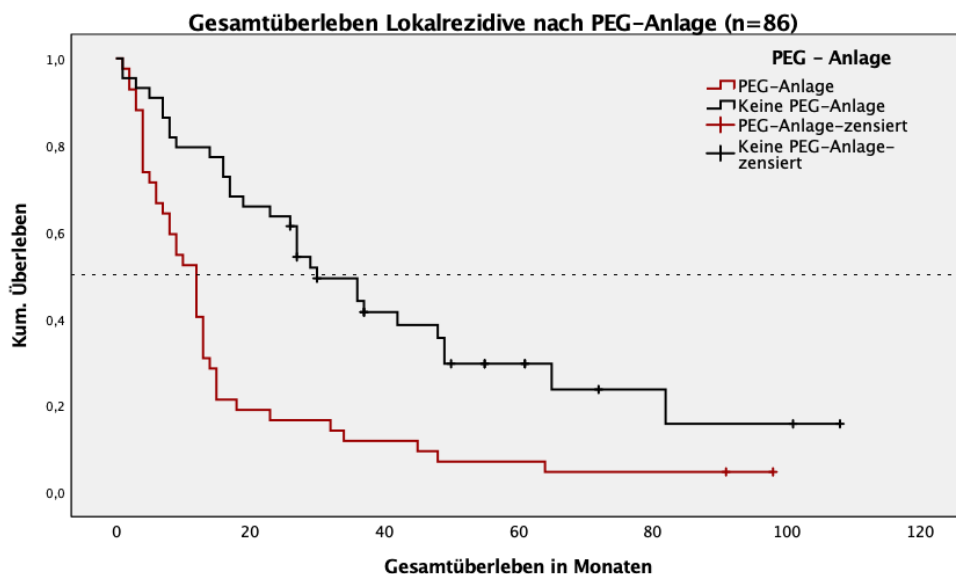
Zur Untersuchung auf Vorhandensein von Störgrößen, führten wir eine multivariate Cox Regression durch. Im unten aufgeführten Modell konnten 69 Patient:innen mit 55 Events eingeschlossen werden, die Anzahl der Freiheitsgrade betrug 5. Auf Grund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, alle signifikanten Faktoren mit in die Analyse einzubeziehen, sodass wir uns nach Relevanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit für folgende Faktoren entschieden: UICC Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, kumulative Strahlendosis von Vorbestrahlungen sowie die Strahlendosis EQD2<sub>10Gy</sub> sowie Laborparameter nicht betrachteten. Signifikanter Risikofaktor für ein schlechteres OS ist die PEG-Anlage bei Patient:innen mit LR-KHT. Das Risiko zu versterben ist bei Patient:innen, die eine PEG erhielten insgesamt 2,74-fach erhöht ( $p < 0,001^*$ , HR 2,74, CI 1,54; 4,88) im Vergleich zu denen, die keine erhielten.

OS				UV		MV			
		N	Death	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
Alter		88	73	1,00	0,98; 1,02	0,850			
UICC	Grad I-III	21	15	1			1		
	Grad IV	51	43	1,99	1,09; 3,62	0,025*	1,67	0,89; 3,11	0,109
PEG-Anlage	Ja	42	40	2,62	1,62; 4,24	<0,001*	2,74	1,54; 4,88	<0,001*
	Nein	44	31	1			1		



OP bei Erstdiagnose	Ja	82	67	0,33	0,14; 0,78	0,012*			
	Nein	6	6	1					
Salvage OP	Ja	33	24	0,45	0,28; 0,75	0,002*	0,60	0,32; 1,12	0,106
	Nein	55	49	1			1		
Vorbestrahlung Tumor	Ja	33	33	2,18	1,36; 3,50	0,001*			
	Nein	55	40	1					
	Kont. Per Gy	88	73	1,01	1,00; 1,02	0,003*	1,00	0,99; 1,01	0,663
Vorbestrahlung gesamt	Ja	34	34	2,04	1,28; 3,26	0,003*			
	Nein	54	39	1					
	Kont. per Gy	88	73	1,01	1,00; 1,02	0,006*			
hsmGPS	hsmGPS 0	17	12	1					
	hsmGPS 1	29	27	2,27	1,12; 4,60	0,023*			
	hsmGPS 2	3	3	5,00	1,35; 18,45	0,016*			
	Änderung vor. Schritt					0,018*			
CRP/ Albumin Ratio	Kont. Per (mg/L/g/L)	44	38	2,45	1,38; 4,35	0,002*			
NLR Ratio	Kont. Per (1/ $\mu$ l)/(1/ $\mu$ l)	16	13	1,23	0,96; 1,57	0,109			
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	45	41	2,27	1,18; 4,35	0,014*			
	$\geq$ 12 g/dl	17	13	1					
	Kont. Per g/dl	62	54	0,76	0,67; 0,87	<0,001*			
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	19	18	1,93	1,13; 3,30	0,017*			
	$\geq$ 50 Gy	67	53	1					
	Kont. per Gy	86	71	0,97	0,95; 0,99	0,002*	0,99	0,96; 1,01	0,337

**Tabelle 48: Univariates und multivariates Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das OS bei Patient:innen mit LR-KHT.** Vor Anwendung des univariaten und multivariaten Modells erfolgte die Analyse nach Kaplan-Meier (Tabelle 47) und Überprüfung der Gegebenheit von proportional hazards. Auf Grund der geringen n-Zahl konnten nicht alle signifikanten Ergebnisse in ein multivariates Modell eingeschlossen werden. Es erfolgte die Auswahl nach Relevanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit. In das multivariate Modell (n=69, Events 55, Freiheitsgrade 5) eingeschlossen wurden UICC Stadium, PEG-Anlage, Salvage OP, vorbestrahlte Strahlendosis und die aktuelle Strahlendosis EQD2<sub>10Gy</sub>. Die PEG-Anlage war in der multivariaten Analyse ein signifikanter Risikofaktor für schlechteres OS. Signifikante Werte sind mit \* gekennzeichnet. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, Kont: Kontinuierlich. UV: Univariat, MV: Multivariat.



**Abbildung 31: Überlebenskurve OS LR-KHT nach PEG-Anlage.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier. Patient:innen mit LR-KHT, die eine PEG erhielten, überlebten deutlich kürzer als Patient:innen ohne PEG-Anlage.

Auch für PFS und Patient:innen-, Tumor- sowie Behandlungscharakteristika führten für eine Kaplan-Meier Analyse durch. Für Werte, für die proportional hazards erfüllt waren, ergänzten wir den Log-Rank (Mantel-Cox) Test. Für diese Werte sind in Tabelle 49 jeweils p-Werte mit angegeben. Alle weiteren Werte finden sich in Anhang 4. Ein Progress trat früher auf im UICC Stadium Grad IV (7 Monate, CI 5,20; 8,80) als im UICC Stadium Grad I-III (20 Monate, CI 11,61; 28,39) ( $p=0,001$ ). Dies zeigte sich analog für lokal fortgeschrittene Stadien (8 Monate, CI 6,21; 9,79) im Vergleich zu lokal begrenzten Stadien (16 Monate, CI 8,67; 23,33) ( $p=0,041$ ). Bei PEG-Anlage verkürzte sich die Zeit bis zum Progress (7 Monate, CI 4,45; 9,55) im Vergleich zu keiner PEG-Anlage (12 Monate, CI 6,72; 17,28) ( $p<0,001$ ). PFS war länger für Patient:innen, die eine Salvage OP erhielten als für Patient:innen ohne Salvage OP (11 Monate, CI 6,17; 15,83 zu 8 Monate, CI 6,22; 9,78) ( $p=0,002$ ). Wenn ein Frührezidiv aufgetreten war, war das PFS kürzer (4 Monate, CI 1,87; 16,13) als wenn kein Frührezidiv vorlag (10 Monate, CI 7,53; 12,47) ( $p=0,004$ ). Eine Strahlendosis EQD2<sub>10Gy</sub> unter 50 Gy war mit schlechterem PFS assoziiert (4 Monate, CI 0,32; 7,68) als eine Dosis von  $\geq 50$  Gy (10 Monate, CI 8,06; 11,96).

PFS		N	Progress	Zensiert	Median (CI)	p-Wert
UICC zweistufig	Grad I-III	23	19	4	20 (11,61; 28,39)	0,001*
	Grad IV	54	50	4	7 (5,20; 8,80)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	2	16 (8,67; 23,33)	0,041*
	Lokal fortgeschritten	63	57	6	8 (6,21; 9,79)	
PEG-Anlage	Ja	48	47	1	7 (4,45; 9,55)	<0,001*
	Nein	48	40	8	12 (6,72; 17,28)	

Frührezidiv	Ja	19	18	1	4 (1,87; 6,13)	0,004*
	Nein	78	71	7	10 (7,53; 12,47)	
Salvage OP	Ja	35	28	7	11 (6,17; 15,83)	0,002*
	Nein	62	60	2	8 (6,22; 9,78)	
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	50	47	3	7 (4,40; 9,60)	0,075
	≥ 12 g/dl	19	17	2	10 (5,73; 14,27)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	22	21	1	4 (0,32; 7,68)	
	≥ 50 Gy	74	66	8	10 (8,06; 11,94)	

**Tabelle 49: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das progressionsfreie Überleben für Patient:innen mit LR-KHT.** Pro Kategorie führten wir eine Kaplan-Meier Analyse durch. Wir Parameter, bei denen die proportional hazards gegeben waren, ergänzten wir das Log-Rank Verfahren. Zahlen beziehen sich auf valide Werte. Signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind mit \* gekennzeichnet. Ein signifikant schlechteres PFS hatten Patient:innen mit UICC Grad IV, lokal fortgeschrittenem Tumor, PEG Anlage, einem Frührezidiv, Männer mit niedrigem Hämoglobin-Spiegel sowie mit geringer Strahlendosis ( $\alpha/\beta$ -Konstante 3 Gy für normales Gewebe) in der aktuellen Therapie.

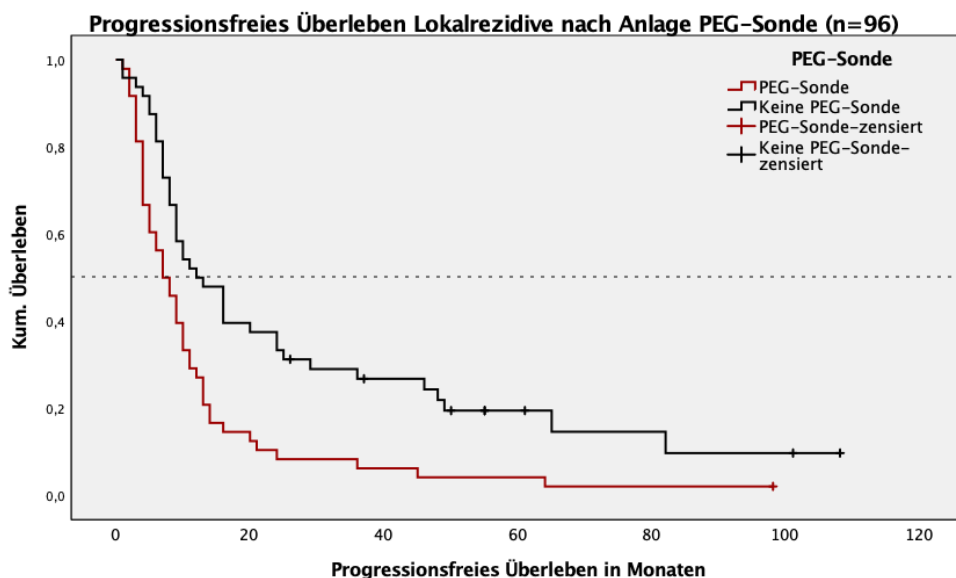
Für Werte, für die proportional hazards gegeben waren, führten wir eine univariate Cox Regression durch, die Ergebnisse sind unter Tabelle 50 angegeben. Alter war nicht mit einer signifikanten Veränderung des PFS assoziiert. In der univariaten Analyse führte die Zunahme von EQD2<sub>10Gy</sub> zu einer Abnahme des Risikos für einen Progress um 2% (beide HR 0,98, CI 0,96; 1,00,  $p=0,040$ ). Das Risiko für einen Progress verringerte sich pro Zunahme g/dl Hämoglobin um 13% (HR 0,87, CI 0,77; 0,98,  $p=0,022$ ). Pro Zunahme der CRP/Albumin Ratio erhöhte sich das Risiko für einen früheren Progress um das 2,04-fache ( $p=0,012$ , HR 2,04, CI 1,17; 3,57). Bei vorliegenden 18 Datenpunkten war NLR Ratio nicht signifikant mit PFS assoziiert ( $p=0,498$ , HR 1,08, CI 0,87; 1,33).

Zur Untersuchung auf Vorhandensein von Störgrößen, führten wir eine multivariate Cox Regression durch. Im unten aufgeführten Modell konnten 46 Patient:innen mit 44 Events eingeschlossen werden, die Anzahl der Freiheitsgrade betrug 4. Auf Grund der geringen Fallzahl war es nicht möglich, alle signifikanten Faktoren mit in die Analyse einzubeziehen, sodass wir uns nach Relevanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit für folgende signifikanten Faktoren festlegten: PEG-Anlage, Frührezidiv, Hämoglobin-Spiegel, CRP/Albumin Ratio. Signifikanter Risikofaktor für ein schlechteres PFS ist die Anlage einer PEG-Sonde bei Patient:innen mit LR-KHT. Das Risiko zu Versterben ist bei Patient:innen, die eine PEG erhielten insgesamt 2,13-fach erhöht ( $p < 0,027^*$ , HR 2,13, CI 1,09; 4,17) im Vergleich zu denen, die keine erhielten (s. Abbildung 32). Patient:innen mit Frührezidiv haben ein 2,21-fach erhöhtes Risiko ( $p=0,037$ , HR 2,21, CI 1,05; 4,66), einen früheren Progress zu erleiden als Patient:innen ohne Frührezidiv (s. Abbildung 33).

PFS		UV		MV		p-Wert	HR	CI	p-Wert
		N	Death	HR	CI				
Alter		98	89	0,99	0,98; 1,02	0,781			

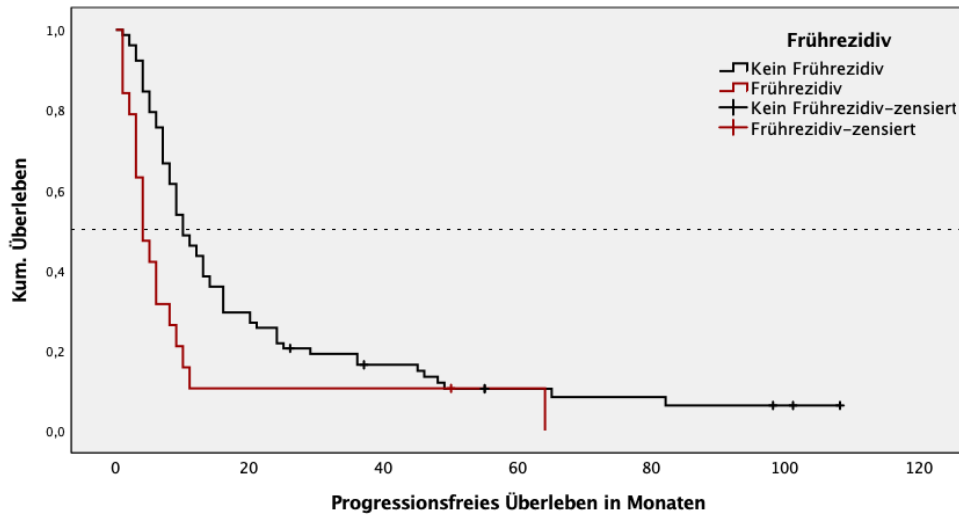
UICC	Grad I-III	23	19	1					
	Grad IV	54	50	2,38	1,37; 4,13	0,002*			
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	1					
	Lokal fortgeschritten	63	57	1,86	0,99; 3,49	0,052			
PEG-Anlage	Ja	48	47	2,02	1,31; 3,11	0,001*	2,13	1,09; 4,17	0,027*
	Nein	48	40	1			1		
Frührezidiv	Ja	19	18	2,07	1,22; 3,49	0,007*	2,21	1,05; 4,66	0,037*
	Nein	78	71	1			1		
Salvage OP	Ja	35	28	0,51	0,32; 0,81	0,004*			
	Nein	62	60	1					
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	50	47	1,65	0,93; 2,93	0,088			
	≥12 g/dl	19	17	1					
	Kont. Per Gy	69	64	0,87	0,77; 0,98	0,022*	0,95	0,80; 1,14	0,585
CRP/Albumin Ratio	Kont. Per (mg/L/g/L)	47	44	2,04	1,17; 3,57	0,012*	1,29	0,60; 2,75	0,516
	NLR Ratio	Kont. Per (1/μl)/(1/μl)	18	17	1,08	0,87; 1,33	0,498		
EQD2 <sub>10Gy</sub>	Kont. Per Gy	96	87	0,98	0,96; 1,00	0,040*			

**Tabelle 50: Univariates und multivariates Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das progressionsfreie Überleben bei Patient:innen mit LR-KHT.** Vor Anwendung des univariaten und multivariaten Modells erfolgte die Analyse nach Kaplan-Meier (Tabelle 49) und Überprüfung der Gegebenheit von proportional hazards. Auf Grund der geringen n-Zahl konnten nicht alle Ergebnisse in ein multivariates Modell eingeschlossen werden. Es erfolgte die Auswahl nach Signifikanz und größtmöglicher Einschlussmöglichkeit. In das multivariate Modell (n=46, Events 44, Freiheitsgrade 4) eingeschlossen wurden PEG-Anlage, Frührezidiv, Hämoglobin-Spiegel und CRP/Albumin Ratio. Die PEG-Anlage sowie das Auftreten eines Frührezidives waren in der multivariaten Analyse signifikante Risikofaktoren für schlechteres PFS. Signifikante Werte sind mit \* gekennzeichnet. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, Kont: Kontinuierlich. UV: Univariat, MV: Multivariat.



**Abbildung 32: Überlebenskurve PFS LR-KHT nach PEG-Anlage.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier. Bei Patient:innen mit LR-KHT, die eine PEG erhielten, trat früher ein Progress auf als bei Patient:innen ohne PEG-Sonde.

**Progressionsfreies Überleben Lokalrezidive nach Auftreten eines Frührezidives (n=97)**



**Abbildung 33: Überlebenskurve PFS LR-KHT nach Auftreten eines Frührezidives.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier. Bei Patient:innen, bei deren Rezidiv es sich um ein Frührezidiv handelte, trat früher ein Progress auf als bei Patient:innen ohne Frührezidiv.

### 3.8 Outcome von Erst-RT und Re-RT Patient:innen mit LR-KHT

Im Folgenden Kapitel vergleichen wir Patient:innen, die im Vorfeld im Bereich des Lokalrezidivs eine Bestrahlung erhielten von Patient:innen, die erstmalig bestrahlt wurden.

#### 3.8.1 Gruppenvergleich Erst-RT und Re-RT bei LR-KHT

Um die Gruppen Erst-RT sowie Re-RT hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit zu testen, führten wir eine Chi-2 Analyse sowie für Zellohäufigkeiten unter 5 einen exakten Test nach Fisher für kategoriale Variablen durch. Für nicht-kategoriale Variablen nutzten wir den Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 51 dargestellt. Bzgl. Geschlecht, Alter, BMI, Tabak- und Alkoholkonsum, Klinischer Risikogruppe, ECOG, Therapiegruppe und Technik waren Erst-RT und Re-RT vergleichbar. Anteilig befanden sich Erst-RT Patient:innen häufiger im UICC Stadium I (n=10; 16,1%) als re-bestrahlte Patient:innen (n=0). Re-RT erhielten signifikant seltener eine Salvage OP als Erst-RT Patient:innen (p<0,001). Dies wird an entsprechender Stelle diskutiert.

		Erst-RT	Re-RT	
		n (%) oder Med (IQR)	n (%) oder Med (IQR)	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	Männlich	52 (75,4)	29 (67,4)	0,362 <sup>a</sup>
	Weiblich	17 (24,6)	14 (32,6)	

<b>Alter</b>		64 (14)	61 (18)	0,404 <sup>c</sup>
<b>BMI</b>	Untergewicht	7 (13,2)	3 (8,1)	0,211 <sup>b</sup>
	Normalgewicht	20 (37,7)	21 (56,8)	
	Übergewicht	26 (49,1)	13 (35,1)	
<b>Tabakkonsum</b>	ja	18 (31,6)	12 (34,3)	0,788 <sup>a</sup>
	nein	39 (68,4)	23 (65,7)	
<b>Alkoholkonsum</b>	C2-Abusus	10 (18,2)	5 (15,2)	0,908 <sup>a</sup>
	Gelegentlich	18 (32,7)	12 (36,4)	
	Kein	27 (49,1)	16 (48,5)	
<b>UICC Stadium</b>	Grad I	10 (16,1)	0 (0,0)	0,038 <sup>b 1</sup>
	Grad II	4 (6,5)	4 (13,8)	
	Grad III	9 (14,5)	2 (6,9)	
	Grad IV	39 (62,9)	23 (79,3)	
<b>Klinische Risikogruppe</b>	Lokal begrenzt	14 (22,6)	4 (5,7)	0,327 <sup>a</sup>
	Lokal fortgeschritten	48 (77,4)	25 (86,2)	
<b>ECOG</b>	ECOG PS 0	31 (63,3)	14 (58,3)	0,723 <sup>b</sup>
	ECOG PS 1	11 (22,4)	8 (33,3)	
	ECOG PS 2	5 (10,2)	1 (4,2)	
	ECOG PS 3	2 (4,1)	1 (4,2)	
<b>Therapiegruppe</b>	RT	33 (47,8)	13 (30,2)	0,077 <sup>a</sup>
	RCT	28 (40,6)	19 (44,2)	
	RIT	8 (11,6)	11 (25,6)	
<b>Technik</b>	IMRT	15 (21,7)	15 (36,6)	0,258 <sup>a</sup>
	VMAT	21 (30,4)	10 (24,4)	
	3D-CRT	33 (47,8)	16 (39,0)	
<b>Salvage OP</b>	Ja	34 (50,0)	6 (14,0)	<0,001 <sup>a*</sup>
	Nein	34 (50,0)	37 (86,0)	

**Tabelle 51: Gruppenvergleich Erst-RT versus Re-RT Patient:innen mit LR-KHT.** Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Für kategoriale Variablen erfolgte eine Auswertung nach Chi-2 oder Fisher Exakt, für nicht-kategoriale Variablen mittels Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben. Es erfolgte eine post-hoc Analyse mittels Bonferroni bzw. Dunn-Bonferroni. Signifikante Werte ( $p < 0,05$ ) wurden mit \* gekennzeichnet. <sup>a</sup>: Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher; <sup>c</sup>: Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben. <sup>1</sup>: Primär signifikant, nach Bonferroni-Korrektur und Post-Hoc Analyse kein signifikantes Ergebnis.

