

PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE UND PALLIATIVE IMMUNTHERAPIE BEI  
KOPF-HALS-TUMOREN IN THÜRINGEN IN DEN JAHREN 2015 BIS 2019

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von** Lisa Katharina Morkramer  
**geboren am** 30.03.1996 in Aachen

## **Gutachter**

**1.** Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Jena

**2.** apl. Prof. Dr. Thomas Ernst, Jena

**3.** Prof. Dr. Dirk Beutner, Göttingen

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 06.07.2021

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
BSC	Best Supportive Care
CCRT	Concurrent Chemoradiotherapy
CDK	Cytosin Dependent Kinase
CPS	kombinierter positive Score
CR	Complete Remission
CT	Chemotherapie
CUP	Cancer of Unkown Primary
DCR	Disease control rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EU	Europäische Union
HPV	Humanes Papillom Virus
HR	Hazard Ratio
IC	Induktionschemotherapie
ORR	Objektive Antwortrate (Objective Response Rate)
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progression free survival
PR	Partial Remission
py	pack years
RCT	Radiochemotherapie
RT	Strahlentherapie = Radiotherapie
SCCHN	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
SD	Stable Disease
Tab.	Tabelle
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>3</b>
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>2 EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIE.....	8
2.2 ÄTIOLOGIE .....	9
2.2.1 Alkohol und Tabak .....	9
2.2.2 Humanes Papillomvirus (HPV).....	10
2.2.3 Andere Risikofaktoren .....	11
2.3 PROGNOTISCHE FAKTOREN .....	12
2.4 KURATIVE THERAPIE.....	13
2.4.1 Operative Therapie .....	13
2.4.2 Strahlentherapie .....	14
2.4.3 Chemotherapie .....	14
2.4.4 Antikörpertherapie .....	16
2.5 PALLIATIVE THERAPIE .....	17
2.5.1 Palliative Chirurgie.....	17
2.5.2 Palliative Strahlentherapie .....	18
2.5.3 Palliative Chemotherapie.....	18
2.5.4 Best supportive care .....	21
2.5.5 Andere .....	22
<b>3 ZIEL DER ARBEIT.....</b>	<b>23</b>
<b>4 METHODIK.....</b>	<b>25</b>
4.1 PATIENTEN .....	25
4.2 DATENERHEBUNG .....	26
4.2.1 Patientencharakteristika .....	27
4.2.2 Primärtumor.....	27
4.2.3 Rezidivtumor.....	28
4.2.4 Palliative Chemotherapie.....	29
4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	29
4.3.1 Kaplan Meier Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit .....	30
<b>5 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
5.1 DESKRIPTIVE STATISTIK.....	31
5.1.1 Patientencharakteristika .....	31
5.1.2 Tumorcharakteristika des Primärtumors .....	34
5.1.3 Tumorcharakteristika des Rezidivtumors und/oder Tumorprogress.....	40
5.1.4 Erste palliative Chemotherapie.....	47
5.1.5 Zweite palliative Chemotherapie.....	51
5.1.6 Dritte palliative Chemotherapie.....	54
5.1.7 Vierte palliative Chemotherapie .....	57
5.1.8 Fünfte palliative Chemotherapie.....	60
5.1.9 Palliative Chemotherapie-Übersicht.....	61
5.1.10 Follow-up .....	62
5.2 ÜBERLEBENS RATEN (OVERALL SURVIVAL) NACH BEGINN DER ERSTEN PALLIATIVEN CHEMOTHERAPIE.....	62
5.2.1 Patientencharakteristika .....	62

5.2.2	<i>Tumorcharakteristika des Primärtumors</i> .....	64
5.2.3	<i>Rezidivtumor, Progress des Primärtumors</i> .....	70
5.2.4	<i>Erste palliative Chemotherapie</i> .....	75
5.2.5	<i>Zweite palliative Chemotherapie</i> .....	81
5.2.6	<i>Dritte palliative Chemotherapie</i> .....	84
5.2.7	<i>Palliative Chemotherapie-Übersicht</i> .....	86
5.3	INZIDENZEN.....	86
5.3.1	<i>Insgesamt</i> .....	86
5.3.2	<i>Geschlechtsbezogen</i> .....	87
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>88</b>
6.1	METHODENDISKUSSION.....	89
6.2	ERGEBNISDISKUSSION .....	91
6.2.1	<i>Populationsbezogene Untersuchungen zur palliativen Therapie</i> .....	91
6.2.2	<i>Patientencharakteristika</i> .....	91
6.2.3	<i>Tumorcharakteristika</i> .....	92
6.2.4	<i>Palliative Chemotherapie und palliative Immuntherapie</i> .....	96
<b>7</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>120</b>
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	120
9.2	TABELLENVERZEICHNIS .....	121
9.3	DANKSAGUNG .....	126
9.4	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....	127