### 3.8.2 Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT

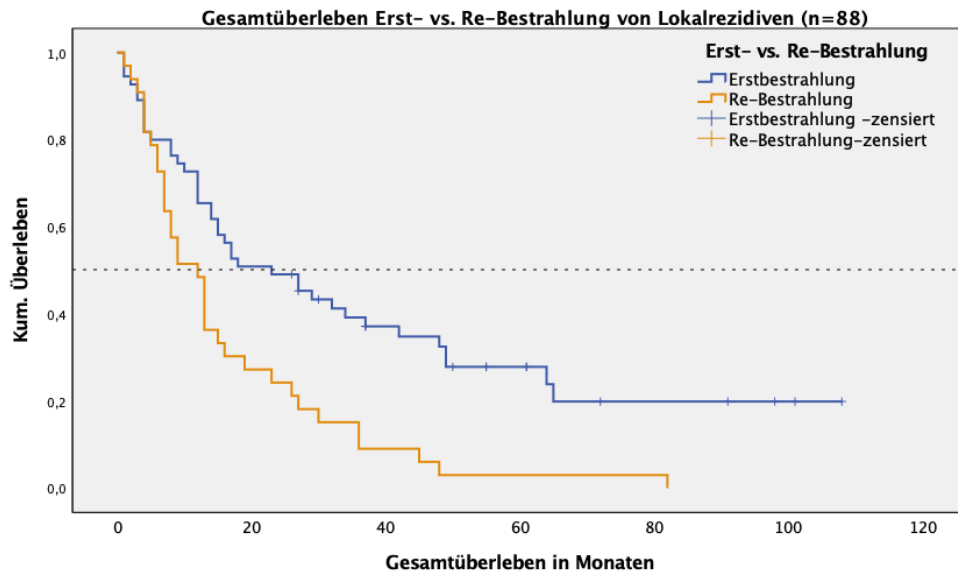
Bei 68 (98,6%) der Erst-RT Patient:innen traten Nebenwirkungen auf. Ähnlich häufig waren Nebenwirkungen bei Re-RT. Bei 42 (97,7%) der Re-RT Patient:innen traten Nebenwirkungen auf, bei jeweils einer bzw. einem Erst-RT- oder Re-RT-Patient:in traten keine Nebenwirkungen auf. Tabelle 52 gibt einen Überblick über die aufgetretenen Nebenwirkungen. Nebenwirkungen mit einer Mindestanzahl valider  $n=20$  werden dargestellt. 12 (66,7%) der Re-RT Patient:innen entwickelten eine Fibrose, während nur 9 (31,0%) der Erst-RT eine Fibrose entwickelten ( $n=47$ ;  $p=0,017$ ).

		<b>Erst-RT</b>	<b>Re-RT</b>	
<b>Nebenwirkung (n)</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Mukositis (93)</b>	Nein	19 (32,2)	11 (32,4)	0,988 <sup>a</sup>
	Ja	40 (67,8)	23 (67,6)	
<b>Mukositis (63)</b>	CTCAE I-II	30 (75,0)	19 (82,6)	0,484 <sup>a</sup>
	CTCAE ≥ III	10 (25,0)	4 (17,4)	
<b>Dermatitis (95)</b>	Nein	15 (25,0)	14 (40,0)	0,126 <sup>a</sup>
	Ja	45 (75,0)	21 (60,0)	
<b>Dermatitis (66)</b>	CTCAE I-II	38 (84,4)	20 (95,2)	0,419 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	7 (15,6)	1 (4,8)	
<b>Dysphagie (92)</b>	Nein	14 (24,1)	6 (17,6)	0,466 <sup>a</sup>
	Ja	44 (75,9)	28 (82,4)	
<b>Dysphagie (72)</b>	CTCAE I-II	29 (65,9)	18 (64,3)	0,888 <sup>a</sup>
	CTCAE ≥ III	15 (34,1)	10 (35,7)	
<b>Xerostomie (84)</b>	Nein	21 (40,4)	13 (40,6)	0,983 <sup>a</sup>
	Ja	31 (59,6)	19 (59,4)	
<b>Xerostomie (50)</b>	CTCAE I-II	28 (90,3)	15 (78,9)	0,404 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	3 (9,7)	4 (21,1)	
<b>Lymphödem (62)</b>	Nein	21 (48,8)	12 (63,2)	0,297 <sup>a</sup>
	Ja	22 (51,2)	7 (36,8)	
<b>Lymphödem (29)</b>	CTCAE I-II	18 (81,8)	7 (100,0)	0,546 <sup>b</sup>
	CTCAE ≥ III	4 (18,2)	0 (0,0)	
<b>Übelkeit (76)</b>	Nein	38 (80,9)	23 (79,3)	0,870 <sup>a</sup>
	Ja	9 (19,1)	6 (20,7)	
<b>Konjunktivitis (56)</b>	Nein	35 (94,6)	18 (94,7)	1,000 <sup>b</sup>
	Ja	2 (5,4)	1 (5,3)	
<b>Obstipation (77)</b>	Nein	43 (93,5)	27 (87,1)	0,430 <sup>b</sup>
	Ja	3 (6,5)	4 (12,9)	
<b>Fibrose (47)</b>	Nein	20 (69,0)	6 (33,3)	0,017 <sup>a *</sup>
	Ja	9 (31,0)	12 (66,7)	
<b>Geschmacksstörung (66)</b>	Nein	14 (33,3)	11 (45,8)	0,314 <sup>a</sup>
	Ja	28 (66,7)	13 (54,2)	
<b>Hörminderung (48)</b>	Nein	26 (86,7)	15 (83,3)	1,000 <sup>b</sup>
	Ja	4 (13,3)	3 (16,7)	
<b>Nervenschädigung (49)</b>	Nein	24 (80,0)	16 (84,2)	1,000 <sup>b</sup>
	Ja	6 (20,0)	3 (15,8)	
<b>Zahnschädigung (48)</b>	Nein	25 (86,2)	16 (84,2)	1,000 <sup>b</sup>
	Ja	4 (13,8)	3 (15,8)	
<b>Müdigkeit (55)</b>	Nein	25 (67,6)	13 (72,2)	0,726 <sup>a</sup>
	Ja	12 (32,4)	5 (27,8)	
<b>Blutungen (60)</b>	Nein	34 (82,9)	17 (89,5)	0,705 <sup>b</sup>
	Ja	7 (17,1)	2 (10,5)	

**Tabelle 52: Auftreten von Nebenwirkungen bei Erst-RT bzw. Re-RT von LR-KHT.** Nebenwirkungen mit einer Mindestanzahl valider n=20 werden dargestellt. Signifikante Werte (p<0,05) sind mit \* gekennzeichnet. Nur für das Auftreten einer Fibrosierung im Bestrahlungsgebiet unterschieden sich die Gruppen Erst-RT und Re-RT (p=0,017).  
<sup>a</sup>:Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher.

### 3.8.3 Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf OS, PFS bei LR-KHT

Erst-RT Patient:innen lebten im Schnitt 23 Monate (CI 9,81; 36,19) und damit deutlich länger als Re-RT Patient:innen mit 12 Monaten (CI 7,98; 16,02). Die Log-Rank Analyse ergab einen p-Wert von 0,001, sodass es sich um einen signifikanten Unterschied handelt.



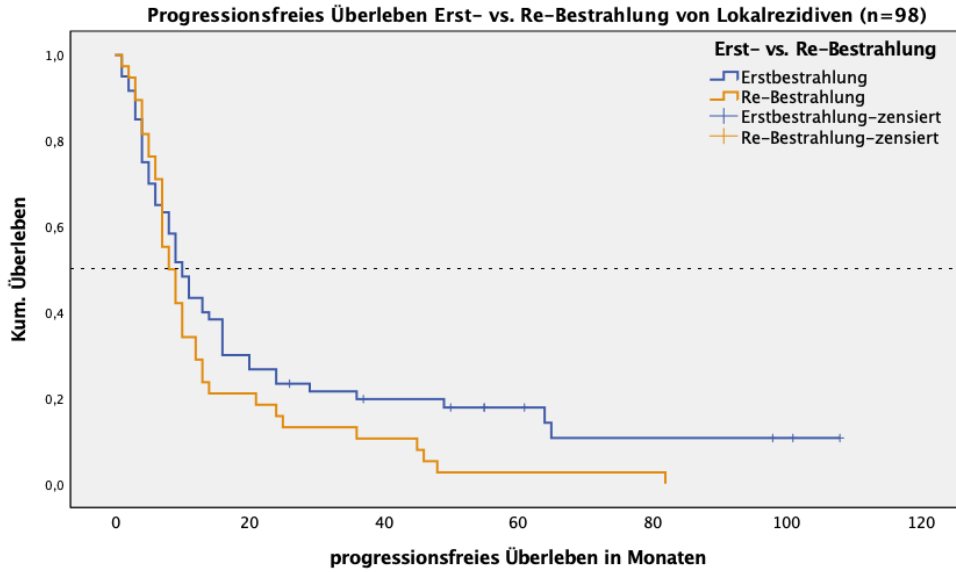
**Abbildung 34: Überlebenskurve OS Erst-RT vs. Re-RT Patient:innen mit LR-KHT.** Valide n=88, Analyse nach Kaplan-Meier. Mit einer medianen Überlebenszeit von 23 Monaten lebten Erst-RT Patient:innen deutlich länger als Re-RT Patient:innen.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI	p-Wert
Erst-RT	55	49	15	23	9,81; 36,19	
Re-RT	33	33	0	12	7,98; 16,02	
<b>Gesamt</b>	<b>88</b>	<b>73</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>11,47; 18,54</b>	<b>0,001<sup>a*</sup></b>

**Tabelle 53: Überlebenszeitanalyse OS erst- versus re-bestrahlte Patient:innen mit LR-KHT.** In der Log-Rank Analyse zeigt sich ein signifikantes Ergebnis (\*) im Gruppenvergleich (p=0,001). Re-bestrahlte Patient:innen lebten wesentlich kürzer als Erst-bestrahlte Patient:innen. Das mediane Überleben für Re-RT Patient:innen betrug lediglich 12 Monate, für Erst-RT 23 Monate. <sup>a</sup>: Log-Rank (Mantel-Cox)

PFS für Erst-RT Patient:innen war 10 Monaten (CI 7,47; 12,5) für Re-RT Patient:innen 8 Monate (CI 5,58; 10,42).





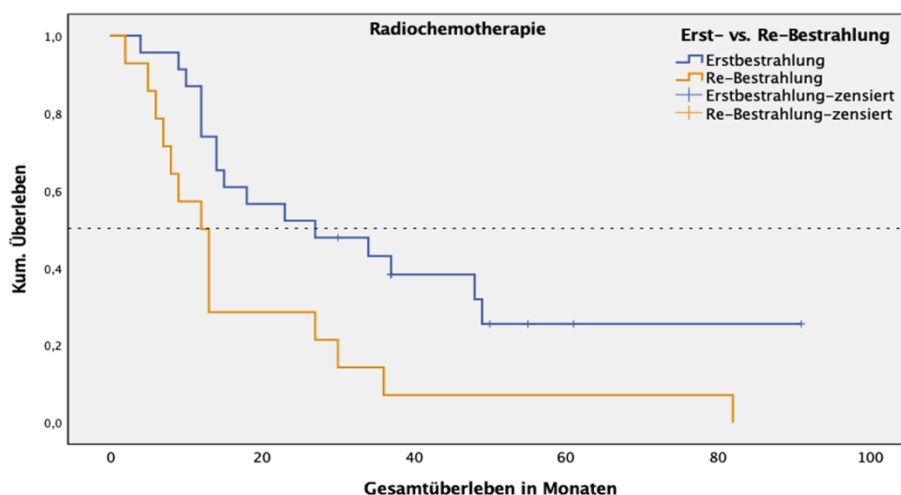
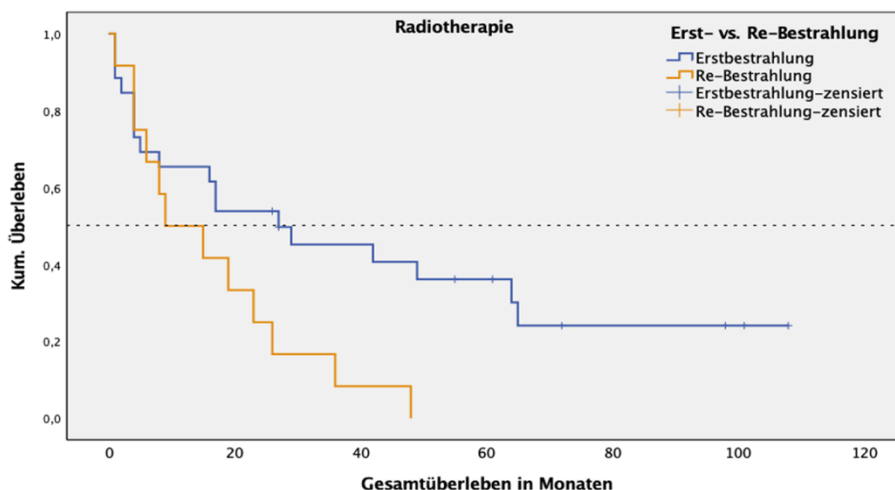
**Abbildung 35: Überlebenskurve PFS Erst-RT vs. Re-RT mit LR-KHT.** Valide n=98, Analyse nach Kaplan-Meier. Es zeigt sich tendenziell für re-RT Patient:innen ein etwas kürzerer Zeitraum bis zum Auftreten eines Progress.

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
Erst-RT	60	51	9	10	7,47; 12,53
Re-RT	38	38	0	8	5,58; 10,42
<b>Gesamt</b>	<b>98</b>	<b>89</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>7,38; 10,62</b>

**Tabelle 54: Überlebenszeitanalyse PFS Erst-RT vs. Re-RT Patient:innen mit Lokalrezidiv.** Ein Progress trat bei re-RT Patient:innen früher auf, nach 8 Monaten, als bei erst-bestrahlten Patient:innen, 10 Monate.

### 3.8.3.1 Einfluss von RT, RCT, RIT auf OS bei Erst-RT und Re-RT von LR-KHT

Auch in den Subgruppen RT (n=38) und RCT (n=37) war das OS für Erst-RT Patient:innen signifikant verlängert. Für RT 27 vs. 9 Monate (CI 2,92; 51,08 zu CI 0; 20,88), für RCT 27 vs. 12 Monate (CI 2,77; 51,24 zu CI 8,33; 15,67). In der Subgruppe RIT (n=13) war das OS annähernd gleich mit 8 Monaten (CI 0; 18,8) bei Erst-RT und 7 Monaten (CI 3,15; 10,95) bei Re-RT.



**Abbildung 36: Überlebenskurve OS Erst-RT und Re-RT Patient:innen mit RT und RCT.** Analyse nach Kaplan-Meier. In den Gruppen RT (n=38) und RCT (n=37) zeigt sich ein kürzeres Überleben für die Gruppe der Re-RT Patient:innen.

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI	p-Wert
RT: Erst-RT	26	18	8	27	2,92; 51,08	
RT: Re-RT	12	12	0	9	0; 20,88	
Gesamt	38	30	8	17	6,43; 27,57	
RCT: Erst-RT	23	16	7	27	2,77; 51,24	
RCT: Re-RT	14	14	0	12	8,33; 15,67	
Gesamt	37	30	7	15	3,08; 26,92	0,010 <sup>a*</sup>
RIT: Erst-RT	6	6	0	8	0; 18,80	
RIT: Re-RT	7	7	0	7	3,15; 10,85	
Gesamt	13	13	0	8	0,95; 15,04	

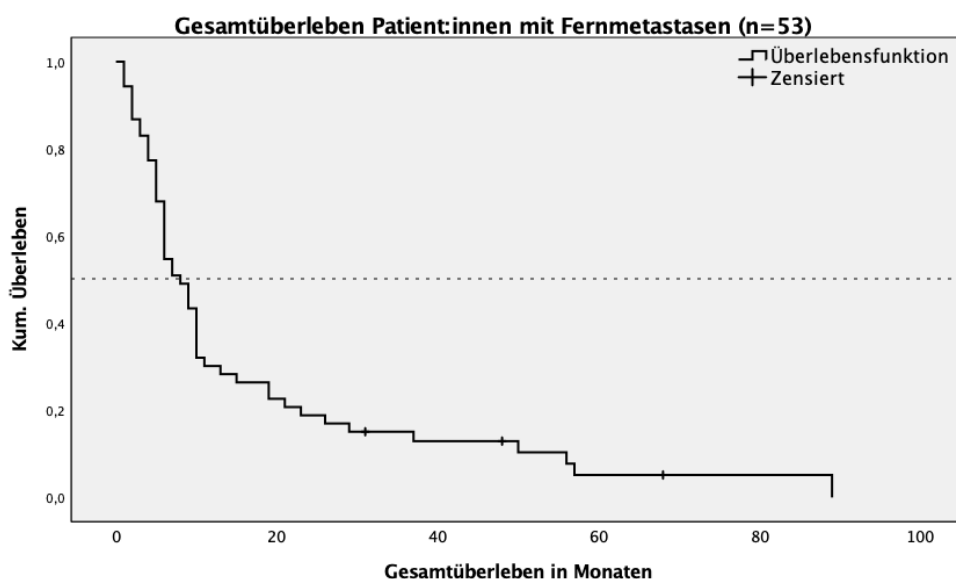
**Tabelle 55: Überlebenszeitanalyse OS Erst-RT vs. Re-RT Patient:innen mit LR-KHT, behandelt mit RT, RCT oder RIT.** In der Log-Rank Analyse zeigen sich auch in der Subgruppenanalysen für die Gruppen RT (p=0,025) sowie bei Erfüllen der proportional hazards ergibt sich für die Gruppe RCT mit p=0,01 ein signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Re-bestrahlten Patient:innen. In der Gruppe RCT lebten Erst-RT median 27 Monate, Re-RT 12 Monate. Erst-RT Patient:innen mit RT lebten median 27 Monate im Vergleich zu Re-RT Patient:innen mit 9 Monaten. <sup>a</sup>: Log-Rank (Mantel-Cox).

### 3.9 Outcome von Patient:innen mit FM-KHT

In diesem Kapitel schauten wir uns an, wie OS und PFS bei Patient:innen mit FM-KHT war. Zudem verglichen wir, inwiefern es einen Unterschied zwischen dem Outcome vom radiotherapeutisch behandelten Patient:innen im Vergleich zu chemotherapeutisch mit Extreme behandelten Patient:innen gab.

#### 3.9.1 Einfluss von Radiotherapie auf OS, PFS bei Patient:innen mit FM-KHT

Bei 67 Patient:innen unserer Strahlentherapie-Kohorte lag zum Zeitpunkt des Einschlusses ein FM-KHT vor. Es lagen 53 valide Datenpunkte vor. Das mediane OS dieser Patient:innen lag bei 8 Monaten (CI 5,81; 10,20) und somit deutlich unterhalb des medianen OS aller Patient:innen (OS 12 Monate, CI 9,42; 14,58) (s. Tabelle 31) sowie der Patient:innen mit LR-KHT (OS 15 Monate, CI 11,47; 18,54) (s. Tabelle 41).



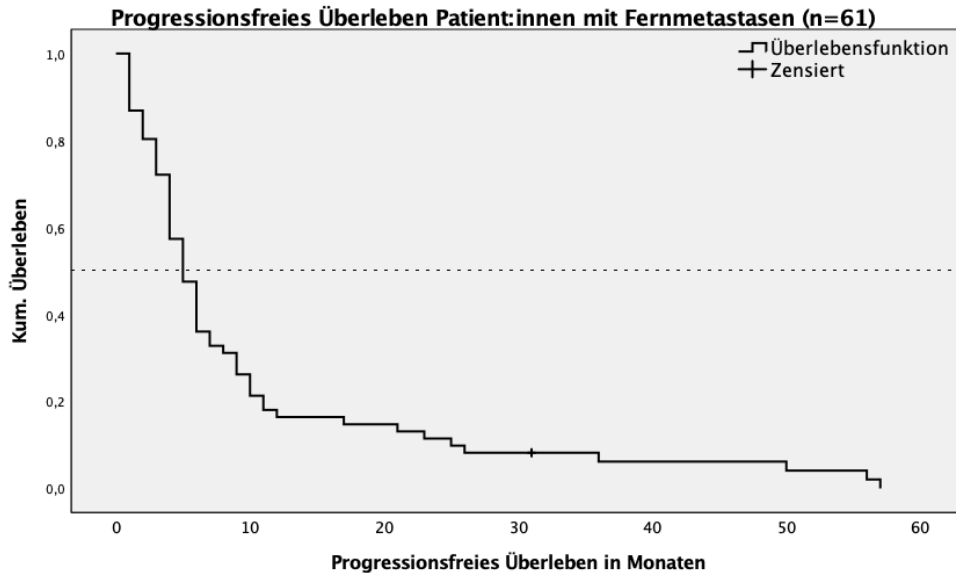
**Abbildung 37: Überlebenskurve OS Patient:innen mit FM-KHT.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den vorliegenden 52 Daten, es fehlten 14 Daten. Bei Patient:innen, bei denen eine Fernmetastasierung vorlag, beträgt das mediane Überleben 8 Monate (CI 4,47; 11,53).

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
FM-KHT	53	50	3	8	5,81; 10,20

**Tabelle 56: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT.** Bei vorliegenden Daten zu 53 Patient:innen mit Fernmetastasierung ergibt sich ein medianes Überleben von 8 Monaten (CI 5,81; 10,20). 3 Patient:innen lebten zum Zeitpunkt des Cut-offs und wurden dementsprechend als zensiert betrachtet.

Kürzer war auch das progressionsfreie Überleben für Patient:innen mit FM-KHT. Hierbei betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten jeglichen Progresses 5 Monate (CI 3,82; 6,18). Im

Vergleich dazu betrug das progressionsfreie Überleben in der Gesamtkohorte 7 Monate (CI 5,52; 8,48) (s. Tabelle 33) in der Kohorte der LR-KHT 9 Monate (CI 7,38; 10,62) (s. Tabelle 42). Es lagen 61 valide Daten vor, 6 Daten fehlten.



**Abbildung 38: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit FM-KHT.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit 61 Daten, es fehlten 6 Daten. Bei Patient:innen mit vorliegender Fernmetastasierung beträgt das progressionsfreie Überleben median 5 Monate (CI 3,82; 6,18).

PFS	N	Progress	Zensiert	Median	CI
FM-KHT	61	60	1	5	3,82; 6,18

**Tabelle 57: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT.** Von 61 Patient:innen lagen Daten vor, hieraus ergibt sich ein medianes Überleben von 5 Monaten (CI 3,82; 6,18). In einen Fall trat bis zum Cut-off Punkt kein Event auf.

### 3.9.2 Gruppenvergleich Radiotherapien und Extreme bei FM-KHT

Es zeigten sich bezüglich des Geschlechts, Alters, BMI, Alkoholkonsums sowie des ECOG PS keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe Strahlentherapie und der Gruppe Extreme. Signifikant unterschieden sich die beiden Gruppen im Hinblick auf den Tabakkonsum. Hierbei rauchten signifikant mehr Patient:innen der Gruppe Extreme, als in der Gruppe Strahlentherapie ( $p=0,038$ ).

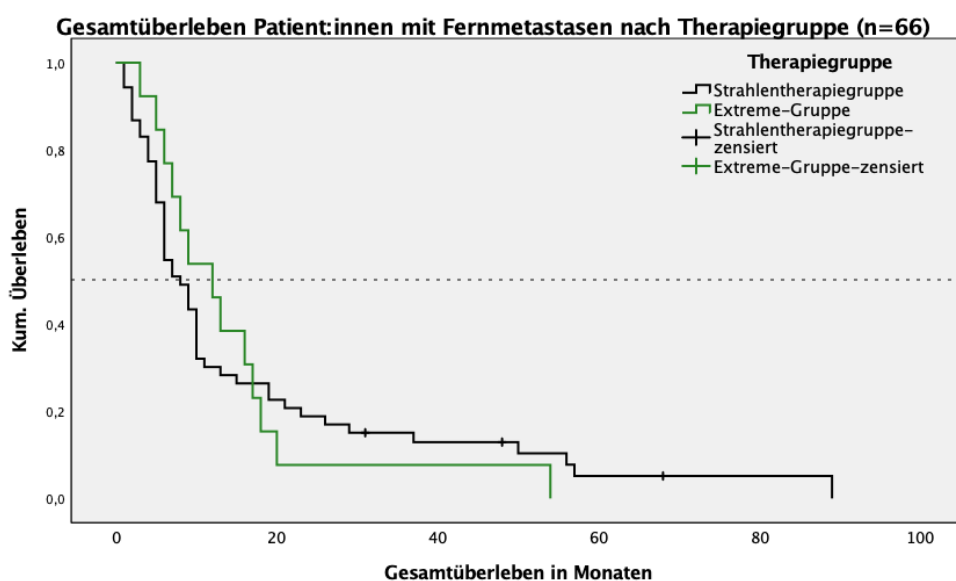
		Radiotherapien	Extreme	p-Wert
		n (%) oder Med (IQR)	n (%) oder Med (IQR)	
<b>Geschlecht</b>	Männlich	48 (71,6)	14 (87,5)	0,336 <sup>b</sup>
	Weiblich	19 (28,4)	2 (12,5)	
<b>Alter</b>		62 (17)	65 (15)	0,968 <sup>c</sup>

<b>BMI</b>	Untergewicht	11 (21,6)	4 (25,0)	0,357 <sup>b</sup>
	Normalgewicht	24 (47,1)	10 (62,50)	
	Übergewicht	16 (31,4)	2 (12,5)	
<b>Tabakkonsum</b>	ja	16 (30,8)	10 (62,5)	0,038 <sup>a *</sup>
	nein	36 (69,2)	6 (37,5)	
<b>Alkoholkonsum</b>	C2-Abusus	13 (26,0)	2 (12,5)	0,491 <sup>b</sup>
	Gelegentlich	9 (18,0)	4 (25,0)	
	Kein	28 (56,0)	10 (62,5)	
<b>ECOG</b>	ECOG PS 0	18 (47,4)	3 (37,5)	0,845 <sup>b</sup>
	ECOG PS 1	11 (28,9)	4 (50,0)	
	ECOG PS 2	5 (13,2)	1 (12,5)	
	ECOG PS 3	3 (7,9)	0 (0,0)	
	ECOG PS 4	1 (2,6)	0 (0,0)	

**Tabelle 58: Gruppenvergleich Behandlung mit Radiotherapien oder Extreme bei Patient:innen mit FM-KHT.** Es zeigte sich ausschließlich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Tabakkonsums. In der Extreme Gruppe befanden sich signifikant mehr Raucher:innen als in der Radiotherapie Gruppe ( $p=0,038$ ). Für kategoriale Variablen erfolgte eine Auswertung nach Chi-2 oder Fisher Exakt, für nicht-kategoriale Variablen mittels Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben. Signifikante Werte ( $p<0,05$ ) wurden mit \* gekennzeichnet. <sup>a</sup>:Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>: Exakter Test nach Fisher; <sup>c</sup>: Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben.

### 3.9.3 Einfluss von Radiotherapien und Extreme auf OS, PFS bei FM-KHT

Patient:innen, die eine Radiotherapie erhielten, lebten im Schnitt etwas kürzer (8 Monate, CI 5,81; 10,20) als Patient:innen, die mit dem Extreme-Schema behandelt wurden (12 Monate, CI 6,13; 17,87). In der Log-Rank Analyse zeigte sich auf Grund der geringen n-Zahl jedoch keine Signifikanz. 66 valide Daten lagen vor, 17 Daten fehlten.



**Abbildung 39: Überlebenskurve OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den vorliegenden 66 Daten, es fehlten 17 Daten. Bei Patient:innen, bei denen eine Fernmetastasierung vorlag, beträgt das mediane Überleben in der Gruppe Radiotherapie 8 Monate (CI 5,81; 10,20), in der Gruppe Extreme 12 Monate (CI 6,13; 17,87).

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
Radiotherapie	53	50	3	8	5,81; 10,20
Extreme	13	13	0	12	6,13; 17,87
<b>Gesamt</b>	<b>66</b>	<b>63</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>6,89; 11,11</b>

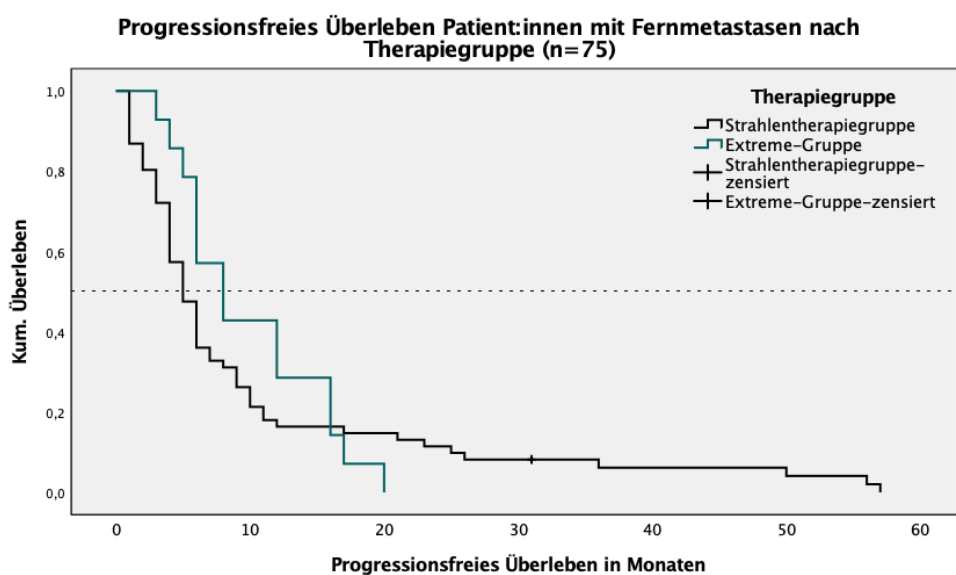
**Tabelle 59: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.** Im Median lebten Patient:innen der Gruppe Extreme etwas länger (12 Monate) im Vergleich zur Radiotherapie (8 Monate).

Patient:innen, die eine RCT bei Vorliegen eines FM-KHT erhielten, lebten kürzer (OS 6 Monate, CI 2,73; 9,27) als Patient:innen mit einer RT (OS 8 Monate, CI 5,10; 10,90) oder mit Extreme (OS 12 Monate, CI 6,13; 17,87).

OS	N	Verstorben	Zensiert	Median	CI
RT	35	33	2	8	5,10; 10,90
RCT	16	15	1	6	2,73; 9,27
Extreme	13	13	0	12	6,13; 17,87
<b>Gesamt</b>	<b>64</b>	<b>61</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>6,92; 11,08</b>

**Tabelle 60: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich alleinige RT, RCT und Extreme.** Im Median lebten Patient:innen der Gruppe Extreme länger (12 Monate) als Patient:innen mit RT (8 Monate) sowie Patient:innen mit RCT (6 Monate). RIT (n=2) Patient:innen wurden ausgeschlossen.

Auch bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe Radiotherapie und der Gruppe Extreme. Jedoch traten Progresse bei radiotherapeutisch behandelten Patient:innen etwas früher auf (5 Monate, CI 3,82; 6,18) als in der Gruppe Extreme (8 Monate, CI 4,37; 11,63).



**Abbildung 40: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.** Die Analyse erfolgte nach Kaplan-Meier mit den vorliegenden 75 Daten, es fehlten 8 Daten. Bei Patient:innen, bei

denen ein FM-KHT vorlag, beträgt das mediane progressionsfreie Überleben in der Gruppe Radiotherapie 5 Monate (CI 3,82; 6,28), in der Gruppe Extreme 8 Monate (CI 4,37; 11,63).

<b>PFS</b>	<b>N</b>	<b>Progress</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Median</b>	<b>CI</b>
Radiotherapie	61	60	1	5	3,82; 6,18
Extreme	14	14	0	8	4,37; 11,63
<b>Gesamt</b>	<b>75</b>	<b>74</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>5,02; 6,98</b>

**Tabelle 61: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.** Im Median war die Zeit bis zum Progress in der Gruppe Extreme etwas länger (8 Monate) im Vergleich zur Radiotherapie (5 Monate).

Sowohl Patient:innen, die eine RT erhielten (PFS 5 Monate, CI 3,50; 6,50) als auch Patient:innen, die eine RCT erhielten (PFS 5 Monate, CI 2,76; 7,24) erlitten früher einen Progress ihrer Erkrankung als Patient:innen unter Behandlung mit Extreme (PFS 8 Monate, CI 4,37; 11,63).

<b>PFS</b>	<b>N</b>	<b>Progress</b>	<b>Zensiert</b>	<b>Median</b>	<b>CI</b>
RT	38	38	0	5	3,50; 6,50
RCT	21	20	1	5	2,76; 7,24
Extreme	14	14	0	8	4,37; 11,63
<b>Gesamt</b>	<b>73</b>	<b>72</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>4,90; 7,10</b>

**Tabelle 62: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich alleinige RT, RCT und Extreme.** Im median trat ein Progress bei Patient:innen der Gruppe Extreme später auf (med. PFS 8 Monate) als bei Patient:innen mit RT (5 Monate) sowie Patient:innen mit RCT (5 Monate). RIT (n=2) Patient:innen wurden ausgeschlossen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Statistik

Bei der Studie handelte es sich um eine unizentrische retrospektive Kohortenstudie mit 180 Patient:innen mit RMKHT. Limitationen dieser Studie sind besonders durch ihr retrospektives Design begründet und sind im Folgenden aufgeführt: Eine vollständige Dokumentation der Patient:inneninformationen sollte gegeben sein, um eine lückenlose Auswertung zu gewährleisten. Insbesondere bei Patient:innen, die ausschließlich ambulant betreut wurden, fehlten vollständige Informationen zum Risikoprofil, zu Laborwerten, zu Nebenwirkungen sowie zum allgemeinen Gesundheitsstatus. Zudem lässt sich retrospektiv nicht ausreichend nachvollziehen, ob eine unvollständige Dokumentation mit einem Nicht-Auftreten bspw. einer Nebenwirkung gleichzusetzen ist. Für diese Arbeit gingen wir davon aus, dass Symptome und Ereignisse, die nicht dokumentiert waren, nicht auftraten. Die Aussagekraft bei fehlenden Datenpunkten ist insgesamt verringert. Stationär behandelte Patient:innen werden ausführlicher dokumentiert als ambulante Patient:innen, sodass Datenpunkte morbiderer Patient:innen vermehrt in die Analyse eingingen, dies könnte Outcome verschlechtern. Ein weiteres Problem stellten fehlende Daten zu Follow-Up Zeitpunkten, Progressdiagnose und Überlebensstatus dar. Auch nach ausführlicher Recherche der Universitätsklinikums-Archive sowie Kontaktierung aller Hausärzt:innen der Patient:innen konnten einige Daten weiterhin nicht ermittelt werden. Da insbesondere das Outcome (OS, PFS) in der Analyse betrachtet wurde, verringerte sich hier die Aussagekraft. Von 38 der radiotherapeutischen Patient:innen konnte trotz intensiver Nachverfolgung kein OS, von 24 Patient:innen kein PFS ermittelt werden. Für 5 Patient:innen der Kohorte Extreme fehlte OS, für 3 Patient:innen PFS. Ein Selektionsbias entsteht daraus, dass nur Patient:innen mit einer möglichen Indikation für eine Radiotherapie über die Klinik vorstellig wurden, Patient:innen mit reiner Indikation für eine Systemtherapie zumeist über die HNO- sowie ambulanten Onkolog:innen behandelt werden. HPV- und EBV-Status sind wichtige Parameter für das Outcome von KHT (s. 1.2.2), wie auch mit der aktualisierten TNM-Klassifikation dargelegt wurde<sup>37,38</sup>. Auf Grund der jedoch sehr geringen Anzahl dokumentierten HPV- sowie EBV-Status (n=30 und n=9) entschieden wir uns gegen weiterführende Analysen. Eine flächendeckende Dokumentation von HPV- sowie EBV-Status der KHT sollte zukünftig angestrebt werden, um diesen in zukünftigen Studien angemessen betrachten zu können.

Anders als bei einer prospektiven Studie können Patient:innen nicht nach Risikogruppen und Charakteristika selektiert eingeschlossen werden, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt ist. Eine Möglichkeit, die Unterschiede herauszurechnen, ist das Propensity



Score Matching, bei dem mit einem Modell jeweils die ähnlichsten Patient:innenpaare einander zugeordnet werden<sup>138</sup>. Dieses hätte auf der einen Seite eine bessere Gruppenvergleichbarkeit zur Folge, auf der anderen Seite jedoch auf Kosten der Fallzahl, die im Modell nicht mehr eingeschlossen werden können. Wir entschieden uns in Zusammenschau gegen ein Propensity Score Matching. Deswegen führten wir vor Analyse der primären Endpunkte OS, PFS und Toxizität Gruppenvergleiche mittels Chi-2, Fisher Exakt sowie Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede durch. Die dabei dargestellten Unterschiede der Gruppen sind jeweils dokumentiert, kenntlich gemacht und werden an geeigneter Stelle diskutiert. Insbesondere auf Grund fehlender Werte gelang es nicht, alle in der univariaten Analyse als signifikant errechneten Variablen in multivariate Cox Regressions Modelle einzuschließen. Wir entschieden uns, ausschließlich signifikante Werte  $p < 0,05$  einzuschließen. Die Auswahl erfolgte zudem dahingehend, möglichst viele Werte einschließen zu können. Trotzdem ergeben sich hieraus Limitationen in der Interpretation, sodass Ergebnisse im Kontext diskutiert werden. Eine Vergleichbarkeit wird durch Bezugnahme auf andere Studien generiert.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Patient:innenkollektiv**

Um die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine breitere Masse beziehen zu können, sollte die von uns untersuchte Kohorte einen möglichst repräsentativen Querschnitt bilden. In Deutschland erkrankten laut epidemiologischem Bericht des RKI für KHT in Deutschland 2014 12.660 Männer und 4.560 Frauen neu an einem KHT<sup>139</sup>. Das Geschlechterverhältnis betrug somit für 73,52% Männer und 26,48% Frauen. In unserer Kohorte waren 72,2% der Patient:innen männlich, 27,8% der Patient:innen weiblich, sodass wir hier von einer vergleichbaren Kohorte ausgehen können. In Deutschland beträgt das mittlere Alter bei Erkrankung mit KHT für Männer 63 Jahre, für Frauen 65 Jahre<sup>139</sup>. Das Alter bei Diagnose des RMKHT lag bei unserer Kohorte für Männer bei 62 Jahren, für Frauen bei 65,5 Jahren. Obwohl sich hier ein sehr ähnlicher Altersdurchschnitt zeigt, müssen wir bei Betrachtung von LR-KHT sowie FM-KHT bedenken, dass die eigentliche Erstdiagnose des Tumors bereits zuvor erfolgte. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose in unserer Kohorte lag bei 59 Jahren für Männer und Frauen. Somit waren unsere Patient:innen etwas jünger als der Bundesdurchschnitt. Die drei am häufigsten in Deutschland auftretenden KHT (2014) sind in absteigender Reihenfolge lokalisiert im Oropharynx, Mundhöhle und Lippe sowie Larynx<sup>139</sup>. In unserer Kohorte befanden sich etwas mehr Mundhöhlen- und Lippentumoren als Oropharynxtumoren, jedoch zeigte sich ein ähnliches Verteilungsbild, sodass wir hier von einer annähernden Vergleichbarkeit ausgehen können. Anzumerken ist, dass wir zudem Mehretagenkarzinome sowie das CUP-Syndrom

einschlossen, die in den Zahlen des RKI nicht berücksichtigt werden, insgesamt (n=14; 7,8%) jedoch einen geringen Anteil ausmachten.

		Kohorte Uniklinik Köln	RKI – Zahlen Deutschland (2014) <sup>139</sup>
		in n (%)	in n (%)
<b>Geschlecht</b>	Männer	130 (72,2)	12.660 (73,5)
	Frauen	50 (27,8)	4.560 (26,5)
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	Männer	59	63
	Frauen	59	65
<b>Alter bei RMKHT</b>	Männer	62	.
	Frauen	65,5	.
<b>Tumor</b>	Mundhöhle und Lippe	58 (32,2)	4.801 (27,9)
	Nasopharynx	9 (5,0)	366 (2,1)
	Oropharynx	42 (23,3)	4.834 (28,1)
	Hypopharynx	14 (7,8)	1.657 (9,6)
	Larynx	24 (13,3)	3.495 (20,3)
	Nasen- und NNH	9 (5,0)	899 (5,2)
	Speicheldrüsen	10 (5,6)	949 (5,5)
	CUP	7 (3,9)	.
	Mehretagenkarzinom	7 (3,9)	.

**Tabelle 63: Vergleich Geschlecht, Alter und Tumorlokalisation mit den deutschlandweiten epidemiologischen Daten des RKI zu KHT.** In unserer Kohorte zeigt sich ein annähernd ähnliches Geschlechterverhältnis. Patient:innen unserer Kohorte waren mit durchschnittlich 59 Jahren bei Erstdiagnose etwas jünger als der bundesdeutsche Durchschnitt, die Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten war weitestgehend vergleichbar.

#### 4.2.2 Bestrahlungen von RMKHT

**Bestrahlungsvolumen bei Re-RT war geringer als bei Erst-RT** (GTV 36,1 zu 66,50 ccm, PTV 206,7 zu 634,75 ccm). Unsere Daten entsprechen hiermit Empfehlungen, bei Re-RT die Größe von GTV auf die nachgewiesene Tumorgröße zu beschränken, da erneute Rezidive zu 96% innerhalb des bestrahlten Areals auftreten und zudem umliegendes Gewebe bei Re-RT besonders geschont werden sollte<sup>39,93</sup>. Um genau nachvollziehen zu können, bei welchen Re-RT Lokalrezidiven es sich um in-field bzw. out-of-field Rezidive gehandelt habe, wäre ein Vergleich des vorbestrahlten Gebietes mit Bildgebung neu-aufgetretener Rezidive interessant. Bei 82 Patient:innen (57,3%) wurde das LAG bei RMKHT mitbestrahlt. **Signifikant seltener wurde das LAG bei Re-RT als bei Erst-RT** (n=64; 67,4% zu n=18; 37,5%) (p<0,001). Dies entspricht gängigen Empfehlungen. Während bei fortgeschrittenen nicht-rezidierten und nicht-metastasierten Tumoren mit Verdacht auf Lymphknotenbeteiligung das LAG eingeschlossen werden sollte, wird für Re-RT empfohlen, dass LAG nur dann zu bestrahlen, wenn nachweislich Lymphknotenmetastasen vorliegen<sup>39,53</sup>. Zusätzlich bedeutet ein Miteinschluss des LAG mit größerem GTV bzw. PTV erhöhte Toxizität, weswegen

insbesondere in der Re-RT empfohlen wird, die Größe des GTV ausschließlich auf das Rezidiv zu beschränken<sup>93</sup>. **Patient:innen wurden durchschnittlich lokal mit 60 Gy bestrahlt** (IQR 16,33). **Re-Bestrahlungen erfolgten im Durchschnitt mit 9 Gy und damit 14,8% Strahlendosis weniger als Erst-Bestrahlungen** (EQD2<sub>10Gy</sub> 53,10 Gy zu 62,36 Gy). In der Outcome-Gruppe LR-KHT erhielten Erst-RT 62,84 Gy, Re-RT Patient:innen 53,99 Gy. Eine ausreichend hohe Strahlendosis ist für ein adäquates Tumoransprechen essenziell. Für definitive Re-RT wird eine Dosis, wenn toleriert, von  $\geq 60$  Gy bzw. 60-66 Gy empfohlen<sup>39,140,141</sup>. Für Re-RT Patient:innen, die zuvor mit einer Salvage-OP operiert wurden, könnten hingegen Dosen zwischen 50-60 Gy ausreichend sein<sup>141</sup>. Die von uns applizierte Strahlendosis lag im unteren Bereich der empfohlenen Dosierung für Re-RT Setting. Die im optimalen Falle applizierte Dosis ist jedoch bei Patient:innen mit Re-RT oftmals zur Vermeidung kumulativer Strahlenschäden umliegender Strukturen begrenzt. So liegt die maximale TD für das naheliegende Rückenmark bei 50 Gy<sup>142</sup>. Hier gilt also die vorsichtige Abwägung zwischen Vermeidung ausgeprägter Toxizität und maximaler Tumorkontrolle.