# 1 Zusammenfassung

Die palliative Chemotherapie stellt für Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor oftmals die letzte Behandlungsoption dar. Derzeit existiert keine Leitlinie, nach der die Patienten behandelt werden. Dem Behandler steht eine Vielzahl von Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung und es werden regelmäßig neue Medikamente geprüft. Seit 2008 war das EXTREME-Schema aus Cetuximab, Platin und 5-Fluoruracil das Mittel der Wahl. 2019 löste die Immuntherapie mit Pembrolizumab das EXTREME-Schema als Erstlinie ab. Inwiefern die aktuellen Empfehlungen im Bundesland Thüringen umgesetzt werden und inwieweit sich die Ergebnisse im Vergleich zur Studienlage unterscheidet, sollte in der vorliegenden Arbeit dargelegt werden. Sie stellt die einzige populationsbezogene Studie in Thüringen dar und ist damit einer der wenigen vorhandenen Studien, die sich nicht nur mit einzelnen Medikamenten der palliativen Chemotherapie befassen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die eine palliative Chemotherapie aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors im Zeitraum von 2015-2019 erhalten haben. Zu Kopf und Hals zählten Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Nasenhöhle, Mittelohr, Nasennebenhöhle, Larynx, sowie Kopf- und Halshaut. Dazu wurden die Daten aus den fünf Tumorzentren Jena, Erfurt, Gera, Nordhausen und Suhl retrospektiv ausgewertet. Erfasst wurden Patientencharakteristika, Primärtumordaten, Primärtherapie, Rezidiv und alle palliativen Chemotherapien, die ein Patient erhalten hat. Statistisch ausgewertet wurden Häufigkeiten und Überlebensanalysen ab dem Zeitpunkt der palliativen Chemotherapie mittels Kaplan-Meier-Kurven.

Im angegebenen Zeitraum wurden 283 Patienten registriert, die eine Behandlung aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors erhalten haben. Übereinstimmend mit der Literatur war der Großteil männlich. Das mediane Alter zu Beginn der primären palliativen Chemotherapie betrug 59,5 Jahre. Vorherrschend war ein Tumor im Bereich des Oropharynx (41%). Die erste palliative Chemotherapie wurde mehrheitlich mittels Kombinationstherapie (73,5%) behandelt, wobei dies im Nachhinein mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden war. Als Einzeltherapie wurde das EXTREME-Schema am häufigsten angewendet (33%). Daneben gab es 21 weitere Therapiemöglichkeiten nach denen die Patienten in Thüringen als Erstlinie behandelt wurden. Das EXTREME-Schema erreichte in der vorliegenden Arbeit ein medianes Überleben von 11 Monaten. Patienten, die nicht mittels EXTREME behandelt wurden, erreichten ein medianes Overall Survival von 31 Monaten. Therapieabbrüche erfolgten zumeist aufgrund eines mangelnden weiteren Anschlages auf die Therapie, eines schlechten Allgemeinzustandes oder der Tod führte zum Ende der Therapie. Eine Zweitlinie wurde bei 93

Patienten durchgeführt, wobei Nivolumab und Cetuximab dominierten. Es ergab sich ein eindeutiger Trend in der Verwendung von Nivolumab außerhalb der Erstlinientherapie, ein besseres Überleben konnte damit jedoch nicht erzielt werden. Für Nivolumab ergab sich ein 12-Monats-Überleben von 66%, während Cetuximab eine 1-Jahres-Überlebensrate von 80% aufwies. Eine Drittlinien-, Viertlinien- und Fünftlinientherapie wurde mit 37, 15 bzw. drei Patienten selten durchgeführt. Die 6-Monats-Überlebensrate aller Patienten betrug nach Beginn der primären palliativen Chemotherapie 73%, die 12-Monats-Überlebensrate reduzierte sich auf 60%.

Zusammenfassend verdeutlicht die vorliegende Arbeit die derzeitige Situation in der palliativen Chemotherapie. Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die mit unterschiedlichen Wirkungen verbunden sind. Trotz der inhomogenen Gruppe, die in der vorliegenden Studie betrachtet wurde, ergab sich für das EXTREME-Schema ein verbessertes Overall Survival von 11 Monaten im Vergleich zur Zulassungsstudie, bei der ein medianes Überleben von 10 Monaten erreicht wurde. Auch wenn das Ergebnis deutlich schlechter ist, als das Overall Survival der Patienten, die nicht nach dem Schema behandelt wurden, darf das Ergebnis aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht überinterpretiert werden. Therapieentscheidungen konnten demnach nicht nachvollzogen werden.