Der häufigste Ort, an dem Fernmetastasen in unserer Kohorte bestrahlt wurden, war das Gehirn (n=12; 22,2%), gefolgt von Lunge (n=10; 18,5%) und Thoraxwand (n=5; 9,3). Die Bestrahlungsorte unterschieden sich etwas von den typischen Lokalisationen von FM-KHT. In einer Untersuchung zum Fernmetastasen-Status von Duprez et al. (2017) traten Metastasen am häufigsten in der Lunge (n=110; 78,0%), gefolgt von Knochen (n=42; 29,7%) und Leber (n=24; 17,0%)<sup>43</sup>. Je nach Lokalisation von Metastasen unterscheiden sich Therapiekonzepte. Die Indikation zur palliativen Bestrahlung von Fernmetastasen wird besonders dann gestellt, wenn es gilt, Symptome und Komplikationen zu lindern<sup>39</sup>. Die Größe von GTV bei Bestrahlung von Fernmetastasen hängt maßgeblich von der Größe der zu bestrahlenden Fernmetastase ab. Fernmetastasen wurden mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT durchschnittlich mit EQD2<sub>10Gy</sub> von 40 Gy bestrahlt. Bestrahlungen von Fernmetastasen wurden teilweise stereotaktisch nach gängigem Standard durchgeführt. Empfohlene Dosierungen für palliative Bestrahlung bei metastasierten KHT liegen zwischen 30-50 Gy in normo- oder hypofraktionierter Bestrahlung<sup>39</sup>. Zieldosen waren insgesamt geringer als im kurativen sowie definitiven Ansatz bei RMKHT.

#### **4.2.3 Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf Nebenwirkungen**

163 (90,6%) aller Patient:innen, die mit RMKHT radiotherapeutisch behandelt wurden, gaben mindestens eine Nebenwirkung an. Bei Patient:innen mit Lokalrezidiven betraf dies fast alle Patient:innen (n=110; 98,2%). RT, RCT und RIT zeigten weitestgehend vergleichbare Toxizität sowohl in der Gruppe aller RMKHT als auch für LR-KHT. Radiotherapien waren weitestgehend

vergleichbar mit dem Extreme Schema. Unterschiede betrafen vor allem die Inzidenz typischer radiotherapeutischer Nebenwirkungen. So trat erwartungsgemäß eine **Xerostomie** signifikant seltener bei Extreme als bei Radiotherapien auf. Xerostomie ist die häufigste Nebenwirkungen in der Behandlung von KHT mit Radiotherapien<sup>57,143,144</sup>. Die Anwendung von sowohl Extreme als auch anderen Kombinationschemotherapien führte in Studien nicht zum vermehrten Auftreten von Xerostomie<sup>107,113,125</sup>. Wir bestätigten Ergebnisse diesbezüglich auch in unserer Kohorte. Wir beobachteten eine erhöhte Rate an Xerostomie für Patient:innen der Gruppe RIT (n=12; 75%) im Vergleich zu RT (n=19; 39,6%) und RCT (n=30; 23,9%) für RMKHT. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede bezüglich  $\geq$  III Toxizität. Unsere Ergebnisse widersprechen Daten, die ein vergleichbares Auftreten von Xerostomie bei RT und RIT beschreiben<sup>78</sup>. Ein wichtiger Einflussfaktor für das Auftreten von Xerostomie betrifft die bestmögliche Schonung der Parotisdrüsen<sup>57</sup>. Die Anwendung von IMRT Verfahren ging in verschiedenen Studien mit geringerem Auftreten von Xerostomie im Vergleich zur 3D-CRT einher<sup>57,65,145</sup>. In der PASPORT Studie konnte die Rate von Xerostomie  $\geq$  Grad II von 74% bei 3D-CRT auf 38% bei IMRT gesenkt werden<sup>57</sup>. Jedoch wurden Patient:innen der Gruppe RIT in unserer Kohorte sogar signifikant häufiger mit VMAT, einer IMRT Form, bestrahlt als Patient:innen mit RT und RCT, RT-Patient:innen wurden signifikant häufiger mit 3D-CRT bestrahlt ( $p < 0,001$ ). Möglicherweise könnte also das Ergänzen der Radiotherapie mit Cetuximab als Radiosensitizer zu verstärktem Auftreten von Xerostomie geführt haben. Die geringe Fallzahl von n=16 für RIT sollte hierbei in Betracht gezogen werden, da insbesondere individuelle Aspekte wie ein größeres Bestrahlungsvolumen oder -feld hier eine Rolle spielen können.

**Zahnschäden** traten häufiger unter Behandlung mit RIT als unter Behandlung mit RT oder RCT auf. Eine erhöhte Inzidenz von Zahnschäden sowie Kieferosteonekrosen unter Radiotherapie ist generell bekannt<sup>146-148</sup>. Die Erfassung des Zahnstatus vor radiotherapeutischer Behandlung und die regelmäßige Kontrolle auch während und nach der Therapie werden in Leitlinien empfohlen<sup>25,39</sup>. Hyposalivation durch Speicheldrüsenschädigung schädigt die Zahnschubstanz und kann langfristig, aber auch akut durch Schädigung des Zahnhalteapparates den Zahnstatus deutlich verschlechtern<sup>148,149</sup>. Eine etwas höhere Rate von Zahnschäden bei kombinierter RCT wurde beschrieben<sup>143</sup>. Nach unserem besten Wissen ist eine erhöhte Inzidenz von Zahnschäden unter Cetuximab mit sowie ohne Radiotherapie jedoch bis dato nicht bekannt und wurde in häufig zitierten Studien nicht beschrieben<sup>78,112,150</sup>. Ausgeprägte Xerostomie mit Hyposalivation nach radiotherapeutischer Behandlung könnte ein Einflussfaktor für vermehrt auftretende Zahnschäden sein. Es erscheint uns jedoch nur bedingt plausibel, dass die Zahnschäden als Resultat einer Xerostomie bereits innerhalb von 3 Monaten aufgetreten sein sollten. Alternativ könnte hier ein Selektionsbias vorliegen.

Patient:innen mit schlechterem Allgemeinzustand, u.a. hohem ECOG PS die für aggressive Therapien nicht in Frage kommen, können alternativ eine RIT erhalten<sup>107</sup>. Gewissermaßen könnte bei Patient:innen mit schlechterem ECOG PS also eine Prädisposition für Zahnkomplikationen z.B. durch mangelnde Versorgungsmöglichkeit oder Komorbiditäten vorliegen, sodass die erhöhte Inzidenz von Zahnschäden vielmehr Ausdruck eines generell schlechteren Allgemeinzustandes ist. Inwiefern Zahnschäden unter RIT vermehrt auftreten können, ist ein interessanter Punkt für weiterführende Studien.

**Übelkeit** betraf 21 (87,5%) aller mit Extreme behandelten Patient:innen, 16 (29,1%) der Patient:innen mit RCT, 3 (16,7%) der Patient:innen mit RIT und 5 (12,8%) der RT-Patient:innen ( $p < 0,001$ ). Damit trat Übelkeit signifikant häufiger bei Patient:innen mit Extreme auf als bei Patient:innen, die mit alleinigen oder kombinierten Radiotherapien behandelt wurden. Übelkeit ist ein häufiges Symptom systemischer Therapien und als Nebenwirkung von systemischen aber auch Radiotherapien bei KHT bekannt<sup>107,115,151,152</sup>. Maranzano et al. (2010) beschreiben eine Inzidenz von 28,4% für Übelkeit und 11,9% für Erbrechen, Enblom et al. (2009) von 46% für Übelkeit bei Bestrahlungen im Kopf-und-Hals Bereich<sup>151,153</sup>. Nach aktuellem Konsens wird das emetogene Potenzial von Radiotherapien bei Bestrahlung im Kopf-und-Hals Bereich insgesamt jedoch als eher niedrig (30-60% Inzidenz) und niedriger als beispielsweise für abdominelle Bestrahlungen beschrieben<sup>152</sup>. Eine Ursache von Übelkeit bei systemischer Chemotherapie sind emetogene, also übelkeit-erregende, Chemotherapeutika, zu denen insbesondere auch Platin-haltige Substanzen gehören. Cisplatin gilt als hoch emetogen (>90% emetogene Inzidenz), Carboplatin als moderat emetogen (30-90% emetogene Inzidenz)<sup>154,155</sup>. Platine sind Bestandteil des Extreme-Schemas, finden aber auch in Schemata für RCT Anwendung. In unserer Kohorte wurde eine Platin-basierte RCT allerdings nicht immer, sondern nur in 81,16% (56 von 69 Fällen) durchgeführt. Zudem lag die durchschnittliche Cisplatin-Dosis in der Kohorte RCT mit 32,14mg/m<sup>2</sup> weit unter der im Extreme-Schema verwendeten Dosis von 100mg/m<sup>2</sup>. Dies sind hier sicherlich wichtige Einflussfaktoren, weswegen Übelkeit in der Gruppe RCT mit 29,1% zwar häufiger als in den Gruppen RT und RIT auftrat, aber weitaus seltener als in der Gruppe Extreme mit 87,2%. Der Anteil an Übelkeit in der Gruppe Extreme war sehr hoch, auch im Vergleich zu anderen Studien. Soulières et al. (2016) erfassten Übelkeit bei 47,9% bzw. 49,4%, Erbrechen bei 31,0% bzw. 38,2% der Patient:innen bei Therapie mit Extreme in einer Kohorte von 77 Patient:innen<sup>156</sup>. Bei nur 5% (n=12) der Patient:innen im Extreme-Trial von Vermorken et al. (2008) trat Erbrechen mit CTCAE  $\geq$  Grad II auf<sup>107</sup>. Für Übelkeit wurde keine Angabe gemacht. Effekte geringerer Fallzahl sollten in unserer Kohorte bedacht werden. Unterschiede zwischen Radiotherapie und Extreme könnten auf Grund unterschiedlicher Dokumentationssysteme zwischen HNO und Strahlentherapie entstanden sein. Zusammenfassend war die Inzidenz von Übelkeit bei

Radiotherapien in unserer Kohorte etwas geringer als die durch Kolleg:innen ermittelte Inzidenz. Wir konnten eine höhere Inzidenz von Übelkeit in der Gruppe Extreme im Vergleich zu Radiotherapien beschreiben. Im Vergleich zu anderen Studien erscheint uns der Anteil an Übelkeit in der Kohorte Extreme jedoch etwas hoch, sodass Studienlimitationen in der Interpretation bedacht werden sollten.

Wir zeigten mit unseren Daten, dass eine ausgeprägte **Müdigkeit** (Fatigue) bei Patient:innen mit RMKHT und RCT im Vergleich zu Patient:innen mit RT und RIT signifikant seltener auftrat (RCT n=9; 23,7%, RT n=22; 51,2%, RIT n=4; 57,1%) ( $p=0,022$ ). Ergebnisse für LR-KHT zeigten einen ähnlichen Trend, waren jedoch nicht signifikant ( $p=0,123$ ). Für Extreme lagen uns keine Daten vor. Daten aus Studien geben als Inzidenz von Fatigue unter Cetuximab mit Chemotherapie Inzidenzen von 36% (Burtness et al.) oder 45,5% bzw. 50,7% (Soulières et al.) an<sup>95,156</sup>. Für RCT bei RMKHT beschrieben wir eine ähnliche Inzidenz von Fatigue wie Taberna et al. (2015) (n=45; 30%) bei fortgeschrittenen KHT<sup>157</sup>. Für die kombinierte RCT bei KHT ist im Vergleich zur alleinigen RT jedoch eine Verschlechterung von Fatigue beschrieben, was unseren Ergebnissen widerspricht<sup>158</sup>. Jereczek-Fossa et al. (2007) beschreiben zudem mehr Fatigue bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patient:innen<sup>158</sup>. RCT Patient:innen mit RMKHT waren signifikant jünger als RT und RIT Patient:innen, sodass auch hier ein gegenteiliges Ergebnis zu erwarten gewesen wäre. Fatigue unter onkologischer Therapie kann tumorbedingt, durch tumorbedingte Komplikationen wie eine Tumoranämie, als Nebenwirkung von Medikamenten, sowie als häufige Nebenwirkung von Radiotherapien auftreten<sup>76,155</sup>. Es wäre interessant, inwiefern sich unsere Ergebnisse in einer größeren Kohorte bestätigen ließen sowie mögliche protektive Einflüsse der Gruppe RCT auf das Auftreten von Fatigue zu identifizieren. Limitationen unserer Analyse sind hierbei allerdings, dass wir nicht nachvollziehen konnten, inwiefern Fatigue bereits vor Beginn der Therapie als Symptom bekannt war.

Wir konnten für LR-KHT zeigen, dass **Blutungen** in der RCT-Gruppe signifikant seltener auftraten als in den Gruppen RT und RIT (RCT 0; RT n=7; 28,0, RIT n=2, 33,3) ( $p=0,002$ ). Die Aussagekraft für RIT ist bei einer Gesamtzahl von n=6 jedoch eingeschränkt. Ein ähnlicher, wenn auch nicht signifikanter Trend zeigte sich auch für alle RMKHT. Blutungen im Kopf-und-Hals Bereich sind ein häufiges und gefürchtetes, die Lebensqualität beeinflussende Symptom bei Tumorwachstum und Tumorprogress bei RMKHT<sup>97,159</sup>. Inzidenzen von Blutungen sowohl tumor- als auch therapiebedingt werden für ca. 6-14% aller Patient:innen beschrieben<sup>160</sup>. Für Kombinationschemotherapien mit Cetuximab beschrieben Burtness et al. (2019) Blutungen aus dem Tumorgebiet unter Therapie in 5%<sup>95</sup>, eine ähnliche Inzidenz zu der von uns für das Extreme-Schema ermittelten Inzidenz. Für 39 Studien im systematischen Review beschreiben

Dionisi et al. (2019) eine globale Inzidenz von etwa 6% für Todesfälle durch Blowout der Karotiden<sup>140</sup>. Diese sind von mukosalen Blutungen aus dem Tumorgewebe sowie Hautblutungen unter Strahlentherapie zu unterscheiden. Nach unserem besten Wissen gibt es keine Daten, die geringere Raten von Blutungen unter Therapie mit RCT im Vergleich zu RT und RIT beschreiben. Eine Ursache könnte in der Patient:innenselektion begründet sein. Hochgradig fortgeschrittene Tumoren werden, wenn keine aggressive RCT mehr möglich ist, mit palliativer RT bestrahlt. Wenn also das Tumorgeschehen so fortgeschrittenen war, dass keine RCT mehr möglich war, könnte also auch das Risiko für Blutungen generell erhöht gewesen sein. Leider konnten wir anhand der Dokumentation Art und Stärke der Blutung nicht weiter unterscheiden, sodass weitere Interpretationen und Analysen nicht möglich waren.

Alle dokumentierten Fälle einer **akuten Nierenschädigung** betrafen in unserer Kohorte für RMKHT Patient:innen, die entweder Extreme erhielten (n=4), oder mit einer RCT behandelt wurden (n=4). Auch Gillison et al. (2019) beschreiben ein erhöhtes Auftreten von akuter Nierenschädigung unter RT mit Cisplatin im Vergleich zu RT mit Cetuximab<sup>161</sup>, sodass wir vor allem davon ausgehen, dass die zusätzliche Systemtherapie ursächlich für die Nierenschädigung gewesen ist. Komplikationen, die mit **Schädigung der Haut** einhergingen (ausgeprägte Herpesinfektion, Abszess, ausgeprägte Epitheliolyse), traten insbesondere bei Patient:innen unter RIT auf. Da insbesondere Akne-förmige Hautveränderungen unter Cetuximab plus RT bekannt sind, erscheint uns auch ein vermehrtes Auftreten von Hautkomplikationen im Vergleich zu RT und RCT als logisch<sup>111,156,162</sup>.

#### 4.2.4 Einfluss von RT, RCT, RIT und Extreme auf OS, PFS

Patient:innen mit RMKHT haben ein schlechtes Outcome mit limitierter OS und PFS Zeit. Patient:innen mit RMKHT überlebten im median 12 Monate, Patient:innen mit LR-KHT 15 Monate, mit FM-KHT 8 Monate. Auch das PFS betrug nur wenige Monate. 7 Monate für RMKHT, 9 Monate für LR-KHT und 5 Monate für FM-KHT. Große Vergleichsstudien zu Beginn des Betrachtungszeitraums unserer retrospektiven Studie (2010) gaben etwas kürzeres OS zwischen 6-10 Monaten an<sup>16,159</sup>, während neuere große Phase-III-Studien mit Behandlung von RMKHT mit Immuntherapeutika mittlerweile ein Überleben für RMKHT von bis zu 15 Monaten erreichen<sup>95</sup>. Die Überlebensanalysen unserer Kohorte können wir also etwa in der Mitte der aktuellen Entwicklungen einordnen. Im folgenden wird an gegebener Stelle auf Unterschiede im Gruppenvergleich eingegangen. OS und PFS Werte der unterschiedlichen Therapiegruppen RT, RCT, RIT und Extreme sind in Tabelle 64 aufgeführt. Wenn proportionale Hazards nicht erfüllt waren, verzichteten wir auf die Signifikanz-Analyse mittels Log-rank Verfahren.

	<b>RMKHT</b> <b>OS Monate (CI) / n</b>	<b>LR-KHT</b> <b>OS Monate (CI) / n</b>	<b>FM-KHT</b> <b>OS Monate (CI) / n</b>
<b>Alle Radiotherapien</b>	12 (9,42; 14,58) / 141	15 (11,47; 18,54) / 88	8 (4,47; 11,53) / 52
<b>RT</b>	10 (4,17; 15,83) / 73	17 (6,43; 27,57) / 38	8 (5,10; 10,90) / 35
<b>RCT</b>	13 (10,86; 15,14) / 53	15 (2,08; 26,92) / 37	6 (2,73; 9,27) / 16
<b>RIT</b>	8 (2,32; 13,68) / 15	8 (0,95; 15,05) / 13	-
<b>Extreme</b>	13 (9,32; 16,68) / 22	-	12 (6,13; 17,87) / 13
	<b>RMKHT</b> <b>PFS Monate (CI) / n</b>	<b>LR-KHT</b> <b>PFS Monate (CI) / n</b>	<b>FM-KHT</b> <b>PFS Monate (CI) / n</b>
<b>Alle Radiotherapien</b>	7 (5,52; 8,48) / 159	9 (7,38; 10,62) / 98	5 (3,74; 6,26) / 60
<b>RT</b>	7 (4,51; 9,49) / 79	10 (6,87; 13,13) / 41	5 (3,50; 6,50) / 38
<b>RCT</b>	8 (6,06; 9,94) / 63	9 (5,83; 12,17) / 42	5 (2,76; 7,24) / 21
<b>RIT</b>	7 (4,31; 9,69) / 17	8 (3,27; 12,73) / 15	-
<b>Extreme</b>	11 (5,48; 16,52) / 24	-	8 (4,37; 11,63) / 14

**Tabelle 64: Mediane OS und PFS Dauer für RMKHT, LR-KHT und FM-KHT nach Therapiegruppe.**

**Patient:innen mit RIT lebten kürzer als Patient:innen mit RT, RCT und Extreme.** Medianes OS bei RMKHT war vier Monate kürzer als durchschnittliches OS aller Radiotherapien (8 Monate zu 12 Monaten), OS für RIT bei LR-KHT sogar um 7 Monate kürzer (8 Monate zu 15 Monaten). Interessant ist hierbei, dass Patient:innen, die eine alleinige RT erhielten, in unserer Studie länger lebten als Patient:innen mit RIT. Dies widerspricht Studienergebnissen der damals wegweisenden randomisierten Phase-III Studie von Bonner et. al. (2010) zu fortgeschrittenen KHT, in der die Zugabe von Cetuximab als Radiosensitizer einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen RT erbrachte<sup>162</sup>. Es ergibt sich also die Frage, welche Faktoren das schlechtere Abschneiden der Gruppe RIT bedingt haben können. Wichtiger Einflussfaktor für schlechteres OS unter RIT könnte die signifikant geringere Rate an Salvage OPs in der Gruppe RIT bei LR-KHT gewesen sein. Für RT und RCT wurden signifikant häufiger Salvage OPs vor der darauf-folgenden adjuvanten RT/RCT durchgeführt. Die Durchführung einer möglicherweise kurativen Salvage OP bei Diagnose einer Lokalrezidivs ist Standard, wenn immer lokal begrenzte Tumorstadien und Operabilität den Eingriff erlauben<sup>39,96,103</sup>. Dass Patient:innen mit RT/RCT mit multimodalen Konzepten behandelt wurden, könnte dementsprechend starken Einfluss auf das Outcome der Patient:innen gehabt haben. Eine Ursache dafür, dass RIT-Patient:innen weniger operiert wurden, könnte die unterschiedliche Verteilung von UICC Stadien sein. Bei 12,7% aller RT-Patient:innen war das Rezidiv lokal begrenzt (UICC I-II), während bei RIT-Patient:innen ausschließlich lokal fortgeschrittene sowie metastasierte Tumoren (UICC III-IV) diagnostiziert wurden. RIT-Patient:innen hatten signifikant fortgeschrittenere Tumoren. Lokal begrenzte Tumoren sind eine Voraussetzung zur Tumoroperation im Rezidiv-Setting<sup>39</sup>.