Mit der neuen Empfehlung für Pembrolizumab als Erstlinie gilt es weiterführende Studien anzustreben, um die Wirkung näher zu erforschen. Weiterhin ist zu empfehlen, dass nicht nur der HPV-Status in der Rezidivsituation, sondern auch immer die Immuninfiltration, z.B. mit dem CPS-Score, erhoben wird. Dies würde genauere Analysen hinsichtlich deren Auswirkung auf die Therapie erlauben.

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie

Unter einem Kopf-Hals-Tumor versteht man eine Tumorerkrankung in den funktionell und anatomisch zusammenhängenden Bereichen, angefangen von der Nase mit den Nasennebenhöhlen, Mund (mit Lippen und Speicheldrüsen) bis hin zum Pharynx, Larynx, Trachea und Schilddrüse, wobei die beiden letzteren Lokalisationen in der Arbeit nicht betrachtet werden. Betrachtet man die aktuellen epidemiologischen Kennzahlen des Robert-Koch-Institutes, zeigt sich, dass 2016 in Deutschland 9720 Männer und 4180 Frauen eine Neuerkrankung im Bereich der Mundhöhle und des Rachens aufwiesen. Der Larynx kommt auf 2920 Neuerkrankungen bei den Männern sowie 560 bei den Frauen. Nase, Nasennebenhöhlen und Mittelohr kamen 2013 auf 560 (Männer) bzw. 320 (Frauen) neue Fälle. Laut aktueller Ausgabe des „Krebs in Deutschland“ für 2015/2016 liegt eine solche Erkrankung damit auf Platz 7 bei Männern bzw. Platz 15 bei Frauen, in Bezug auf die am häufigsten auftretenden Krebsneuerkrankungen. Die standardisierten Erkrankungsraten sind im Zeitraum von 1999 bis 2011 stetig gestiegen. Ab diesem Zeitpunkt blieb die Rate bei den Frauen konstant, während man bei den Männern einen leichten Rückgang feststellen konnte. Entsprechendes gilt für die Mortalität. Im Jahr 2017 belief sich die Anzahl der Sterbefälle bei den Frauen auf 1402, bei den Männern lag sie im selben Jahr bei 3963 (Robert Koch-Institut 2019, Barnes et al. 2016).

Vergleicht man diese Zahlen mit der Situation der gesamten Europäischen Union (EU), zeigt sich, dass die rohe Inzidenz (crude rate; pro 100000 Einwohner) für Tumoren der Lippe, Mundhöhle und des Hypopharynx in Deutschland etwas höher liegt. Sie beträgt für Deutschland 9,3 und für die EU 8,9 (Lippen, Mundhöhle) bzw. 2,5 (Deutschland) versus 2,4 (EU; Hypopharynx). Für den Oropharynx ergibt sich für die EU und Deutschland dieselbe rohe Inzidenz von 4,2. Für den Larynx und den Nasopharynx ergeben sich in der EU höhere Werte: 5,4 versus 4,4 (Larynx) bzw. 0,8 versus 0,5 (Nasopharynx) (ECIS - European Cancer Information System 2020).

Die Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren erscheint weltweit zu wachsen. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) gab 2018 die letzte aktuelle Statistik zum weltweiten Tumorvorkommen heraus. Am häufigsten betroffen sind, bezogen auf alle Geschlechter und jedes Alter, Lippen inklusive Mundhöhle. Mit etwa der Hälfte weniger Fällen folgt der Larynx, darunter absteigend Naso-, Oro- und Hypopharynx. Der kleinste Anteil beläuft sich auf die Speicheldrüsen. Betrachtet man die Lokalisationen zusammen, liegen sie mit 887.659 Fällen auf Platz sechs der häufigsten Tumorneuerkrankungen. Etwa die Hälfte der Anzahl (45.3307)

verstarb im selben Jahr an einer derartigen Diagnose, womit es auf Platz sieben der häufigsten Todesursachen liegt. Mit 64,2% nimmt Asien die Vorreiterstellung der Tumorinzidenzen im Bereich der Mundhöhle und Lippe ein, wovon der größte Anteil auf Süd-Zentral-Asien fällt. Mit 61.885 Fällen kommt Europa auf Platz zwei, gefolgt von Nordamerika, Lateinamerika einschließlich Karibik und daran anschließend der afrikanische Kontinent. Ozeanien (Australien, Neuseeland, Melanesien, Polynesien und Mikronesien) ist am seltensten betroffen. Für eine Lokalisation im Larynx, Oro- und Hypopharynx sowie den Speicheldrüsen gilt Entsprechendes. Nur im Bereich des Nasopharynx ergaben sich Unterschiede. Diese Tumorlokalisierung findet sich nach Asien am häufigsten in Afrika. (Bray et al. 2018).