**RCT-Patient:innen lebten länger als RIT-Patient:innen** (13 Monate zu 8 Monaten für RMKHT, 15 Monate zu 8 Monaten für LR-KHT). Eine RIT mit Cetuximab wird am ehesten dann empfohlen, wenn Patient:innen für eine aggressivere Therapie mit Chemotherapeutika nicht in Frage kommen. Gründe können beispielsweise hohes Alter oder hoher ECOG PS sein<sup>163</sup>. Radiotherapie-Gruppen waren bzgl. ECOG PS weitestgehend vergleichbar. An unserer Klinik werden Chemotherapien typischerweise nur bis zum 70. Lebensjahr durchgeführt. Dies beruht auf der Grundlage verschiedener Studien, die für Patient:innen über dem Alter von 70 Jahren mit KHT keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie sehen<sup>164,165</sup>. Auch in unserer Studie waren Patient:innen, die eine RCT oder Extreme erhielten im Vergleich zu Patient:innen mit RT oder RIT jünger (RCT 60 Jahre, RT 67, RIT 66, Extreme 61). Alter war allerdings in unserer univariaten Analyse sowohl für RMKHT als auch für LR-KHT nicht signifikant mit kürzerem OS assoziiert, analog zu den Ergebnissen vergleichbarer Studien<sup>99,166,167</sup>. Argiris et al. (2004) verglichen Daten von zwei Phase-III randomisierten Studien und schlussfolgerten, dass höheres Alter zwar mit höheren Raten an Nebenwirkungen einherging, nicht aber mit einer Verschlechterung von OS<sup>168</sup>. Es erscheint uns dementsprechend als eher unwahrscheinlich, dass unterschiedliche Altersverteilung eine relevanter Einflussfaktor für unterschiedliches OS der Gruppen RCT und RIT war. Überlegenheit einer RCT für fortgeschrittene Tumore gegenüber RIT wurde in mehreren Studien beschrieben<sup>161,163,169</sup>. Darunter auch die von Gillison et al. (2019) in Lancet publizierte Studie zu HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, in der eine RIT mit Cetuximab sich der RCT mit Cisplatin als unterlegen zeigte<sup>161</sup>. In einer aktuellen Publikation beschreiben Magnes et al. (2021) erstmals auch eine Unterlegenheit von RIT gegenüber RCT im postoperativen Setting<sup>170</sup>. Große Studien zum Vergleich von RCT/RIT im rezidierten und metastasierten Setting fehlen jedoch bis dato. Ursachen für schlechteres Outcome von RIT-Patient:innen sind somit nicht vollständig geklärt. Nach neuestem Forschungsstandard wurde der EGFR-Antikörper Cetuximab mittlerweile in der Erstlinientherapie von RMKHT durch Nicht-radiotherapeutische-Kombinationstherapien mit anderen Immuntherapeutika, insbesondere PDL1-Inhibitoren wie Pembrolizumab, verdrängt. Wegweisend galt insbesondere die Keynote-048 Phase-III Studie mit Überlegenheit der Kombination aus Pembrolizumab, Platin-haltigem Agens sowie 5-FU gegenüber Cetuximab-basierten Regimes<sup>95,109</sup>. Offen bleibt weiterhin, inwiefern eine Kombination aus Radiotherapie mit Immuntherapien (insbesondere PDL1-Inhibition) im rezidierten und metastasierten Setting das Outcome mittels synergistischer Effekte verbessern könnte, oder inwiefern die immunsuppressive Wirkung der Radiotherapie einer effektiven PDL1-Blockade entgegensteht. Dies ist aktueller Bestandteil laufender Studien<sup>110,124</sup>.

**Patient:innen mit FM-KHT lebten kürzer, wenn sie eine RCT erhielten, als wenn sie mit Extreme behandelt wurden** (OS 6 zu 12 Monate, PFS 5 zu 8 Monate). Dies ist ein interessantes Ergebnis, da eine zusätzliche Bestrahlung ergänzend zur systemischen Therapie natürlich von Nutzen sein sollte. Eine Begünstigung der Gruppe Extreme durch ungleiche Verteilung von Risikofaktoren erscheint uns zudem unwahrscheinlich, da Patient:innen der Gruppe Extreme bei Diagnose des RMKHT sogar in höherem Anteil bereits eine Fernmetastasierung als RCT-Patient:innen aufwiesen (64,0%, n=16 vs. 33,9%, n=21). Die Vergleichsgruppe Extreme ist jedoch klein, sodass ein Vergleich mit Studien zum Outcome von Extreme-Behandlung vonnöten ist, um unsere Aussagen einordnen zu können. Die zuletzt publizierte Phase-III-Studie von Burtness et al. (2019) lieferte neue OS und PFS Daten bei Einsatz von Cetuximab plus Chemotherapie im Vergleich zu PDL1-Inhibitoren und Chemotherapie<sup>95</sup>. Sowohl bei Vermorken et al. (2008) als auch bei Burtness et al. (2019) über eine Dekade später war OS für Extreme etwa 10 Monate und medianes PFS etwa 5-6 Monate<sup>95,107</sup>. Die Patient:innen mit Extreme unserer Studie scheinen somit länger zu überleben als Patient:innen o.g. Studien, sodass hier weitere beeinflussende Faktoren in dieser kleinen Kohorte eine Rolle spielen könnten. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist somit begrenzt. Eine detaillierte prospektive Untersuchung, inwiefern eine ergänzende Radiotherapie zu systemischen Chemotherapien sowie neuen Immuntherapien einen Überlebensvorteil bringen kann oder inwiefern eine zusätzliche Strahlenbelastung eher mit vermehrten Komplikationen einhergeht, wäre nicht nur für lokal fortgeschrittene, sondern vor allem auch für RMKHT von Interesse.

#### **4.2.5 Einfluss von Patient:innen-, Tumor- sowie Behandlungscharakteristika auf OS, PFS**

**Die Anlage einer PEG-Sonde ist unabhängiger negativ prognostischer Faktor für OS bei RMKHT und LR-KHT sowie für PFS bei LR-KHT.** Durchschnittlich lebten Patient:innen, die eine PEG-Sonde erhielten 15 Monate kürzer als Patient:innen ohne PEG, Patient:innen mit LR-KHT sogar 18 Monate kürzer mit PEG als ohne PEG. Interessanterweise zeigt sich bei Anlage einer PEG-Sonde auch verkürztes PFS. Hier gehen wir am ehesten davon aus, dass dies durch die kurze Nachbeobachtungszeit bei hoher Mortalität bedingt ist und dementsprechend ein relevanter Anteil von Patient:innen vor Auftreten eines Progresses verstarben. Zu ähnlichem Ergebnis kamen Siano et al. (2018) in einer retrospektiven Analyse RMKHT. PEG-Anlage führte dort zu einer 1,98-fachen Risikoerhöhung im multivariaten Modell ( $p=0.011$ )<sup>171</sup>. Seltene Fälle einer abdominalen Metastasierung nach PEG-Anlage bei fortgeschrittenen KHT sind beschrieben, weiterführende Ergebnisse bleiben abzuwarten<sup>172</sup>. Die Indikation zur Anlage einer PEG-Sonde bei KHT wird häufig gestellt und gehört zum

Standard im Management fortgeschrittener KHT<sup>173</sup>. Eine ergänzend prophylaktische prätherapeutische Anlage einer PEG wird insbesondere bei ausgeprägtem Gewichtsverlust, starken Schmerzen sowie Dehydratation, Komorbiditäten mit erhöhtem Risiko für eine Mangelernährung und ausgeprägter Aspiration empfohlen<sup>39</sup>. Von Vorteil kann die PEG-Anlage zudem vor intensiver RCT sein<sup>25</sup>. Studien zur prognostischen Relevanz einer PEG-Anlage bei Patient:innen mit RMKHT fehlen bis dato. Die PEG-Anlage sollte dementsprechend als möglicher prognostischer Einflussfaktor in zukünftige prospektive Studien eingeschlossen werden. Frühzeitiges Screening von Patient:innen auf Indikationen für eine PEG-Anlage könnte eine wichtige Maßnahme sein, um mit intensivierter Betreuung und supportiven Maßnahmen (z.B. hochkalorischer Kost) schwere Verläufe zu mildern und OS zu verlängern.

**Untergewichtige Patient:innen überlebten signifikant kürzer als übergewichtige Patient:innen mit RMKHT und LR-KHT.** (OS RMKHT 7 zu 15 Monate, OS LR-KHT 7 zu 23 Monate). Mit  $p=0,052$  war ein höherer BMI knapp nicht signifikant mit besserem OS assoziiert. Untergewicht sowie Gewichtsverlust vor und während einer Tumorthherapie wurden für KHT als negativ prognostischer Faktor beschrieben, Übergewicht und Adipositas als prognostisch günstig<sup>135,174–180</sup>. Eine Erklärung des protektiven Effektes von Übergewicht liegt darin, dass Patient:innen mit Übergewicht einer aggressiven Tumorthherapie mehr Reserven entgegensetzen können und ein kritischer Gewichtsverlust vermieden werden kann<sup>175,176</sup>. Zudem könnten Veränderungen in der Mikroumgebung bei übergewichtigen und adipösen Patient:innen Tumorwachstum und Metastasierung vermindern<sup>180</sup>. Eine abschließende Antwort diesbezüglich jedoch aus, für RMKHT fehlen aussagekräftige Daten. Trotz Limitationen unserer Studie (unvollständige Erfassung des Gewichts) geben unsere Ergebnisse einen Hinweis dafür, dass auch bei RMKHT Übergewicht ein prognostisch günstiger Einflussfaktor für längeres OS sein könnte.

**Patient:innen mit (hs)mGPS Score von 1 oder 2 lebten signifikant kürzer als Patient:innen mit hsmGPS Score von 0.** So hatten Patient:innen mit RMKHT und hsmGPS Score von 2 ein 7,38-faches Risiko ( $p<0,001$ ) zu versterben, als Patient:innen mit hsmGPS Score von 0. Auf Grund der geringen Anzahl valider n-Werte konnte wir hsmGPS trotz signifikanter Ergebnisse nicht in multivariate Modelle integrieren, die aussagekräftigen Ergebnisse der Kaplan-Meier Analyse sowie Cox-Regression lassen jedoch einen prognostischen Einfluss auf das OS vermuten. Hanai et al. (2018) beschrieben erstmals, dass hsmGPS mit Veränderung der Schwelle des CRP-Wertes von 1,0 mg/dl auf  $<0,3$  mg/dl dem mGPS Score überlegen sein könnte<sup>129</sup>. Die Anwendbarkeit von sowohl mGPS und hsmGPS wurde für primäre und primär fortgeschrittene KHT beschrieben<sup>129,181</sup>. Chang et al. (2017) beschreiben die prognostische Aussagekraft für fortgeschrittene KHT unter RCT<sup>128</sup>. Erste neue

Ergebnisse von Studien bei Patient:innen mit RMKHT unter Nivolumab-Therapie bestätigen die prognostische Aussagekraft von mGPS<sup>136,182,183</sup>. Die Anwendbarkeit des hsmGPS Score für RMKHT unter Radiotherapie wurde bis dato nicht untersucht. Unsere Ergebnisse liefern dementsprechend erste Hinweise, dass der GPS auch in dieser Kohorte von Patient:innen ein prognostischer Marker sein könnte, der durch die Kombination aus erniedrigtem Albumin und erhöhtem CRP insbesondere auch Hinweise auf systemische Entzündungsprozesse geben könnte. Weiterführend interessant wäre zudem die Unterscheidung zwischen Erst-RT und Re-RT und prognostischem Einfluss des GPS. Der GPS betrachtet den Einfluss erhöhter CRP Werte sowie erniedrigter Albumin Werte. Erniedrigtes Albumin ist ein bekannter negativ prognostischer Faktor in multiplen Krebsarten und auch für KHT vielfach beschrieben<sup>184,185</sup>. In der Gruppe aller radiotherapeutisch behandelten Patient:innen waren kürzeres OS und PFS signifikant mit erniedrigten Albumin-Spiegel (OS 3 Monate, PFS 3 Monate) im Vergleich zu normalen Spiegel (OS 12 Monate, PFS 7 Monate) (OS  $p < 0,001$ , PFS  $p < 0,001$ ) assoziiert. Das Risiko zu versterben pro Anstieg g/L Albumin sank um 13% in der univariaten Analyse. Das Risiko für einen Progress sank um 10% pro Anstieg um g/L. Für RMKHT unter Radiotherapie könnte sich die negativ prognostische Relevanz von Albumin bezüglich OS und PFS also bestätigen. Albumin-Spiegel sind auch deshalb von besonderem Interesse, da gezeigt werden konnte, dass Radiotherapien den Ernährungszustand von Patient:innen negativ beeinflussen<sup>186</sup>, sodass ein Screening auf Malnutrition und erniedrigte Albumin-Spiegel vor Beginn der Therapie möglicherweise einen protektiven Effekt haben könnte.

**Patient:innen mit erhöhter CRP/Albumin Ratio überlebten signifikant kürzer und erlitten signifikant früher einen Progress sowohl mit RMKHT als auch LR-KHT** (RMKHT OS HR 1,73,  $p < 0,001$ , PFS HR 1,52,  $p = 0,001$ ; LR-KHT OS HR 2,45,  $p = 0,002$ , PFS HR 2,04,  $p = 0,012$ ). Eine unabhängig prognostische Relevant bestätigte sich in unserem multivariaten Modell jedoch nicht. Initial als prognostischer Faktor bei Patient:innen mit Sepsis und andere Tumoren wie beispielsweise für das kleinzellige Lungenkarzinom etabliert<sup>187,188</sup>, zeigte sich zuletzt in Studien zu Nasopharynxkarzinomen und Mundhöhlenkarzinomen eine prognostische Relevanz der Ratio auch für KHT<sup>130-132</sup>. Es gibt jedoch weiterhin wenige Studien zur Relevanz der CRP/Albumin bei KHT und insbesondere auch nicht zu Patient:innen unter Radiotherapie für RMKHT, weswegen unsere Ergebnisse einen wichtigen ersten Schritt zur weiteren Untersuchung der Ratio darstellt.

**Höherer Hämoglobin-Spiegel vor Therapie ist ein unabhängig prognostisch günstiger Faktor für OS für Patient:innen mit RMKHT** (multivariat,  $p = 0,015$ ). In unserer Analyse kommen wir zu ähnlichen Ergebnissen wie vorhergegangene Studien<sup>167,189,190</sup>. Niedriger Hämoglobin-Spiegel z.B. im Rahmen einer Tumoranämie ist ein seit Langem bekannter

Risikofaktor für schlechteres OS und geringere lokoregionäre Kontrolle bei KHT<sup>189,190</sup>. Dies gilt ebenso für Patient:innen, die mit KHT radiotherapeutisch behandelt werden<sup>167,191</sup>. Ursächlich hierfür ist vermutlich ein multifaktorieller Prozess. Einerseits kann eine Anämie Zeichen eines aggressiveren Tumorverlaufes mit schlechterer Prognose sein, andererseits zeigen Tumoren unter anämisch-hypoxischen Bedingungen erniedrigte Radiosensitivität, mit möglicherweise schlechterem Therapieanspreche<sup>189,192</sup>. Die Kontrolle des Hb-Wertes wird routinemäßig durchgeführt und ist somit gut geeignet, Patient:innen mit Anämien frühzeitig zu erkennen. Zukünftig könnte die Bestimmung einer Hämoglobin/Erythrozytenverteilungsbreite (Hb/RDW) eine weitere Möglichkeit sein, Patient:innen frühzeitig auf Anämie-assoziierte Blutbildveränderungen zu screenen. Eine erste retrospektive Studie von Tham et al. (2018) konnte zeigen, dass erniedrigte Hb/RDW Ratio mit geringerem PFS, jedoch nicht OS, einherging<sup>193</sup>. Eine Assoziation von erniedrigter Hb/RDW Ratio und schlechtem Outcome wurde für andere Tumoren, wie beispielsweise das Ösophaguskarzinom, bereits beschrieben<sup>194</sup>. Eine Erfassung der Hb/RDW Ratio für RMKHT erscheint für zukünftige Studien als sinnvoll. Wir betrachteten Hb-Spiegel von Männern und Frauen zusammen in dieser Analyse auf Grund der geringeren Fallzahl an Frauen. In größeren Studien wäre es sinnvoll, auf Grund der unterschiedlichen Hämoglobin-Spiegel von Männern und Frauen sowie unterschiedlichen Cut-Off-Werten, eine nach Geschlechtern aufgeteilte Analyse durchzuführen.

**Patient:innen, die bei Erstdiagnose des Tumors operiert werden konnten, überlebten auch im RMKHT-Setting signifikant länger als Patient:innen ohne Operation** (RMKHT 13 zu 9 Monaten, LR-KHT 16 zu 7 Monaten). Ein Progress trat bei RMKHT signifikant später auf (8 zu 6 Monaten). Die Operation eines KHT ist Standard in der Erstlinienbehandlung von KHT<sup>39</sup>. Auch ein Großteil unserer RMKHT-Patient:innen wurden bei Erstdiagnose des Tumors operiert (n=136; 84,4%). Dass bei 25 Patient:innen (n=15,6%) keine Operation durchgeführt wurde, kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann eine vollständige Resektion bei großer Ausbreitung und fortgeschrittenen Stadien nicht vollständig möglich sein. Ein Nicht-Erreichen einer R0-Resektion geht jedoch mit signifikant schlechterem OS und PFS einher<sup>195</sup>. Zum anderen gibt es zahlreiche individuelle Faktoren wie Inoperabilität bei hoher Morbidität oder die Ablehnung einer Operation<sup>39</sup>. Es ist also davon auszugehen, dass Patient:innen, die initial schon nicht operiert werden konnten, gewissermaßen von Beginn an eine Gruppe mit höherem Risiko darstellen. Durchführung einer Salvage OP im Vorfeld einer radiotherapeutischen Behandlung war ein prognostisch günstiger Einflussfaktor für OS und PFS bei RMKHT sowie LR-KHT. Ein signifikanter Einfluss in der Kaplan-Meier sowie univariaten Analyse blieb im multivariaten Modell nicht bestehen. Die Durchführung einer Salvage OP ist die beste kurative Option bei LR-KHT und sollte bei lokal begrenztem Tumor

und Operabilität möglichst angestrebt werden<sup>39,96,103,196</sup>. Wir bestätigten bekannte Ergebnisse noch einmal für unsere Kölner Kohorte von RMKHT.

**Ein innerhalb von 6 Monaten nach initialer Therapie aufgetretenes Rezidiv (Frührezidiv) ist ein unabhängig negativ prognostischer Prädiktor für PFS bei LR-KHT.** Patient:innen mit Frührezidiv erlitten signifikant früher einen Progress als Patient:innen ohne Frührezidiv (4 Monate vs. 10 Monate,  $p=0,004$ ). Eine Ursache für schlechteres Outcome bei Frührezidiven ist die Entwicklung einer Radioresistenz durch radioresistente Clons<sup>141,197</sup>. Bei Re-RT sprechen Tumorzellen dann faktisch nicht mehr bzw. schlechter auf eine Bestrahlung an. Es besteht dementsprechend Konsens, bei zuvor radiotherapeutisch behandelten Rezidiven keine Re-RT durchzuführen, wenn diese weniger als 6 Monate her ist<sup>39</sup>. 20 der 22 Patient:innen mit Frührezidiv von LR-KHT waren zuvor ausschließlich operiert worden und hatten keine radiotherapeutische Behandlung erhalten. Nur 2 Patient:innen hatten zuvor eine Bestrahlung der Tumorregion erhalten, sodass Empfehlungen in der Kohorte weitestgehend Anwendung fanden. Die Entwicklung radioresistenter Clone scheint somit für schlechteres Outcome in unserer Kohorte nicht ausschlaggebend gewesen zu sein, sodass Frührezidive auch unabhängig der vorherigen Therapie ein negativ prognostischer Prädiktor für PFS bei LR-KHT sind.

**Höhere Strahlendosis verlängerte das OS bei Patient:innen mit RMKHT und LR-KHT signifikant, war jedoch kein unabhängig prognostischer Faktor. Signifikant länger lebten Patient:innen, die mit einer Strahlendosis EQD2<sub>10Gy</sub>  $\geq 50$  Gy bestrahlt wurden im Vergleich zu einer Dosis  $< 50$  Gy.** Sowohl für Bestrahlungen von RMKHT mit  $\geq 50$  Gy oder  $\geq 55$  Gy zeigte sich OS mit 15 Monaten signifikant länger als für geringere Dosen ( $p=0,001$ ). Durch Bestrahlung mit  $\geq 60$  Gy wurde im Vergleich zu  $< 60$  Gy kein signifikanter Vorteil mehr erreicht, zudem war OS mit 14 Monaten sogar kürzer als bei Bestrahlung  $\geq 50$  und  $\geq 55$  Gy, sodass möglicherweise ab 60 Gy weitere Effekte wie höhergradige Toxizität einen möglichen Überlebensvorteil mindern. Ähnliche Ergebnisse erzielten wir für LR-KHT. Im Kontext von Rezidiv- und Re-RT werden Dosen zwischen 60-70 Gy empfohlen, wenn sie toleriert werden, in Kombination mit vorausgegangener Salvage OP könnten auch Dosen von 50-60 Gy ausreichen<sup>39,100,140,141</sup>. Unsere Ergebnisse bestätigen Ergebnisse anderer Studien hier nur zum Teil. Wir kamen zwar zu dem Schluss, dass Dosen  $\geq 50$  Gy OS sowie PFS signifikant verbessern konnten, was für Re-RT Patient:innen von Riaz et al. (2014) oder von Caudell et al. (2018) für das Setting post-Salvage OP beschrieben wurde<sup>100,141</sup>. Caudell et al. (2018) wiederherum ergänzt jedoch, dass im definitiven Setting Dosen von  $> 66$  Gy das Outcome signifikant verbessern und folglich beide Gruppen unterschieden werden sollten<sup>141</sup>. Hier widersprechen unserer Ergebnisse den Ergebnissen der Kolleg:innen. Für Dosen  $\geq 60$  Gy

zeigte sich bei uns kein signifikanter Unterschied mehr für OS und PFS, das mediane OS war für RMKHT und LR-KHT sogar kürzer als bei Bestrahlung mit 50 Gy und 55 Gy. Dies ist auch insofern interessant, als dass wir anders als die Kolleg:innen zusätzlich auch Erst-RT Patient:innen betrachteten, die auf Grund geringerer Vorbelastung per se von höheren Dosen profitieren sollten. Möglicherweise könnte eine höhere Dosis eine erhöhte Toxizität bedingt haben, was wiederum OS und PFS verkürzte. Zudem sollte bedacht werden, dass Caudell et al. ausschließlich Patient:innen mit IMRT einschlossen, was ein Grund sein könnte, dass höhere Dosen bei besserer Umgebungsschonung besser toleriert wurden<sup>56,57,141</sup>. Wir zeigten, dass Strahlendosen von 50 Gy bei geringerer Toxizität möglicherweise ausreichen können, um gewünschte Tumorkontrolle und bestmögliches OS für wenige Monate zu erzielen. Die Studienlage reicht bis dato nicht aus, abschließende Empfehlungen zur Dosis für RMKHT zu formulieren, sodass es weiterer Studien bedarf, die optimale Dosis zwischen Ansprechen des Tumors auf die Therapie und Vermeidung hoher Toxizität zu identifizieren.

#### **4.2.6 Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf Nebenwirkungen bei LR-KHT**

**Re-RT Patient:innen entwickelten signifikant häufiger eine Fibrosierung des Bestrahlungsbereichs** (n=12, 66,7%) als Erst-RT Patient:innen (n=9; 31%). Fibrosierung unterschiedlichen Gewebes ist eine typische radiotherapeutische Nebenwirkung, eine Zunahme von Fibrosierung unter Re-RT und somit mit zunehmender Strahlenbelastung ist beschrieben<sup>76,198</sup>. Die kumulative äquivalente Strahlendosis für RMKHT betrug für alle Re-RT Patient:innen median 113,20 Gy im Vergleich zu 62,36 Gy für Erst-RT Patient:innen, sodass diese deutlich höhere kumulative Strahlendosis hier natürlich einen wichtigen Einfluss auf das Auftreten von Fibrose nehmen kann. Eine Fibrosierung entwickelt sich meist erst nach 8-12 Wochen und kann auch nach Jahren noch auftreten<sup>76,198,199</sup>. Wir betrachteten in dieser Studie das Auftreten einer Fibrosierung innerhalb von 3 Monaten und damit für einen außerordentlich kurzen Zeitraum. Somit ist zu vermuten, dass auf Grund der vorherigen Bestrahlung bei Re-RT Patient:innen womöglich bereits Hautschädigung zu einem Grad vorlag, die eine erhöhte Empfindlichkeit für eine Exazerbation einer akuten Fibrose unter Re-RT bedingte. Inwiefern sich bei Erst-RT Patient:innen im weiteren Verlauf noch eine Fibrosierung entwickelte, können wir auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht angeben. Pratson et al. (2021) definierte weitere Risikofaktoren für Fibrosierung bei Bestrahlung von KHT im palliativen Setting. Signifikanten Einfluss zeigten Rauchen und Alkohol unter RT, Rezidive und Alter unter 60 Jahren<sup>199</sup>. Erst-RT und Re-RT Patient:innen unserer Kohorte waren bzgl. Tabakkonsum, Alkoholkonsum und Alter ausgeglichen, alle Patient:innen hatten per Definition ein LR-KHT, sodass ein Einfluss o.g. Risikofaktoren uns in diesem Kontext als eher unwahrscheinlich erscheint.

#### 4.2.7 Einfluss von Erst-RT und Re-RT auf OS, PFS bei LR-KHT

**Erst-RT Patient:innen mit LR-KHT lebten mit 23 vs. 12 Monaten ( $p=0,001$ ) median fast doppelt so lang verglichen mit Re-RT Patient:innen, unterschieden sich aber nicht signifikant hinsichtlich PFS.** Rezidive von Erst-RT Patient:innen wurden im Vergleich zu Re-RT Patient:innen signifikant häufiger operiert ( $p<0,001$ ). Eine Salvage-OP, wenn bei lokal begrenztem Stadium und Operabilität möglich, ist Standard bei Diagnose eines Lokalrezidivs<sup>39,96,103</sup>. Wir bestätigten in dieser Studie den signifikanten Einfluss einer Salvage-OP auf OS bei LR-KHT, sodass die geringere Rate an Operationen ein entscheidender Einflussfaktor für schlechteres OS in der Re-RT Gruppe sein könnte. Tumore von Erst-RT Patient:innen waren häufiger lokal begrenzt als Tumoren von Re-RT Patient:innen ( $n=14$ , 22,6% zu  $n=4$ , 5,7%). Operationen sind bei LR-KHT oftmals nur im lokal begrenzten Stadium möglich<sup>39</sup>. Geringeres Tumorstadium geht mit besserer Prognose einher<sup>2</sup>. Unterschiedliche Stadienverteilung der Tumoren könnte in unserer Kohorte ein Einflussfaktor gewesen sein.

**Re-RT Patient:innen zeigten unabhängig von der Hinzunahme einer Chemotherapie ein schlechteres OS als Erst-RT Patient:innen** (RT: 9 vs. 27 Monate, RCT: 12 vs. 27 Monate). Bei allerdings kleiner Patient:innenzahl zeigte die RIT das kürzeste OS in beiden Settings (7 vs. 8 Monate). Die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie verlängerte zwar das OS von median 9 auf 12 Monate (RT/RCT), lag jedoch weiterhin deutlich hinter dem OS von Erst-RT mit jeweils 27 Monaten und konnte somit die schlechte Prognose nicht adäquat kompensieren. Die ergänzende Gabe einer Chemotherapie zur Radiotherapie verlängerte OS für Erst-RT Patient:innen nicht (jeweils 27 Monate). Während die Vorteile einer kombinierten RCT im fortgeschrittenen KHT Stadium bekannt sind, ist die Rolle einer zusätzlichen Chemotherapie bei Re-RT bis dato nicht geklärt<sup>21</sup>. Nach Strojanc et al. (2015) sei es wahrscheinlich, dass eine zusätzliche Chemotherapie das Outcome verbessere, da der Nutzen einer „Upfront“-Chemotherapie bereits bekannt sei<sup>103</sup>. Große Kohortenstudien fehlen, kleine retrospektive und klinische Studien kamen zu divergierenden Ergebnissen, mal alleinige RT, mal kombinierte RCT favorisierend<sup>99,102–104</sup>. Fokus neuerer Studien und Untersuchungen im Re-RT Setting liegt aktuell auf der Kombination aus Radiotherapie mit neueren Immuntherapien wie PD-1/PD-L1 Inhibitoren (s. auch 1.4.3.4)<sup>122–124</sup>. Ergebnisse diesbezüglich bleiben abzuwarten.

**Re-RT Patient:innen wurden mit geringerer Strahlendosis bestrahlt als Erst-RT Patient:innen.** Wir zeigten, dass eine höhere Strahlendosis das OS für LR-KHT signifikant verbesserte, sodass Dosislimitationen bei Re-RT ein wichtiger Einflussfaktor für ein schlechteres OS darstellen können. Dosislimitationen bei Re-RT ergeben sich zur Vermeidung höhergradiger Toxizität bei kumulativer Strahlenbelastung und zur Schonung relevanter



umliegender Organe wie dem Rückenmark<sup>62</sup>. Für alle LR-KHT inklusive Erst-RT identifizierten wir eine Dosis von  $\geq 50$  Gy als suffiziente Dosis mit bestmöglichem OS. Re-RT Patient:innen erhielten durchschnittlich eine Strahlendosis von 53,99 Gy, sodass nach diesen Ergebnissen eigentlich eine ausreichend hohe Dosierung vorgelegen haben sollte. Zwar wurden Dosen von 50-60 Gy für Re-RT als suffizient beschrieben, dies jedoch in postoperativen Settings<sup>39,141</sup>. Jedoch wäre auf Grund der geringen Anzahl an Salvage OPs laut Literatur in der Gruppe Re-RT (n=4, 5,7%), eher eine Dosis zwischen 66-70 Gy, wenn toleriert, vonnöten gewesen<sup>39,100,140</sup>. Zumal insbesondere auch der Einfluss einer erworbenen Radioresistenz bei Vorbestrahlung bedacht werden muss, die nur durch wiederum höhere Dosis überwunden werden kann<sup>141,197</sup>. Inwiefern diese Dosis in der Praxis jedoch bei multipel vorbehandelten und vorbestrahlten Patient:innen überhaupt praktikabel ist, sollte kritisch diskutiert werden. Dahingegen könnten Erst-RT Patient:innen, die in unserer Studie mit durchschnittlicher Dosis von 62,84 Gy bestrahlt wurden, von aggressiveren Radiotherapien eher profitieren. Probleme der Re-RT wie höhere Toxizität, Dosierungslimitation und bereits bestehende Strahlenschäden spielten in diesem Fall eine untergeordnete Rolle<sup>97</sup>.

### **4.3 Conclusio**

Radiotherapien bei Patient:innen mit RMKHT verlängerten OS sowie PFS im Vergleich zur Systemtherapie Extreme nicht und waren dieser insgesamt unterlegen. Die Verträglichkeit kombinierter RCT/RIT war im Vergleich zu Extreme gut, Hinweise für relevant erhöhte Toxizität zeigten sich nicht. Die RIT war der RCT im Rezidiv unterlegen, ist jedoch weiterhin eine mögliche Option für Patient:innen, die für eine aggressive Systemtherapie nicht geeignet sind. Bestrahlung von Patient:innen mit Fernmetastasen mit dem reinen Ziel der Lebenszeitverlängerung sollte kritisch gegenüber gestanden werden, wenn die Option zur Systemtherapie wie mit Extreme besteht. Einzelne Gruppen von Patient:innen profitieren jedoch von Radiotherapien. Zu diesen Gruppen gehören insbesondere radiotherapie-naive Patient:innen mit Lokalrezidiven, die mit Dosen von mindestens 50 Gy bestrahlt wurden sowie Patient:innen mit ergänzender Radiotherapie nach Salvage Operation. Outcome bei Re-RT war im Vergleich zur Erst-RT insgesamt schlechter, sodass Vorbestrahlung einen wichtigen Risikofaktor im Rezidiv darstellen kann. Wir identifizierten hsmGPS, CRP/Albumin Ratio, Hämoglobin-Spiegel sowie die Anlage einer PEG-Sonde als potenzielle Einflussfaktoren auf OS und PFS. Sollte sich dies künftig bestätigen, bestünde die Möglichkeit, Patient:innen früh nach Risikogruppen einzuteilen, um so individuell und fundiert Therapieempfehlungen treffen zu können. Die sorgfältige Auswahl und Charakterisierung von Patient:innen, die von Radiotherapien profitieren können, ist ein elementarer Baustein, die onkologische Versorgung auch im fortgeschrittenen Tumorstadium langfristig zu verbessern. Diesbezüglich liefert diese Arbeit einen wichtigen Beitrag.

## 5 Literaturverzeichnis

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018. DOI:10.3322/caac.21492.
- 2 Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021. 2021. DOI:10.25646/8353.
- 3 Bayer O, Krüger M, Koutsimpelas D, *et al.* Changes in Incidence and Mortality Trends of Head and Neck Cancer in Rhineland-Palatinate, 2000-2009 [Veränderung von Inzidenz und Mortalität von Kopf-Hals-Malignomen in Rheinland-Pfalz, 2000-2009]. *Laryngorhinootologie* 2015; **94**: 451–8.
- 4 Ferlay J, Ervik M, Lam F, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today>.
- 5 Kaatsch P, Spix C. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. *Robert Koch Inst* 2019.
- 6 Gillison ML. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 709–20.
- 7 Brooks L, Yao QY, Rickinson AB, Young LS. Epstein-Barr virus latent gene transcription in nasopharyngeal carcinoma cells: coexpression of EBNA1, LMP1, and LMP2 transcripts. *J Virol* 1992; **66**: 2689–97.
- 8 Marur S, D’Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 781–9.
- 9 States U, Dyne EA Van, Henley SJ, *et al.* Trends in Human Papillomavirus – Associated Cancers —. 2018; **67**: 1999–2015.
- 10 D’Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: Risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017; **28**: 3065–9.
- 11 Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. *Int Agency Res Cancer* 2019; : 1–2.
- 12 Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019; **394**: 64–80.
- 13 Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, *et al.* An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 92–8.
- 14 Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, *et al.* Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients

- with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 845–52.
- 15 Denis F, Garaud P, Bardet E, *et al.* Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 69–76.
  - 16 Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: The EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; **9**: 1421–8.
  - 17 Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; **15**: 761–70.
  - 18 Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, *et al.* Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; **27**: 843–50.
  - 19 Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2008; **112**: 535–43.
  - 20 Trifiletti DM, Smith A, Mitra N, *et al.* Beyond positive margins and extracapsular extension: Evaluating the utilization and clinical impact of postoperative chemoradiotherapy in resected locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 1550–60.
  - 21 Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 2011; **100**: 33–40.
  - 22 DGZMK. S3-Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie. *Awmf* 2012; : 1–119.
  - 23 Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 1993; **328**: 184–94.
  - 24 Pantel M, Guntinas-Lichius O. Larynxkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. *HNO* 2012; **60**: 32–40.
  - 25 Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL. *Awmf* 2019; : 1–147.
  - 26 Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; **74**: 134–48.
  - 27 Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, *et al.* Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk

- of head and neck cancers: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Am J Epidemiol* 2013; **178**: 679–90.
- 28 Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, *et al.* Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004; **40**: 207–13.
- 29 Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, *et al.* Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; **13**: 957–64.
- 30 Harris CC, Hollstein M. Clinical Implications of the p53 Tumor-Suppressor Gene. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1318–27.
- 31 Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, *et al.* Association between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 1995; **332**: 712–7.
- 32 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; **144**: 646–74.
- 33 Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, *et al.* US assessment of HPV Types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2015; **107**: 1–12.
- 34 Gillison ML, D'Souza G, Westra W, *et al.* Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 407–20.
- 35 Lo KW, Chung GTY, To KF. Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. *Semin Cancer Biol* 2012; **22**: 79–86.
- 36 Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 1471–4.
- 37 O'Sullivan B, Huang SH, Su J, *et al.* Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 440–51.
- 38 Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation: Neuerungen für das Fachgebiet Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. *HNO* 2017; **65**: 956–61.
- 39 NCCN. National Comprehensive Cancer Network. (2020). Head and neck cancer (version 1.2020). 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
- 40 Deschler DG, Moore MG, Smith R V. TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. 2014 DOI:RC280.N35P63 2008.
- 41 Grégoire V, Ang K, Budach W, *et al.* Delineation of the neck node levels for head and

- neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014; **110**: 172–81.
- 42 Andersen PE, Shah JP, Cambroner E, Spiro RH. The role of comprehensive neck dissection with preservation of the spinal accessory nerve in the clinically positive neck. *Am J Surg* 1994; **168**: 499–502.
- 43 Duprez F, Berwouts D, Neve W De, *et al.* Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck* 2017. DOI:10.1002/HED.
- 44 Warren S, Ehrenreich T. Multiple Primary Malignant Tumors and Susceptibility to Cancer. *Cancer Res* 1944; **4**: 554–70.
- 45 Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; **6**: 963–8.
- 46 Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1507–13.
- 47 Negri E, Vecchia C La, Franceschi S, Tavani A. Attributable Risk for Oral Cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; **2**: 189–93.
- 48 Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K. Incident cancers attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. *Cancer Causes Control* 2015; **26**: 903–11.
- 49 RKI-Ratgeber Humane Papillomviren. 2018. [www.rki.de/epidbull](http://www.rki.de/epidbull).
- 50 Chan KCA, Woo JKS, King A, *et al.* Analysis of plasma Epstein–Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 513–22.
- 51 Grégoire V, Evans M, Le QT, *et al.* Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncolog. *Radiother Oncol* 2018; **126**: 3–24.
- 52 Lee AW, Ng WT, Pan JJ, *et al.* International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018; **126**: 25–36.
- 53 Biau J, Lapeyre M, Troussier I, *et al.* Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol* 2019; **134**: 1–9.
- 54 Vergeer MR, Doornaert PAH, Jonkman A, *et al.* Ipsilateral irradiation for oral and oropharyngeal carcinoma treated with primary surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **78**: 682–8.
- 55 Alterio D, Marvaso G, Ferrari A, Volpe S, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Modern radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Oncol* 2019; **46**: 233–45.

- 56 DEGRO. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. Leitlinie zur Strahlentherapie mit fluenzmodulierten Feldern (IMRT). 2018; : 1–23.
- 57 Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, *et al.* Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 127–36.
- 58 Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; **45**: 577–87.
- 59 Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015; **51**: 1041–6.
- 60 Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys* 2008; **35**: 310–7.
- 61 Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional IMRT in Head-and-Neck Cancer: A Comparative Planning and Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **74**: 252–9.
- 62 Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, *et al.* IMRT Reirradiation of Head and Neck Cancer- Disease Control and Morbidity Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **73**: 399–409.
- 63 Nacional Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
- 64 Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; **28**: 847–56.
- 65 Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2018; **13**: 1–15.
- 66 Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **50**: 695–704.
- 67 Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, Outcomes, and Costs of Radiation-Induced Oral Mucositis Among Patients With Head-and-Neck Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 1110–20.

- 68 Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; **66**: 253–62.
- 69 Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, *et al.* Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the radiation therapy oncology group 0129 trial: Long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3858–67.
- 70 Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, *et al.* Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck* 2006; **28**: 508–16.
- 71 Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, *et al.* A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010; **18**: 1081–7.
- 72 Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, *et al.* Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 1422–9.
- 73 Tomita Y, Osaki T. Gustatory impairment and salivary gland pathophysiology in relation to oral cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; **19**: 299–304.
- 74 Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985; **111**: 49–54.
- 75 Maes A, Huygh I, Weltens C, *et al.* De Gustibus: Time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002; **63**: 195–201.
- 76 Hickok JT, Morrow GR, Roscoe JA, Mustian K, Okunieff P. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005; **30**: 433–42.
- 77 Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **31**: 1171–85.
- 78 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; **354**: 567–78.
- 79 McDonald MW, Moore MG, Johnstone PAS. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **82**: 1083–9.
- 80 Marx RE. A New Concept of Its Pathophysiology. *Growth (Lakeland)* 1983; **41**: 283–8.
- 81 Chang DT, Sandow PR, Morris CG, *et al.* Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007; **29**: 528–36.
- 82 Fakhry C, Westra WH, Li S, *et al.* Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 261–9.

- 83 Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: A systematic review. *Head Neck* 2014; **36**: 1807–19.
- 84 Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; **8**: 1–7.
- 85 Mo HL, Li J, Yang X, *et al.* Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2017; **32**: 461–7.
- 86 Moore EJ, Janus J, Kasperbauer J. Transoral robotic surgery of the oropharynx: Clinical and anatomic considerations. *Clin Anat* 2012; **25**: 135–41.
- 87 Weiss BG, Ihler F, Wolff HA, *et al.* Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head Neck* 2017; **39**: 1631–8.
- 88 D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, *et al.* Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**: 521–9.
- 89 Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, *et al.* NCCN guidelines @ insights: Head and neck cancers, version 1.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2018; **16**: 479–90.
- 90 Lee AWM, Sze WM, Au JSK, *et al.* Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: The Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 1107–16.
- 91 Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Au GKH. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; **98**: 74–80.
- 92 Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, *et al.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 1198–205.
- 93 Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, *et al.* The Pattern of Failure After Reirradiation of Recurrent Squamous Cell Head and Neck Cancer: Implications for Defining the Targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **74**: 1342–7.
- 94 Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**: 60–72.
- 95 Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, *et al.* Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; **394**: 1915–28.
- 96 Goodwin WJ. Salvage Surgery for Patients With Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means? *Laryngoscope*



- 2000; **110**: 1–18.
- 97 McDonald MW, Lawson J, Garg MK, *et al.* ACR appropriateness criteria® retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation: Expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **80**: 1292–8.
- 98 Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, *et al.* Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; **100**: 586–94.
- 99 Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, *et al.* Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1983–91.
- 100 Riaz N, Hong JC, Sherman EJ, *et al.* A nomogram to predict loco-regional control after re-irradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2014; **111**: 382–7.
- 101 Duprez F, Madani I, Bonte K, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head and neck cancer in previously irradiated territory. *Radiother Oncol* 2009; **93**: 563–9.
- 102 Takiar V, Garden AS, Ma D, *et al.* Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: Outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **95**: 1117–31.
- 103 Strojan P, Corry J, Eisbruch A, *et al.* Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. *Head Neck* 2015; **37**: 134–50.
- 104 Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, *et al.* Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.07.005.
- 105 Haraf DJ, Weichselbaum RR, Yokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996; **7**: 913–8.
- 106 Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, *et al.* Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN $\gamma$  that induce PD-L1 expression in head and neck Cancer. 2016 DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2001.
- 107 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1116–27.
- 108 Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018; **23**: 1079–82.
- 109 Tahara M, Kiyota N, Yokota T, *et al.* Phase II trial of combination treatment with

- paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). *Ann Oncol* 2018; **29**: 1004–9.
- 110 Plavc G, Jesenko T, Oražem M, Strojjan P. Challenges in Combining Immunotherapy with Radiotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; **12**: 3197.
- 111 Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: The emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol* 2002; **29**: 27–36.
- 112 Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, *et al.* Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based the. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2171–7.
- 113 Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, *et al.* Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 697–710.
- 114 Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, *et al.* Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017; **7**: 1–14.
- 115 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1856–67.
- 116 Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, *et al.* Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 1104–15.
- 117 Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC - The EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 2002; **38**: 125–33.
- 118 Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, *et al.* A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1796–807.
- 119 Muzaffar J, Bari S, Kirtane K, Chung CH. Recent advances and future directions in clinical management of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 1–16.
- 120 Deng L, Liang H, Burnette B, *et al.* Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014; **124**: 687–95.

- 121 Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, *et al.* Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014; **74**: 5458–68.
- 122 Altay-Langguth A, Balermipas P, Brandts C, *et al.* Re-irradiation with concurrent and maintenance nivolumab in locally recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: A single-center cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021; **28**: 71–8.
- 123 McBride S, Sherman E, Jillian Tsai C, *et al.* Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 30–7.
- 124 Plavc G, Strojanc P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: Review of current clinical trials. *Radiol Oncol* 2020; **54**: 377–93.
- 125 Guigay J, Fayette J, Dillies AF, *et al.* Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015; **26**: 1941–7.
- 126 Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 1982; **5**: 649–55.
- 127 Fowler JF. 21 Years of biologically effective dose. *Br J Radiol* 2010; **83**: 554–68.
- 128 Chang PH, Yeh KY, Wang CH, *et al.* Impact of the pretreatment Glasgow prognostic score on treatment tolerance, toxicities, and survival in patients with advanced head and neck cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Head Neck* 2017; **39**: 1990–6.
- 129 Hanai N, Sawabe M, Kimura T, *et al.* The high-sensitivity modified Glasgow prognostic score is superior to the modified Glasgow prognostic score as a prognostic predictor for head and neck cancer. *Oncotarget* 2018; **9**: 37008–16.
- 130 Gao N, Yang R, Meng Z, Wang W. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018; **38**: 1–8.
- 131 Sun P, Chen C, Xia Y, *et al.* The Ratio of C-Reactive Protein/Albumin is a Novel Inflammatory Predictor of Overall Survival in Cisplatin-Based Treated Patients with Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Dis Markers* 2017; **2017**. DOI:10.1155/2017/6570808.
- 132 Wang Q, Song X, Zhao Y, He Q, Shi M, Xu P. Preoperative high c-reactive protein / albumin ratio is a poor prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. 2019; **15**: 2277–86.
- 133 Azab B, Bhatt VR, Phookan J, *et al.* Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality in Breast Cancer Patients. 2012; : 217–24.