Bezogen auf das Bundesland Thüringen zeigten Guntinas-Lichius et al., dass es in den Jahren 1996 bis 2011 einen Anstieg von Neuerkrankungen im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx und der Nase, einschließlich Nasennebenhöhlen, gab. Dies betrifft sowohl Frauen als auch Männer, wobei letztere häufiger davon betroffen waren (Guntinas-Lichius et al. 2014). Bayer et al. bestätigen in einem ähnlichen Zeitraum (2000-2009) im Bundesland Rheinland-Pfalz den Zuwachs von Oropharynxkarzinomen und zeigen zusätzlich einen Rückgang im Bereich der Tumoren des Larynx und Hypopharynx auf (Bayer et al. 2015).

Aber nicht nur in Deutschland zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungen von Tumoren im Bereich des Oropharynx, sondern auch in den Vereinigten Staaten von Amerika (Chaturvedi et al. 2011), Schweden (Näsman et al. 2009) und den Niederlanden (Rietbergen et al. 2013).

## 2.2 Ätiologie

### 2.2.1 Alkohol und Tabak

Alkohol und Tabak zählen bei den Kopf-Hals-Tumoren zu den klassischen Risikofaktoren für die Krebsentstehung. Dabei führt vor allem der Missbrauch beider Genussmittel zusammen, aber auch der Konsum von Tabak allein, zu einer deutlich gesteigerten Inzidenz von Kopf-Hals-Malignomen.

Ein alleiniger Nikotinkonsum wirkt sich dabei besonders auf den Larynx und den Oro-/Hypopharynx aus (Maasland et al. 2014). Vineis et al. differenzieren dies und machen einen 10fachen (Larynx) bzw. 4-5fachen (Mundhöhle und Oropharynx) Anstieg der Krebsentstehung in den genannten Gebieten aus (Vineis et al. 2004). Alkoholbedingte Fälle von Neuentstehungen sind seltener und gehen vor allem auf hohe Dosen zurück (Hashibe et al. 2007). Für Mundhöhlen- und Pharynxkrebs liegen sie bei etwa 30,4% (Boffetta et al. 2006). In

Kombination lässt sich Alkohol und Tabak einen Anteil von 72% an der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren zuschreiben (Hashibe et al. 2009). Hashibe et al. differenzieren diese Zahl: 4% fallen davon auf alleinigen Alkoholkonsum zurück, 33% auf Nikotin und 35% auf Alkohol und Tabak zusammen. Zusätzlich kamen sie zu dem Schluss, dass das Risiko nach einem solchen Missbrauch an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken für die unterschiedlichen Tumorlokalisationen zu differenzieren sei: Es liegt für Mundhöhlenkrebs niedriger als für Larynxkrebs, während Krebs im Bereich des Pharynx eine Mittelposition einnimmt. Grundsätzlich erscheint das Erkrankungsrisiko in diesen Fällen für Frauen geringer zu sein und auch die Stellung von Tabak und Alkohol bei jüngeren erkrankten Personen (<45Jahren) scheint minderwertiger zu sein. (Hashibe et al. 2009).

Alkoholkonsum führt ab einer Menge von >30g pro Tag zu einem erhöhten Krankheitsrisiko, wobei Bier sich vor allem auf den Oro- und Hypopharynx auswirkt, während hochprozentiger Alkohol eher auf die Mundhöhle und Wein auf alle Subtypen Einfluss nimmt. Larynxkrebs wird von Alkohol eher nicht gefördert. Tabak wirkt sich auf alle Regionen des Kopf-Hals-Bereiches aus, wobei Larynx und Oro-/ Hypopharynx am stärksten davon betroffen sind (Maasland et al. 2014).

Während sich der tägliche Nikotinkonsum (Zigaretten/Tag) vor allem negativ auf die Entstehung von Larynxkarzinomen und weniger auf die der Mundhöhle oder des Pharynx auswirkt, hat die Gesamtdosis, d.h. die Anzahl der Packungen pro Jahr, auf alle Regionen einen ähnlichen Einfluss. Bezogen auf den Alkoholkonsum gilt gegensätzliches: Die Gesamtdosis im Jahr steigert das Erkrankungsrisiko im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx, die Einzeldosis am Tag wirkt sich ähnlich auf alle Untergruppen aus (Lubin et al. 2009).

### 2.2.2 Humanes Papillomvirus (HPV)

In den letzten Jahren zeigt sich aber ein deutlicher Wandel in dieser klassischen Entstehungsgeschichte der Kopf-Hals-Tumoren. Trotz rückläufigen Zahlen für einen Alkohol- und Tabakkonsum, wie es z.B. in Deutschland beobachtet wird (John und Hanke 2018), steigt die Zahl der Oropharynxkarzinome an. Aber auch die Patientengruppe verändert sich. Es erkranken immer mehr jüngere Menschen (<60 Jahre), vor allem weiße Männer, die nie Kontakt zu Alkohol oder Tabak hatten. Ursache ist eine Assoziation der Tumoren mit dem humanen Papillomvirus (HPV), was insbesondere für den Anstieg von Oropharynxkarzinomen verantwortlich gemacht wird (Chaturvedi et al. 2011). Während die Zahl der HPV-positiven

Oropharynxkarzinome in den Vereinigten Staaten in den 1980er Jahren bei weniger als 20% lag, stieg der Anteil in den Jahren 2000-2004 auf 70% an (Palma und Nichols 2014).

Übertragen wird dieses Virus über den Sexualkontakt, oral, vaginal oder anal. Steigt die Anzahl der Sexualpartner, so nimmt auch die Wahrscheinlichkeit an einem HPV-positiven Kopf-Hals-Tumor zu erkranken zu. Young et al. beziffern dies auf über fünf orale oder über 25 vaginale Sexualpartner (Young et al. 2015).

Dennoch spielt auch hier der Nikotinkonsum eine Rolle. Normalerweise haben die Zellen unseres Körpers Abwehrmechanismen gegen die Viren, doch die humanen Papillomviren schwächen die Abwehrmechanismen. Durch den Nikotinkonsum werden die Zellen zusätzlich geschwächt, was die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren fördert. Die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion steigt somit mit jeder Zigarette. Auch die Erfolge der nicht-chirurgischen Therapie sinken bei HPV-positiven Tumoren unter Tabakeinfluss im Vergleich zu Nichtrauchern mit einem HPV-positiven Tumor (Ang et al. 2010).

Grundsätzlich weisen HPV-assoziierte Tumore allerdings eine bessere Ansprechrate auf alle gängigen Therapieverfahren (Induktionschemotherapie, Radiochemotherapie, Chirurgie) auf, sodass die 2-Jahres-Überlebensrate bei einem Oropharynxkarzinom bei 95% statt 62% für Patienten mit HPV-negativen Tumoren liegt (Fakhry et al. 2008).

### 2.2.3 Andere Risikofaktoren

Neben diesen Hauptrisikofaktoren haben auch noch andere Einflüsse Bedeutung. So spielt bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren auch die Familiengeschichte eine Rolle, da auch eine biologische Disposition vorliegen kann. Auch molekulare Veränderungen, wie z.B. die Überexpression des sogenannten Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), der bei der Zellproliferation eine Rolle spielt, sind assoziiert mit der Entstehung von Tumoren. Aber auch Mutationen im Bereich des Tumorsuppressor Gens p53 oder ein Mangel des Cyclin dependent kinase (CDK)-Inhibitors 2A (Protein 16) sind verbunden mit Kopf-Hals-Tumoren (Worsham 2011).

Eine schlechte Mundhygiene und dentaler Plaque können ebenfalls als Risikofaktoren bezeichnet werden. Diese Faktoren führen in der Folge später auch zu Parodontitis, der Erkrankung des Zahnhalteapparates, die laut Zeng et al. wahrscheinlich ebenfalls als Risikofaktor einzustufen ist (Zeng et al. 2013). Negative Einflüsse hat zudem eine einseitige, vitaminarme Ernährung mit hohem Anteil von Gebratenem und Fleisch (Robert Koch-Institut 2019). Außerdem kann möglicherweise ein geringer sozioökonomischer Status mit

dementsprechend schlechtem Zugang zu medizinischen Versorgungseinrichtungen (Conway et al. 2008) und ein niedriger Body-Maß-Index (Gaudet et al. 2010) als Risikofaktor ausgemacht werden.

Ein erhöhtes Auftreten von Sinu-nasalen-Adenokarzinomen wird in Verbindung mit der Exposition von Holzstäuben ausgemacht (Demers et al. 1995). Dagegen gelten Epstein-Barr-Viren, sowie nitrosaminhaltige Lebensmittel als Risikofaktor für Nasenrachentumoren. Für Lippentumoren gilt eine chronische UV-Strahlung als Gefährdung (Robert Koch-Institut 2019).