- 134 Fang H, Huang XY, Chien H, Chang JT. Refining the Role of Preoperative C-Reactive Protein by Neutrophil / Lymphocyte Ratio in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. DOI:10.1002/lary.24105.
- 135 Valdes M, Villeda J, Mithoowani H, Pitre T, Chasen M. Inflammatory markers as prognostic factors of recurrence in advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Oncol* 2020; **27**: 135–41.
- 136 Chikuie N, Hamamoto T, Ueda T, *et al.* Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Glasgow Prognostic Score are Associated with Clinical Outcome in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Nivolumab. *Acta Med Okayama* 2021; **75**: 335–49.
- 137 Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der serie zur bewertung wissenschaftlicher publikationen. *Dtsch Arztebl* 2011; **108**: 163–9.
- 138 Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score - eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten - Teil 23 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113**: 597–603.
- 139 Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiology of head and neck cancer in Germany. *Onkologe* 2019; **25**: 190–200.
- 140 Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, *et al.* Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 2019; **98**: 35–47.
- 141 Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, *et al.* Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol* 2018; **100**: 606–17.
- 142 Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, *et al.* Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 382–91.
- 143 Denis F, Garaud P, Bardet E, *et al.* Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **55**: 93–8.
- 144 Dirix P, Nuyts S, Van Den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. *Cancer* 2006; **107**: 2525–34.
- 145 Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, *et al.* Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **66**: 981–91.
- 146 Walker MP, Wichman B, Cheng A-L, Coster J, Williams KB. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2011; **1**:

- 142–8.
- 147 Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, *et al.* Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* 2017; **6**: 2918–31.
- 148 Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 326–35.
- 149 Ammajan R, Joseph R, Rajeev R, Choudhary K, Vidhyadharan K. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: A hospital-based study. *J Cancer Res Ther* 2013; **9**: 630–7.
- 150 De Mello RA, Gerós S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One* 2014; **9**: 1–7.
- 151 Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, Hammar M, Börjeson S. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009; **17**: 23–32.
- 152 Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, *et al.* 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; **27**: v119–33.
- 153 Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, *et al.* A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: Analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol* 2010; **94**: 36–41.
- 154 Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, *et al.* Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity - State of the art. *Support Care Cancer* 2011; **19**: 2–6.
- 155 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020. AWMF Regist. 032/054OL. 2020.
- 156 Soulières D, Aguilar JL, Chen E, *et al.* Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind safety study comparing cetuximab produced from two manufacturing processes using the EXTREME study regimen. *BMC Cancer* 2016; **16**: 1–10.
- 157 Taberna M, Rullan AJ, Hierro C, *et al.* Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015; **51**: 795–9.
- 158 Jereczek-Fossa BA, Santoro L, Alterio D, *et al.* Fatigue During Head-And-Neck Radiotherapy: Prospective Study on 117 Consecutive Patients. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys* 2007; **68**: 403–15.
- 159 Vermorcken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010; **21**: vii252–61.
- 160 Nguyen Van D, Le Van Q, Nguyen Thi Thu N, Bui Van G, Ta Van T. The impact of trans-arterial embolization on the result of chemoradiotherapy in oral cavity cancer. *Ear, Nose Throat J* 2021; **0**: 014556132110541.
- 161 Gillison ML, Trotti AM, Harris J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; **393**: 40–50.
- 162 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 21–8.
- 163 Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, *et al.* Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol* 2014; **50**: 1041–8.
- 164 Petit C, Lacas B, Pignon JP, *et al.* Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2021; **22**: 727–36.
- 165 Fasano M, D'onofrio I, Belfiore MP, *et al.* Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients: Role of Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 1–15.
- 166 Magnes T, Melchardt T, Weiss L, *et al.* Prognostic score in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and chemotherapy. 2017; : 1–12.
- 167 Guo SS, Tang LQ, Chen QY, *et al.* Is hemoglobin level in patients with nasopharyngeal carcinoma still a significant prognostic factor in the era of intensity-modulated radiotherapy technology? *PLoS One* 2015; **10**: 1–11.
- 168 Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 262–8.
- 169 Rawat S, Ahlawat P, Kakria A, *et al.* Comparison between weekly cisplatin-enhanced radiotherapy and cetuximab-enhanced radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: first retrospective study in Asian population. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; **13**: 195–203.
- 170 Magnes T, Wagner SM, Melchardt T, *et al.* Postoperative chemoradiotherapy with cisplatin is superior to radioimmunotherapy with cetuximab and radiotherapy alone:

- Analysis of the Austrian head and neck cancer registry of the AGMT. *Wien Klin Wochenschr* 2021; **133**: 1131–6.
- 171 Siano M, Jarisch N, Joerger M, Espeli V. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube is a negative prognostic factor for recurrent/ Metastatic head and neck cancer. *Anticancer Res* 2018; **38**: 3725–9.
- 172 Fung E, Strosberg DS, Jones EL, *et al.* Incidence of abdominal wall metastases following percutaneous endoscopic gastrostomy placement in patients with head and neck cancer. *Surg Endosc* 2017; **31**: 3623–7.
- 173 Deurloo EE, Schultze Kool LJ, Kröger R, Van Coevorden F, Balm AJM. Percutaneous radiological gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; **27**: 94–7.
- 174 Gama RR, Song Y, Zhang Q, *et al.* Body mass index and prognosis in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2017; **39**: 1226–33.
- 175 Langius JAE, Bakker S, Rietveld DHF, *et al.* Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 2013; **109**: 1093–9.
- 176 Van Bokhorst-De Van Der Schueren MAE, Van Leeuwen PAM, Kuik DJ, *et al.* The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; **86**: 519–27.
- 177 Fattouh M, Chang GY, Ow TJ, *et al.* Association between pretreatment obesity, sarcopenia, and survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2019; **41**: 707–14.
- 178 Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, *et al.* Association of Body Composition With Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; **2**: 782.
- 179 Albergotti WG, Davis KS, Abberbock S, *et al.* Association of pretreatment body mass index and survival in human papillomavirus positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; **60**: 55–60.
- 180 Hicks DF, Bakst R, Doucette J, *et al.* Impact of obesity on outcomes for patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2018; **83**: 11–7.
- 181 Nakayama M, Tabuchi K, Hara A. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in patients with advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2015; **37**: 1745–9.
- 182 Ueki Y, Takahashi T, Ota H, Shodo R, Yamazaki K, Horii A. Predicting the treatment outcome of nivolumab in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: prognostic value of combined performance status and modified Glasgow prognostic score. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2020; **277**: 2341–7.
- 183 Minohara K, Matoba T, Kawakita D, *et al.* Novel Prognostic Score for recurrent or

- metastatic head and neck cancer patients treated with Nivolumab. *Sci Rep* 2021; **11**: 1–8.
- 184 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; **9**: 69.
- 185 Medow MA, Weed HG, Schuller DE. Simple predictors of survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 2002; **128**: 1282–6.
- 186 Citak E, Tulek Z, Uzel O. Nutritional status in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer* 2019; **27**: 239–47.
- 187 Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z. Ratio of C-Reactive Protein / Albumin is An Inflammatory Prognostic Score for Predicting Overall Survival of Patients with Small-cell Lung Cancer. *Nat Publ Gr* 2015; : 1–9.
- 188 Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Cesar L, Azevedo P, Park M. C-Reactive Protein / Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. 2013; **8**. DOI:10.1371/journal.pone.0059321.
- 189 Dubray B, Mosseri V, Brunin F, *et al.* Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: A prospective study. *Radiology* 1996; **201**: 553–8.
- 190 Lee WR, Berkey B, Marcial V, *et al.* Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: A secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **42**: 1069–75.
- 191 Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, *et al.* Hämoglobin- und Kreatininwerte als prognostische Outcome-Faktoren nach simultaner Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren: Sekundäre Ergebnisse von 2 randomisierten europäischen Phase-III-Studien (ARO95-06, SAKK 10/94). *Strahlentherapie und Onkol* 2016; **192**: 552–60.
- 192 Nordmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; **41**: 31–9.
- 193 Tham T, Olson C, Wotman M, *et al.* Evaluation of the prognostic utility of the hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2018; **275**: 2869–78.
- 194 Sun P, Zhang F, Chen C, *et al.* The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective study from southern China. *Oncotarget* 2016; **7**: 42650–60.
- 195 Backes C, Bier H, Knopf A. Therapeutic implications of tumor free margins in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; **8**: 84320–8.
- 196 Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen APW. Salvage of recurrent head and neck squamous



- cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 2003; **25**: 953–9.
- 197 Salama JK, Vokes EE. Concurrent Chemotherapy and Re-irradiation for Locoregionally Recurrent Head and Neck Cancer. *Semin Oncol* 2008; **35**: 251–61.
- 198 Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer/Radiotherapie* 2021; **25**: 507–13.
- 199 Pratson CL, Larkins MC, Karimian BH, *et al.* The Impact of Smoking, Alcohol Use, Recurrent Disease, and Age on the Development of Neck Fibrosis in Head and Neck Cancer Patients Following Radiation Therapy. *Front Oncol* 2021; **11**: 1–7.

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weltweite alters-standardisierte Inzidenz von Mundhöhle-, Pharynx-, Larynx- und Speicheldrüsenkarzinomen nach Geschlecht und Kontinent. ....	13
Abbildung 2: Weltweite alters-standardisierte Inzidenz von Karzinomen der Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speicheldrüsen. ....	14
Abbildung 3: Weltweite alter-standardisierte Inzidenz von Nasopharynxkarzinom (2020). ...	15
Abbildung 4: Lokalisation von KHT Übersicht. ....	16
Abbildung 5: Oberflächige und tiefe Halslymphknotenstationen in Anlehnung an Grégoire et al. (2014) <sup>41</sup> . ....	22
Abbildung 6: GTV, CTV und PTV zur Planung von Zielvolumen. ....	26
Abbildung 7: Übersicht Gruppen RMKHT. ....	45
Abbildung 8: Histogramm Alter zum Behandlungsbeginn. ....	46
Abbildung 9: Histogramm mit Normalverteilungskurve BMI bei Patient:innen mit RMKHT. ...	47
Abbildung 10: Dauer zwischen Erstdiagnose und Rezidiv oder Progress in Monaten. ....	50
Abbildung 11: Therapie bei Erstdiagnose eines KHT. ....	51
Abbildung 12: Einteilung der Kohorte nach Bestrahlungsgebiet. ....	53
Abbildung 13: Anteil der Bestrahlungstechnik an der Gesamtbestrahlungszahl. ....	54
Abbildung 14: Anzahl an Bestrahlungen pro Gruppe und pro Bestrahlungstechnik. ....	55
Abbildung 15: Flussdiagramm Einschluss des LAGs. ....	57
Abbildung 16: Fraktionierung bei Bestrahlung der lokalen Tumorrezidive. ....	58
Abbildung 17: Fraktionierung bei Bestrahlung von Fernmetastasen. ....	60
Abbildung 18: Art der Radiotherapie. ....	61
Abbildung 19: Überlebenskurve OS Patient:innen Strahlentherapie. ....	69
Abbildung 20: Überlebenskurve OS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von Rezidiv oder Fernmetastasen. ....	70
Abbildung 21: Überlebenskurve PFS Patient:innen Strahlentherapie. ....	71
Abbildung 22: Überlebenskurve PFS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von LR-KHT oder FM-KHT. ....	71
Abbildung 23: Überlebenskurve OS nach Therapiegruppe. ....	72
Abbildung 24: Überlebenskurve PFS nach Therapiegruppe. ....	73
Abbildung 25: Überlebenskurve OS nach Anlage einer PEG-Sonde. ....	77
Abbildung 26: OS nach Hämoglobin-Spiegel. ....	77
Abbildung 27: Überlebenskurve OS Patient:innen mit LR-KHT. ....	81
Abbildung 28: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit LR-KHT. ....	81
Abbildung 29: Überlebenskurve OS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe. ....	84

Abbildung 30: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe.....	85
Abbildung 31: Überlebenskurve OS LR-KHT nach PEG-Anlage.....	89
Abbildung 32: Überlebenskurve PFS LR-KHT nach PEG-Anlage.....	91
Abbildung 33: Überlebenskurve PFS LR-KHT nach Auftreten eines Frührezidives. ....	92
Abbildung 34: Überlebenskurve OS Erst-RT vs. Re-RT Patient:innen mit LR-KHT. ....	95
Abbildung 35: Überlebenskurve PFS Erst-RT vs. Re-RT mit LR-KHT. ....	96
Abbildung 36: Überlebenskurve OS Erst-RT und Re-RT Patient:innen mit RT und RCT. ....	97
Abbildung 37: Überlebenskurve OS Patient:innen mit FM-KHT. ....	98
Abbildung 38: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit FM-KHT. ....	99
Abbildung 39: Überlebenskurve OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.....	100
Abbildung 40: Überlebenskurve PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.....	101

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms. ....	20
Tabelle 2: UICC-Einteilung des Mundhöhlenkarzinoms. ....	20
Tabelle 3: Einteilung des modified Glasgow Prognostic Score sowie high-sensitive modified Glasgow Prognostic Score.....	43
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung bei RMKHT. ....	46
Tabelle 5: BMI Einteilung bei Patient:innen mit RMKHT.....	47
Tabelle 6: ECOG PS von Patient:innen mit RMKHT. ....	47
Tabelle 7: Tabak- und Alkoholkonsum von Patient:innen mit RMKHT vor Therapiebeginn. .	48
Tabelle 8: Absteigende Häufigkeit der in der Kohorte vertretenden Tumorentitäten.....	49
Tabelle 9: Histologie der RMKHT. ....	49
Tabelle 10: UICC Stadien der Patient:innen mit RMKHT nach Tumorentität. ....	50
Tabelle 11: Anzahl und mittlere Strahlendosis von Patient:innen mit früheren Radiotherapien. ....	51
Tabelle 12: Verteilung von (hs)mGPS 0, 1 und 2 bei radiotherapeutisch behandelten Patient:innen. ....	52
Tabelle 13: Bestrahlungsorte nach Häufigkeit. ....	53
Tabelle 14: Anzahl und Lokalisation stereotaktischer Bestrahlungen mit Cyberknife oder Linac. ....	54

Tabelle 15: GTV und PTV bei Bestrahlung der lokalen Tumorregion mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT.....	55
Tabelle 16: Medianes GTV und PTV bei Erst-RT und Re-RT des lokalen Tumorgebietes mit 3D-CRT, IMRT und VMAT.....	56
Tabelle 17: GTV und PTV bei Bestrahlung der Fernmetastasen. ....	56
Tabelle 18: Einschluss des LAGs bei lokaler Bestrahlung des Tumorgebietes mit 3D-CRT, IMRT oder VMAT.....	57
Tabelle 19: Einschluss des LAGs bei lokaler Bestrahlung in Abhängigkeit von Erst-RT und Re-RT. ....	57
Tabelle 20: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung für hypo- sowie hyperfraktionierte Bestrahlungsschemata bei Bestrahlung der lokalen Rezidivregion.....	58
Tabelle 21: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung und mittlere Strahlendosis pro Patient:in in der lokalen Tumorregion. ....	58
Tabelle 22: Vergleich der medianen Strahlendosis Erst-Bestrahlung und Re-Bestrahlung im lokalen Tumorgebiet. ....	59
Tabelle 23: Mittlere Strahlendosis pro Bestrahlung bei Bestrahlung der Fernmetastasen. ....	60
Tabelle 24: In der RCT verwendete Substanzen und Substanzkombinationen, Häufigkeit und Anteil. ....	62
Tabelle 25: Vergleichskohorte Extreme, Übersicht über Baseline-Parameter.....	63
Tabelle 26: Vergleich von Therapiegruppen RT, RCT, RIT und Extreme hinsichtlich Baseline-Parametern. ....	65
Tabelle 27: Übersicht über Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung. ....	66
Tabelle 28: Übersicht über Komplikationen unter Therapie des RMKHT. ....	67
Tabelle 29: Auftreten von Komplikationen bei Behandlung mit Extreme. ....	67
Tabelle 30: Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Therapiegruppe bei Radiotherapie und Extreme. ....	69
Tabelle 31: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen Strahlentherapie. ....	69
Tabelle 32: Überlebenszeitanalyse OS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen eines LR-KHT oder FM-KHT. ....	70
Tabelle 33: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen Strahlentherapie. ....	71
Tabelle 34: Überlebenszeitanalyse PFS radiotherapeutisch behandelter Patient:innen nach Vorliegen von LR-KHT oder FM-KHT. ....	72
Tabelle 35: Überlebenszeitanalyse OS nach Therapiegruppe. ....	73
Tabelle 36: Überlebenszeitanalyse PFS nach Therapiegruppe. ....	73
Tabelle 37: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das OS für alle radiotherapeutisch behandelten Patient:innen. ....	75

Tabelle 38: Univariate und multivariate Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das OS. ....	77
Tabelle 39: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Patient:innen-, Tumor-, sowie Behandlungscharakteristika auf das progressionsfreie Überleben für alle radiotherapeutisch behandelten Patient:innen. ....	79
Tabelle 40: Univariate und multivariate Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das progressionsfreie Überleben. ....	80
Tabelle 41: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit LR-KHT.....	81
Tabelle 42: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit LR-KHT.....	81
Tabelle 43: Gruppenvergleich RT, RCT und RIT bei Patient:innen mit LR-KHT. ....	82
Tabelle 44: Auftreten von Nebenwirkungen bei Therapie von LR-KHT mit RT, RCT und RIT. ....	84
Tabelle 45: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe. ...	85
Tabelle 46: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit LR-KHT nach Therapiegruppe...	85
Tabelle 47: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das OS für Patient:innen mit LR-KHT. ....	87
Tabelle 48: Univariates und multivariates Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das OS bei Patient:innen mit LR-KHT.....	88
Tabelle 49: Überlebenszeitanalyse Einfluss von Parametern auf das progressionsfreie Überleben für Patient:innen mit LR-KHT. ....	90
Tabelle 50: Univariates und multivariates Cox proportional hazard Modell zur Ermittlung des Einflusses von Patient:innen- und Behandlungsdaten auf das progressionsfreie Überleben bei Patient:innen mit LR-KHT. ....	91
Tabelle 51: Gruppenvergleich Erst-RT versus Re-RT Patient:innen mit LR-KHT. ....	93
Tabelle 52: Auftreten von Nebenwirkungen bei Erst-RT bzw. Re-RT von LR-KHT.....	94
Tabelle 53: Überlebenszeitanalyse OS erst- versus re-bestrahlte Patient:innen mit LR-KHT. ....	95
Tabelle 54: Überlebenszeitanalyse PFS Erst-RTvs. Re-RT Patient:innen mit Lokalrezidiv. .	96
Tabelle 55: Überlebenszeitanalyse OS Erst-RT vs. Re-RT Patient:innen mit LR-KHT, behandelt mit RT, RCT oder RIT. ....	97
Tabelle 56: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT.....	98
Tabelle 57: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT. ....	99
Tabelle 58: Gruppenvergleich Behandlung mit Radiotherapien oder Extreme bei Patient:innen mit FM-KHT.....	100

Tabelle 59: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.....	101
Tabelle 60: Überlebenszeitanalyse OS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich alleinige RT, RCT und Extreme. ....	101
Tabelle 61: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich Radiotherapie und Extreme.....	102
Tabelle 62: Überlebenszeitanalyse PFS Patient:innen mit FM-KHT, Vergleich alleinige RT, RCT und Extreme. ....	102
Tabelle 63: Vergleich Geschlecht, Alter und Tumorlokalisierung mit den deutschlandweiten epidemiologischen Daten des RKI zu KHT.....	105
Tabelle 64: Mediane OS und PFS Dauer für RMKHT, LR-KHT und FM-KHT nach Therapiegruppe.....	111

### 6.3 Tabellen Anhang

**Anhang 1: Kaplan-Meier Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf OS aller radiotherapeutischen Patient:innen.**

OS		N	Verstorben	Zensiert	Median (-CI)	p-Wert
Geschlecht	Männlich	104	88	16	13 (8,84; 17,16)	
	Weiblich	37	35	2	9 (6,0; 11,98)	
BMI	Untergewicht	17	16	1	7 (1,62; 12,38)	0,024*
	Normalgewicht	48	46	2	10 (6,13; 13,87)	
	Übergewicht	49	39	10	15 (8,14; 21,86)	
Tabakkonsum	ja	38	33	5	9 (2,96; 15,04)	
	nein	78	68	10	12 (7,67; 16,33)	
Alkoholkonsum	C2-Abusus	20	20	0	8 (3,64; 12,36)	
	Gelegentlich	36	30	6	12 (9,66; 14,34)	
	Kein	54	47	7	14 (5,60; 22,40)	
UICC	Grad I	6	4	2	34 (0; 73,61)	
	Grad II	7	5	2	36 (12,90; 59,10)	
	Grad III	8	6	2	17 (0; 40,56)	
	Grad IV	104	93	11	10 (7,34; 12,66)	
UICC zweistufig	Grad I-III	21	15	6	34 (20,54; 47,46)	0,002*
	Grad IV	104	93	11	10 (7,34; 12,66)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	13	9	4	36 (24,26; 47,74)	0,004*
	Lokal fortgeschritten	60	50	10	14 (11,16; 16,85)	
	Metastasiert	52	49	3	8 (4,47; 11,53)	
ECOG	0	50	38	12	23 (11,45; 34,55)	
	1	21	18	3	13 (2,53; 23,47)	
	2	8	8	0	12 (0,91; 23,09)	
	3	5	5	0	4 (1,85; 6,15)	
PEG-Anlage	Ja	60	58	2	8 (4,75; 11,25)	<0,001*
	Nein	76	60	16	23 (14,53; 31,47)	

Tracheostoma	Ja	18	16	2	10 (7,93; 12,07)	
	Nein	114	98	16	13 (9,27; 16,73)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	111	94	17	13 (9,31; 16,69)	0,031*
	Nein	30	29	1	9 (5,01; 12,99)	
Primärtherapie	Operation	66	51	15	16 (8,92; 23,08)	
	Operation + RT	19	19	0	10 (3,60; 16,40)	
	Operation + RCT	26	24	2	9 (4,00; 14,00)	
	RT	10	10	0	5 (1,28; 8,72)	
	RCT o. RIT	20	19	1	9 (6,14; 11,86)	
Frührezidiv	Ja	20	18	2	8 (3,62; 12,38)	
	Nein	82	70	12	15 (11,30; 18,70)	
Salvage OP	Ja	40	29	11	29 (12,48; 45,52)	<0,001*
	Nein	99	92	7	9 (7,06; 10,95)	
T-Stadium	T0	1	1	0	13	
	T1	13	11	2	16 (10,27; 21,73)	
	T2	19	14	5	27 (0; 59,70)	
	T3	20	17	3	8 (1,43; 14,57)	
	T4	47	42	5	10 (5,99; 14,01)	
	TX	24	22	2	10 (2,00; 18,00)	
N-Stadium	N0	34	26	8	23 (3,33; 42,67)	
	N1	8	7	1	17 (14,32; 19,68)	
	N2	48	44	4	10 (6,62; 13,38)	
	N3	8	7	1	5 (3,61; 6,39)	
	NX	23	20	3	10 (6,56; 13,44)	
M-Stadium	M0	48	39	9	17 (6,99; 27,01)	
	M1	48	45	3	8 (5,53; 10,47)	
	MX	22	18	4	9 (0; 19,34)	
Vorbestrahlung Tumoregion	Ja	40	40	0	10 (6,29; 13,71)	
	Nein	101	83	18	13 (9,06; 16,94)	
Vorbestrahlung gesamt	Ja	62	60	2	10 (6,92; 13,08)	
	Nein	79	63	16	14 (8,46; 19,54)	
Einschluss LAG	Ja	70	60	10	12 (7,45; 16,56)	
	Nein	45	39	6	13 (9,08; 16,92)	
mGPS	mGPS 0	39	30	9	26 (11,98; 40,02)	
	mGPS 1	30	28	2	7 (2,71; 11,29)	
	mGPS 2	11	11	0	4 (2,06; 5,94)	
hsmGPS	hsmGPS 0	20	13	7	26 (0; 57,17)	<0,001*
	hsmGPS 1	43	40	3	10 (5,73; 14,27)	
	hsm GPS 2	11	11	0	4 (2,06; 5,94)	
Leukozyten Prä-Intervention	<4.000/µl	1	1	0	3	
	4.000-10.000/µl	67	59	8	13 (9,57; 16,43)	
	>10.000/µl	26	23	3	8 (4,41; 11,56)	
Thrombozyten Prä- Intervention	<150/nl	4	4	0	3 (0; 17,7)	
	150-400/nl	79	69	10	11 (7,13; 14,87)	
	>400/nl	10	10	0	8 (6,45; 9,55)	
Hämoglobin Prä- Intervention	<12 g/dl	71	65	6	8 (5,25; 10,75)	0,002*
	≥ 12 g/dl	23	18	5	26 (14,26; 37,74)	
LDH Prä-Intervention	<120 U/L	17	14	3	12 (10,07; 13,93)	
	120-240 U/L	9	8	1	29 (23,16; 34,84)	
	>240 U/L	7	6	1	9 (1,30; 16,70)	