### 2.3 Prognostische Faktoren

Laut Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland erkranken Frauen im Mittel mit etwa 66,2 Jahren, während Männer knapp drei Jahre früher, mit 63,8 Jahren eine derartige Krebsdiagnose erhalten. Das Sterbealter liegt bei 71,0 Jahren (Frauen) bzw. 65,4 Jahren (Männer) (Barnes et al. 2016).

Das Gesamtüberleben ist abhängig von verschiedenen prognostischen Faktoren, wie den TNM-Status-Gruppen (I, II, III, IV = UICC-Stadien), den TNM-Status-Elementen (T,N,M), der Tumorlokalisation, Alter ( $\geq 60$ ), dem Geschlecht (Männer>Frauen), sowie der erfolgten Therapie (Guntinas-Lichius et al. 2014).

Unter den TNM-Status-Elementen versteht man die drei Kategorien „T“, „N“ und „M“. Das „T“ steht dabei für die Tumorgröße bzw. Ausdehnung der Invasion, das „N“ für Lymphknotenmetastasen und das „M“ für Fernmetastasen. Zusammen betrachtet lassen sich dadurch die jeweiligen Status Gruppen (I-IV) ableiten. Das erste Stadium (I) ist üblicherweise mit einem lokalen Tumoraufreten verbunden, Stadium II und III mit einer steigenden Anzahl von befallenen regionalen Lymphknoten und das höchste Stadium (IV) mit einem ausgedehnten lokoregionären Tumorwachstum oder Fernmetastasen (Piñeros et al. 2019).

Ein Malignom im Bereich der Lippen weist mit 75,7% das beste 5-Jahres-Überleben auf, gefolgt von den Speicheldrüsen, Larynx, Nasopharynx, Mundhöhle, Oropharynx, Nase incl. Nasennebenhöhlen und abschließend mit 27,2% der Hypopharynx (Guntinas-Lichius et al. 2014). In einer kanadischen Studie untersuchten Tiwana et al. 1657 Patienten und zeigten ebenfalls eine deutliche Abweichung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens für die unterschiedlichen Tumorlokalisationen: 67% Larynx (Glottis), 49% Mundhöhle, 44% Nasopharynx, 41% Larynx (nicht Glottis), 36% Oropharynx und 14% Hypopharynx (Tiwana et al. 2014).

Wird der Krebs in einem frühen Stadium (I oder II) entdeckt, so liegt die Wahrscheinlichkeit bei 60-95% mit lokalen Behandlungsoptionen geheilt zu werden. Bei höheren Stadien (III oder

IV) besteht dagegen eine hohe Gefahr des Auftretens eines Rezidivs oder einer Fernmetastase. Zudem ist das Ansprechen auf die jeweiligen Therapien reduziert (Worsham 2011).

## 2.4 Kurative Therapie

Bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren unterscheidet man primär zwischen einer kurativen und einer palliativen Therapie. Während die kurative Therapie die Heilung im Blick hat, geht es bei der Palliative Care neben der psychischen Unterstützung darum, die Lebensqualität zu verbessern und bestenfalls einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen (World Health Organisation 2020).

Grundsätzlich findet die Therapie interdisziplinär statt: inbegriffen sind die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Pathologie, Onkologie und Radiologie. Die Therapieoptionen hängen von verschiedenen Faktoren ab, so spielt neben den Variablen des Tumors hinsichtlich Tumorgöße und Lokalisation natürlich auch der Patient selbst eine entscheidende Rolle. So bestimmen hier die körperliche Verfassung, aber auch psychische Faktoren, wie beispielsweise zukünftige ästhetische und funktionelle Ergebnisse, die Therapie. Die individuelle Lebenssituation des Patienten muss in jedem Fall beachtet werden, ebenso wie die Lebensqualität nach erfolgter (chirurgischer) Behandlung. Kurative Therapien sind neben der alleinigen chirurgischen Therapie auch die alleinige RT, RT in Zusammenspiel mit einer Chemotherapie (CT) oder die Kombination aus allen drei Verfahren (Wolff et al. 2012).

### 2.4.1 Operative Therapie

Die Anwendung der operativen Therapie ist abhängig von verschiedenen Kriterien. Sie unterliegt grundsätzlich den oben genannten Anforderungen hinsichtlich Patientenwunsch und -verfassung, aber auch der generellen Durchführbarkeit der Resektion und die durch den einhergehenden Verlust mögliche Beeinträchtigung der Funktion (Wolff et al. 2012).

Angestrebt wird immer eine vollständige Entfernung des Tumors, sodass eine R0-Resektion erreicht werden kann. Histologisch ist dann kein Tumor mehr im Randschnitt sichtbar. Daher ist die alleinige chirurgische Therapie bei kleinen Tumoren des Status I oder II anzuwenden. Alternativ kann auch eine alleinige Radiotherapie (RT) eingesetzt werden. Eine operative Therapie ist bei Mundhöhlen und Nasennebenhöhlenkrebs zu favorisieren, während für Oropharynxkarzinome beide Therapieoptionen möglich sind. Bei Larynxkarzinomen hat sich in diesem Stadium aufgrund der Erhaltung des Organs die RT durchgesetzt (Chow 2020).

Ist nach der Operation kein R0 Status erreicht, so sollte eine erneute Resektion oder eine postoperative Radiochemotherapie (RCT) erfolgen, um die lokale Tumorkontrollrate und die Überlebenschancen zu verbessern (Wolff et al. 2012).

#### 2.4.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie (RT) kann kurativ sowohl als alleinige Therapieoption angewendet werden oder aber in Kombination vor oder nach einer chirurgischen Behandlung. Auch die kombinierte RCT kommt zum Tragen.

Während die alleinige RT vor allem bei kleinen Tumoren eine Alternative zur invasiven Operation darstellt, dient die Vor- und Nachbehandlung der lokalen Tumorkontrolle. Nachteil der RT ist immer, dass neben dem Tumor auch gesundes Gewebe mitbestrahlt wird und es so zu strahlenbedingten Nebenwirkungen und Intoxikationen führen kann. Zu nennen sind hier u.a. die Schädigung des Schleimhautepithels und der Submukosa (Mukositis), die Xerostomie, Osteoradionekrose und Zahnverlust. Die Symptome können je nach Schweregrad zu Veränderungen der Haut, Schmerzen und Störung der Nahrungsaufnahme, sowie zu Einschränkungen in der Sprech-, Schluck- und Geschmacksfunktion führen (Wolff et al. 2012).

#### 2.4.3 Chemotherapie

Die alleinige CT stellt heutzutage keine kurative Behandlungsoption dar, kann jedoch als palliative Therapie Anwendung finden (siehe Abschnitt 2.5.3.) Dennoch kann eine CT für die Heilung von Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden, wenn sie als neoadjuvante Therapie vor oder als adjuvante Therapie nach der Operation Anwendung findet sowie als kombinierte RCT. Eine neoadjuvante Gabe von Cisplatin zusammen mit 5-Fluoruracil (5-FU) verbessert beispielsweise das 5-Jahres-Überleben bei nicht metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren um 5% im Vergleich zu einer alleinigen operativen Behandlungsstrategie. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie die lokale Tumorkontrolle kann um 8% gesteigert werden, wenn man die CT mit RT kombiniert, statt eine alleinige Bestrahlung durchzuführen (Wolff et al. 2012). Die RCT ist besonders bei weiter fortgeschrittenen Karzinomen (Stadium III oder IV) die Behandlung der Wahl (Manos et al. 2017). Sie kann auch im Anschluss an eine Operation erfolgen und erreicht damit eine 5-Jahres-Überlebensrate von 53%, wobei vor allem jüngere Patienten (<70 Jahren) von der adjuvanten RCT profitieren (Dyckhoff 2010). Bei ausgedehnten Larynxkarzinomen spielt auch immer die Frage der Organerhaltung eine Rolle, da eine

Laryngektomie mit dem Verlust der Stimme einhergeht und dies für viele Patienten nicht mit einer adäquaten Lebensqualität vereinbar ist. Daher ist in diesen Fällen eine gleichzeitige RCT mit hohen Cisplatin Dosen (100mg/m<sup>2</sup> am Tag 1, 22 und 43) als Primärtherapie eine Alternative (Pfister et al. 2014).

Zu den gängigen Chemotherapeutika zählen Cisplatin, Carboplatin, 5-FU, Taxane wie Docetaxel und Paclitaxel, als auch Mitomycin und Methotrexat (Dyckhoff 2010). Am häufigsten wird Cisplatin angewendet, welches zu den effektivsten Mitteln zählt (Pignon et al. 2009) und vor allem bei weit fortgeschrittenen Tumoren, Rezidiven und metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren Anwendung findet (Galbiatti et al. 2013). Es wird häufig in Kombination mit anderen Chemotherapeutika als sogenannte Induktionschemotherapie (IC) angewendet. In Hinblick auf das OS hat eine IC eine bessere Wahrscheinlichkeit als die alleinige RT. Auch wenn es in einigen Studien einen Trend zugunsten der IC gibt, zeigt die gleichzeitige Radio-Chemotherapie (CCRT) bessere Ergebnisse und bleibt die optimale Wahl für Patienten mit einem fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinom. Aufgrund der besseren Resultate hinsichtlich der systemischen Kontrolle (Entwicklung von Metastasen) und des progressionsfreien Überlebens für die IC, die vor allem bei der Kombination mit Taxan-basierten Chemotherapeutika nachgewiesen wurden, könnte die Verknüpfung der beiden Verfahren, d.h. IC gefolgt von CCRT, eine mögliche Therapieoption für zukünftige Patienten sein (Iocca et al. 2018, Gyawali et al. 2016).