CRP Prä- Intervention	<10mg/L	39	30	9	26 (11,98; 40,02)	
	10-50mg/L	35	33	2	5 (0,17; 9,83)	
	>50mg/L	12	12	0	6 (4,88; 7,12)	
Albumin Prä- Intervention	<35 g/L	12	12	0	3 (0,74; 5,26)	<0,001*
	35-50 g/L	59	51	8	12 (8,80; 15,20)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 60 Gy	61	54	7	9 (5,60; 12,40)	
	≥ 60 Gy	69	59	10	14 (10,75; 17,25)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 55 Gy	48	45	3	6 (2,61; 9,40)	0,003*
	≥ 55 Gy	82	68	14	15 (10,16; 19,84)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	41	39	2	6 (3,91; 8,09)	0,001*
	≥ 50 Gy	89	74	15	15 (11,15; 18,85)	
Technik	IMRT	27	23	4	23 (4,34; 41,66)	
	VMAT	31	23	8	13 (6,48; 19,52)	
	3D-CRT	72	67	5	10 (7,53; 12,47)	
	Stereotaxie	7	6	1	15 (2,17; 27,83)	

**Anhang 2: Kaplan-Meier Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf PFS aller radiotherapeutischen Patient:innen.**

Progressions- Freies Überleben		N	Progress	Zensiert	Median (-CI)	p-Wert
Geschlecht	Männlich	117	108	9	8 (6,01; 9,99)	
	Weiblich	42	41	1	7 (5,10; 8,90)	
BMI	Untergewicht	18	17	1	4 (0; 8,16)	
	Normalgewicht	60	59	1	6 (4,11; 7,89)	
	Übergewicht	51	47	4	9 (7,28; 10,72)	
Tabakkonsum	ja	41	36	5	8 (5,51; 10,49)	
	nein	90	86	4	7 (4,86; 9,14)	
Alkoholkonsum	C2-Abusus	24	24	0	6 (3,6; 8,4)	
	Gelegentlich	37	33	4	7 (4,02; 9,98)	
	Kein	64	60	4	7 (5,04; 9,96)	
UICC	Grad I	7	5	2	20 (14,87;25,13)	
	Grad II	7	7	0	16 (8,97; 23,03)	
	Grad III	9	7	2	24 (0; 61,98)	
	Grad IV	115	110	5	6 (4,90; 7,10)	
UICC zweistufig	Grad I-III	23	19	4	20 (11,61; 28,39)	<0,001*
	Grad IV	115	110	5	6 (4,90; 7,10)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	2	16 (8,67; 23,33)	0,001*
	Lokal fortgeschritten	64	58	6	8 (6,20; 9,80)	
	Metastasiert	60	59	1	5 (3,74; 6,26)	
ECOG PS	ECOG PS 0	56	50	6	10 (7,26; 12,74)	
	ECOG PS 1	24	22	2	9 (7,14; 10,86)	
	ECOG PS 2	10	10	0	5 (2,93; 7,07)	
	ECOG PS 3	5	5	0	4 (1,85; 6,15)	
PEG-Anlage	Ja	67	66	1	6 (4,28; 7,71)	0,001*
	Nein	86	77	9	9 (7,35; 10,65)	
Tracheostoma	Ja	19	18	1	6 (3,16; 8,84)	
	Nein	130	121	9	8 (6,33; 9,67)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	124	114	10	8 (6,28; 9,72)	0,004*
	Nein	35	35	0	6 (4,09; 7,91)	



Primärtherapie	Operation	74	65	9	9 (6,89; 11,11)	
	Operation + RT	21	21	0	7 (4,78; 9,22)	
	Operation + RCT	29	28	1	7 (5,27; 8,73)	
	RT	11	11	0	5 (1,87; 8,13)	
	RCT o. RIT	24	24	0	6 (3,95; 8,05)	
Frührezidiv	Ja	20	19	1	4 (1,81; 6,19)	
	Nein	94	87	7	9 (7,27; 10,73)	
Salvage OP	Ja	42	34	8	11 (6,47; 15,53)	<0,001*
	Nein	114	112	2	6 (4,69; 7,31)	
T-Stadium	T0	1	1	0	9	
	T1	15	13	2	12 (3,16; 20,84)	
	T2	21	19	2	9 (5,64; 12,36)	
	T3	21	19	2	7 (2,51; 11,49)	
	T4	50	47	3	6 (4,27; 7,73)	
	TX	29	29	0	6 (4,96; 7,04)	
N-Stadium	N0	36	31	5	11 (7,64; 14,36)	
	N1	9	9	0	7 (4,08; 9,92)	
	N2	52	49	3	7 (4,89; 9,11)	
	N3	10	10	0	4 (2,99; 5,01)	
	NX	27	26	1	6 (4,36; 7,64)	
M-Stadium	M0	52	48	4	10 (7,89; 12,11)	
	M1	56	55	1	5 (3,67; 6,33)	
	MX	23	20	3	8 (4,27; 11,73)	
Vorbestrahlung Tumorregion	Ja	47	47	0	7 (5,66; 8,34)	
	Nein	112	102	10	7 (5,11; 8,89)	
Vorbestrahlung gesamt	Ja	73	73	0	7 (5,33; 8,67)	
	Nein	86	76	10	8 (5,73; 10,27)	
Einschluss LAG	Ja	76	70	6	8 (5,52; 12,48)	
	Nein	51	47	4	9 (6,10; 9,90)	
mGPS	mGPS 0	42	37	5	10 (7,63; 12,37)	
	mGPS 1	34	33	1	5 (2,72; 7,28)	
	mGPS 2	11	11	0	4 (2,84; 5,16)	
hsmGPS	hsmGPS 0	22	19	3	10 (6,32; 13,68)	0,001*
	hsmGPS 1	47	45	2	6 (4,08; 7,92)	
	hsm GPS 2	11	11	0	4 (2,84; 5,16)	
Leukozyten Prä-Intervention	<4.000/µl	2	2	0	1	
	4.000-10.000/µl	73	69	4	8 (6,07; 9,93)	
	>10.000/µl	30	28	2	4 (3,11; 4,90)	
Thrombozyten Prä- Intervention	<150/nl	5	5	0	3 (0; 7,29)	
	150-400/nl	87	82	5	7 (4,72; 9,28)	
	>400/nl	12	12	0	6 (3,74; 8,26)	
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	80	76	4	5 (3,83; 6,17)	0,023*
	≥12 g/dl	25	23	2	10 (6,08; 13,92)	
LDH Prä-Intervention	<120 U/L	18	16	2	6 (0,46; 11,54)	
	120-240 U/L	9	9	0	13 (4,24; 21,77)	
	>240 U/L	10	10	0	5 (3,48; 6,52)	
CRP Prä- Intervention	<10mg/L	42	37	5	10 (7,63; 12,37)	
	10-50mg/L	39	38	1	5 (4,07; 5,93)	
	>50mg/L	15	15	0	4 (2,11; 5,89)	
Albumin	<35 g/L	13	13	0	3 (1,59; 4,41)	<0,001*

Prä- Intervention	35-50 g/L	63	60	3	7 (5,59; 8,41)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 60 Gy	71	67	4	6 (4,35; 7,65)	
	≥ 60 Gy	77	71	6	9 (7,45; 10,55)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 55 Gy	57	55	2	5 (3,61; 6,39)	0,005*
	≥ 55 G<	91	83	8	9 (7,35; 10,65)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	48	47	1	4 (2,55; 5,46)	0,002*
	≥ 50 Gy	100	91	9	9 (7,37; 10,63)	
Technik	IMRT	31	30	1	9 (7,21; 10,80)	
	VMAT	34	30	4	8 (5,14; 10,86)	
	3D-CRT	82	77	5	7 (5,23; 8,77)	
	Stereotaxie	7	7	0	9 (1,30; 16,70)	

**Anhang 3: Kaplan-Meier Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf OS aller radiotherapeutischen Patient:innen mit LR-KHT.**

OS		N	Verstorben	Zensiert	Median (-CI)	p-Wert
Geschlecht	Männlich	64	50	14	17 (6,55; 27,45)	
	Weiblich	24	23	1	12 (8,45; 15,56)	
BMI	Untergewicht	10	10	0	7 (0; 19,40)	
	Normalgewicht	30	28	2	12 (7,97; 16,03)	
	Übergewicht	33	25	8	23 (12,92; 33,08)	
Tabakkonsum	ja	25	20	5	15 (10,14; 19,87)	
	nein	50	42	8	15 (8,07; 21,93)	
Alkoholkonsum	C2-Abusus	10	10	0	8 (0; 19,36)	
	Gelegentlich	28	22	6	12 (9,41; 14,59)	
	Kein	33	28	5	23 (13,35; 32,65)	
UICC	Grad I	6	4	2	34 (0; 73,61)	
	Grad II	7	5	2	36 (12,90; 59,10)	
	Grad III	8	6	2	17 (0; 40,56)	
	Grad IV	51	43	8	13 (9,18; 16,82)	
UICC zweistufig	Grad I-III	21	15	6	34 (20,54; 47,46)	0,020*
	Grad IV	51	43	8	13 (9,18; 16,82)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	13	9	4	36 (24,26; 47,74)	0,066
	Lokal fortgeschritten	59	49	10	14 (11,18; 16,82)	
ECOG	ECOG PS 0	34	25	9	27 (3,15; 50,85)	
	ECOG PS 1	15	12	3	32 (0; 64,21)	
	ECOG PS 2	5	5	0	12 (5,56; 18,44)	
	ECOG PS 3	3	3	0	4 (2,4; 5,6)	
PEG-Anlage	Ja	42	40	2	12 (8,88; 15,12)	<0,001*
	Nein	44	31	13	30 (21,32; 38,68)	
Tracheostoma	Ja	12	10	2	10 (4,91; 15,09)	
	Nein	73	60	13	16 (10,42; 21,58)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	82	67	15	16 (8,61; 23,40)	0,007*
	Nein	6	6	0	7 (1,00; 13,00)	
Primärtherapie	Operation	58	43	15	17 (4,35; 29,66)	
	Operation + RT	9	9	0	15 (9,16; 20,84)	
	Operation + RCT	15	15	0	8 (0; 16,84)	
	RCT o. RIT	6	6	0	7 (1,00; 13,00)	

Frührezidiv	Ja	19	17	2	9 (3,31; 14,69)	0,108
	Nein	68	56	12	17 (9,73; 24,27)	
Salvage OP	Ja	33	24	9	29 (8,64; 49,36)	0,001*
	Nein	55	49	6	12 (8,37; 15,63)	
T-Stadium	T1	11	9	2	16 (10,61; 21,40)	
	T2	13	8	5	37 (0; 75,75)	
	T3	12	10	2	6 (0; 12,79)	
	T4	33	29	4	12 (7,50; 16,50)	
	TX	8	7	1	27 (13,14; 40,86)	
N-Stadium	N0	31	24	7	26 (7,25; 44,75)	
	N1	7	7	0	17 (14,66; 19,34)	
	N2	28	24	4	12 (5,53; 18,47)	
	N3	2	1	1	13	
	NX	6	4	2	45 (0; 119,48)	
Vorbestrahlung Tumor	Ja	33	33	0	12 (7,98; 16,02)	0,001*
	Nein	55	40	15	23 (9,81; 36,19)	
Vorbestrahlung gesamt	Ja	34	34	0	12 (7,92; 16,08)	0,002*
	Nein	54	39	15	18 (4,97; 31,03)	
Einschluss LAG	Ja	49	40	9	16 (11,89; 20,12)	
	Nein	39	33	6	13 (8,11; 17,89)	
mGPS	mGPS 0	31	24	7	27 (9,80; 44,20)	
	mGPS 1	19	18	1	9 (3,88; 14,12)	
	mGPS 2	3	3	0	3 (0; 6,20)	
hsmGPS	hsmGPS 0	17	12	5	26 (2,90; 49,10)	0,012*
	hsmGPS 1	29	27	2	12 (8,06; 15,94)	
	hsm GPS 2	3	3	0	3 (0; 6,20)	
Leukozyten Prä-Intervention	4.000-10.000/ $\mu$ l	46	41	5	15 (10,57; 19,43)	
	>10.000/ $\mu$ l	16	13	3	9 (3,77; 14,23)	
Thrombozyten Prä- Intervention	<150/nl	2	2	0	17	
	150-400/nl	52	45	7	13 (9,97; 16,03)	
	>400/nl	7	7	0	9 (6,43; 11,57)	
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	45	41	4	12 (8,01; 15,92)	0,010*
	$\geq$ 12 g/dl	17	13	4	27 (13,74; 40,26)	
LDH Prä-Intervention	<120 U/L	15	12	3	12 (9,21; 14,79)	
	120-240 U/L	7	6	1	29 (23,87; 34,13)	
	>240 U/L	5	4	1	15 (0; 36,47)	
CRP Prä- Intervention	<10mg/L	31	24	7	27 (9,80; 44,20)	
	10-50mg/L	22	21	1	12 (4,09; 19,91)	
	>50mg/L	3	3	0	8 (0; 19,20)	
Albumin Prä- Intervention	<35 g/L	3	3	0	3 (0; 6,20)	0,073
	35-50 g/L	43	37	6	13 (8,99; 17,01)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 60 Gy	37	31	6	15 (0; 31,69)	
	$\geq$ 60 Gy	49	40	9	16 (11,89; 20,11)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 55 Gy	24	22	2	7 (0; 15,64)	0,035*
	$\geq$ 55 Gy	62	49	13	17 (9,28; 24,72)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	19	18	1	6 (3,16; 8,84)	0,013*
	$\geq$ 50 Gy	67	53	14	17 (8,98; 25,02)	
Technik	IMRT	23	20	3	18 (2,35; 33,65)	
	VMAT	24	17	7	13 (0,0; 26,85)	
	3D-CRT	40	35	5	15 (11,29; 18,71)	

**Anhang 4: Kaplan-Meier Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf PFS aller radiotherapeutischen Patient:innen mit Lokalrezidiven.**

Progressions- Freies Überleben		N	Progress	Zensiert	Median (-CI)	p-Wert
Geschlecht	Männlich	71	62	9	10 (7,25; 12,75)	
	Weiblich	27	27	0	9 (6,50; 11,50)	
BMI	Untergewicht	10	10	0	7 (0; 17,85)	
	Normalgewicht	37	36	1	8 (5,02; 10,98)	
	Übergewicht	35	31	4	9 (7,85; 10,15)	
Tabakkonsum	ja	27	22	5	10 (4,91; 15,09)	
	nein	57	54	3	9 (7,17; 10,83)	
Alkoholkonsum	C2-Abusus	13	13	0	8 (5,65; 10,35)	
	Gelegentlich	29	25	4	9 (5,50; 12,50)	
	Kein	38	35	3	9 (4,98; 13,02)	
UICC	Grad I	7	5	2	20 (14,87; 25,13)	
	Grad II	7	7	0	16 (8,97; 23,03)	
	Grad III	9	7	2	24 (0; 61,98)	
	Grad IV	54	50	4	7 (5,20; 8,80)	
UICC zweistufig	Grad I-III	23	19	4	20 (11,61; 28,39)	0,001*
	Grad IV	54	50	4	7 (5,20; 8,80)	
Klinische Risikogruppe	Lokal begrenzt	14	12	2	16 (8,67; 23,33)	0,041*
	Lokal fortgeschritten	63	57	6	8 (6,21; 9,79)	
ECOG	ECOG PS 0	38	33	5	10 (4,97; 15,03)	
	ECOG PS 1	16	14	2	9 (5,08; 12,92)	
	ECOG PS 2	6	6	0	5 (0; 11,40)	
	ECOG PS 3	3	3	0	4 (2,4; 5,6)	
PEG-Anlage	Ja	48	47	1	7 (4,45; 9,55)	<0,001*
	Nein	48	40	8	12 (6,72; 17,28)	
Tracheostoma	Ja	13	12	1	6 (1,89; 10,11)	
	Nein	82	74	8	9 (7,39; 10,61)	
OP bei Erstdiagnose	Ja	91	82	9	7 (3,15; 10,85)	
	Nein	7	7	0	9 (7,3; 10,7)	
Primärtherapie	Operation	65	56	9	10 (7,85; 12,15)	
	Operation + RT	10	10	0	10 (8,48; 11,52)	
	Operation + RCT	16	16	0	7 (5,74; 8,27)	
	RCT o. RIT	7	7	0	7 (3,15; 10,85)	
Frührezidiv	Ja	19	18	1	4 (1,87; 6,13)	0,004*
	Nein	78	71	7	10 (7,53; 12,47)	
Salvage OP	Ja	35	28	7	11 (6,17; 15,83)	0,002*
	Nein	62	60	2	8 (6,22; 9,78)	
T-Stadium	T1	13	11	2	16 (6,31; 25,69)	
	T2	14	12	2	10 (3,58; 16,42)	
	T3	12	10	2	6 (0; 12,79)	
	T4	35	33	2	7 (4,11; 9,89)	
	TX	8	8	0	10 (5,84; 14,16)	
N-Stadium	N0	33	29	4	13 (9,82; 16,18)	
	N1	8	8	0	6 (3,23; 8,77)	
	N2	30	27	3	7 (4,85; 9,15)	
	N3	2	2	0	7	

	NX	6	5	1	16 (0; 61,61)	
Vorbestrahlung Tumorregion	Ja	38	38	0	8 (5,84; 10,42)	
	Nein	60	51	9	10 (7,47; 12,53)	
Vorbestrahlung gesamt	Ja	39	39	0	9 (6,57; 11,43)	
	Nein	59	50	9	10 (7,49; 12,51)	
Einschluss LAG	Ja	54	49	5	9 (7,21; 10,80)	
	Nein	44	40	4	9 (5,1; 12,9)	
mGPS	mGPS 0	33	29	4	10 (6,62; 13,38)	
	mGPS 1	22	21	1	5 (2,24; 7,76)	
	mGPS 2	3	3	0	3 (0; 6,20)	
hsmGPS	hsmGPS 0	18	16	2	10 (5,84; 14,16)	
	hsmGPS 1	32	30	2	7 (4,23; 9,77)	
	hsm GPS 2	2	3	0	3 (0; 6,20)	
Leukozyten Prä-Intervention	4.000-10.000/ $\mu$ l	51	48	3	9 (6,91; 11,09)	
	>10.000/ $\mu$ l	18	16	2	5 (3,62; 6,38)	
Thrombozyten Prä- Intervention	<150/nl	2	2	0	7	
	150-400/nl	59	55	4	9 (6,5; 11,5)	
	>400/nl	7	7	0	7 (4,43; 9,57)	
Hämoglobin Prä-Intervention	<12 g/dl	50	47	3	7 (4,40; 9,60)	
	$\geq$ 12 g/dl	19	17	2	10 (5,73; 14,27)	
LDH Prä-Intervention	<120 U/L	16	14	2	8 (2,12; 13,88)	
	120-240 U/L	7	7	0	13 (5,30; 20,70)	
	>240 U/L	6	6	0	5 (1,40; 8,60)	
CRP Prä- Intervention	<10mg/L	33	29	4	10 (6,62; 13,38)	
	10-50mg/L	25	24	1	6 (2,33; 9,67)	
	>50mg/L	4	4	0	2 (0,04; 3,96)	
Albumin Prä- Intervention	<35 g/L	3	3	0	3 (0; 6,20)	
	35-50 g/L	46	43	3	7 (5,10; 8,90)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 60 Gy	43	39	4	9 (5,34; 12,66)	
	$\geq$ 60 Gy	53	48	5	10 (8,43; 11,57)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 55 Gy	29	27	2	7 (4,40; 9,60)	
	$\geq$ 55 Gy	67	60	7	10 (8,00; 12,00)	
EQD2 <sub>10Gy</sub>	< 50 Gy	22	21	1	4 (0,32; 7,68)	
	$\geq$ 50 Gy	74	66	8	10 (8,06; 11,94)	
Technik	IMRT	27	26	1	8 (6,30; 9,70)	
	VMAT	26	23	3	9 (7,33; 10,67)	
	3D-CRT	44	39	5	10 (5,36; 14,64)	

## 7 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Ein Teil der Ergebnisse wurde auf dem 28. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie vom 26. bis 28. Mai 2022 im Rahmen einer Posterpräsentation vorgestellt. Das Poster trug den Titel: **Onkologische Therapieergebnisse von Kopf-Hals-Tumorpatienten mit Lokalrezidiven – Analyse der Therapiemodalität, Re-Bestrahlung und Bestrahlungsdosis**. Der dazugehörige Abstract erschien im Sonderheft 01/2022 Strahlentherapie und Onkologie (Schleifenbaum JK *et al.* Onkologische Therapieergebnisse von Kopf-Hals-Tumorpatienten mit Lokalrezidiven – Analyse der Therapiemodalität, Re-Bestrahlung und Bestrahlungsdosis. *Strahlentherapie und Onkologie* 2022 (Suppl 1); **198**: S1-S198).

Ein weiterer Teil der von mir erhobenen und erarbeiteten Daten und Ergebnisse wurden in eine multizentrische Studie eingeschlossen. Ein Paper mit dem Titel **Re-irradiation with higher doses improves outcome in locally recurrent head and neck cancer – Results of a large multicenter analysis** (Roesch J, Oertel M, Wegen S, Trommer M, Schleifenbaum JK *et al.* 2022) befindet sich aktuell im Review.