Für die einzelnen Tumorlokalisationen zeigte sich bei angewendeter CCRT ein Vorteil des 5-Jahres-OS von 8,9% (Mundhöhle), 8,1% (Oropharynx), 5,4% (Larynx) und 4,0% (Hypopharynx) im Vergleich zur alleinigen lokoregionalen Kontrolle mittels RT (Standard-RT, hyperfraktionierte RT), Chirurgie, Chirurgie plus RT oder „Andere“ (Blanchard et al. 2011).

Nebenwirkungen spielen auch hier eine große Rolle. Patienten, die eine cisplatinhaltige CT erhalten haben, zeigen vermehrt gastrointestinale Beschwerden, Mukositis und Nephrotoxizität. Als Alternative wird häufig das besser verträgliche Carboplatin angeboten, was sich nachweislich allerdings negativ auf das Knochenmark auswirkt und so zu hämatologischen Nebenwirkungen führt. Hinsichtlich der lokalen Kontrolle des Tumors zeigt sich kein essenzieller Unterschied, jedoch wirkt sich Cisplatin im Vergleich zu Carboplatin besser auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben aus (Li et al. 2015).

#### 2.4.4 Antikörpertherapie

Neben den klassischen Therapieoptionen gibt es immer mehr Verfahren zur zielgerichteten Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. Der Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR) ist in 90% der Plattenepithelkarzinome, welches die häufigste histologische Entität der Kopf-Hals-Tumore darstellt, überexprimiert. Der EGFR reguliert die neuronale und epitheliale Zellentwicklung und führt bei einer gesteigerten Stimulation zu verstärkter Proliferation, Metastasierung, (Neo-) und Angiogenese. Die Ansprechraten auf CT und RT werden zusätzlich vermindert. Diese Eigenschaften werden bei der Therapie der Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Tumoren (squamous cell carcinoma of the head and neck = SCCHN) ausgenutzt. Monoklonale Antikörper können an die extrazelluläre Rezeptordomäne des EGFR binden und so das Anheften der physiologischen Liganden blockieren. Ein solcher Antikörper ist Cetuximab (Ciardiello und Ma 2005).

Bonner et al. verglichen die alleinige RT mit Cetuximab in Kombination mit RT und kamen zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von Cetuximab zu einer deutlich gesteigerten lokoregionären Kontrolle von 32% sowie einem medianen Überleben von 9,0 Monaten im Vergleich zu 29,3 Monaten bei alleiniger RT führt (Bonner et al. 2006).

Inzwischen gibt es einige Studien, die die CCRT mit Cisplatin der Kombinationstherapie mit Cetuximab gegenüberstellen. Riaz et al. verglichen ihre Ergebnisse mit denen anderer Institute und kamen zu dem Schluss, dass die Kombinationsbehandlung mit Cisplatin dennoch die besseren Ergebnisse bzgl. lokaler Kontrolle, OS und krankheitsfreiem Überleben erzielt (Riaz et al. 2016). Einige retrospektive Studien kommen zum selben Ergebnis, betonen aber auch, dass dies in Phase III Studien näher verifiziert werden muss, da häufig entscheidende Marker wie HPV-Status, Unterschiede im Patientenkollektiv oder Tumoreigenschaften in den einzelnen untersuchten Ästen voneinander abweichen (Koutcher et al. 2011, Rawat et al. 2017). Cetuximab ist derzeit das einzige zugelassene Mittel zur zielgerichteten Therapie von SCCHN. Auf dem Gebiet gibt es allerdings zahlreiche Forschungsansätze, es werden neue Medikamente auf den Markt gebracht und deren Wirksamkeit getestet. Neben weiteren Anti-EGFR-Antikörpern gibt es auch Mittel, die an einer anderen Stelle am EGFR angreifen, wie z.B. die Tyrosinkinaseinhibitoren, die intrazellulär an den Rezeptor binden. Auch die dem EGFR nachgestellten Signalwege sind Ziel aktueller Forschungen. Ein anderer Ansatz zur Therapie stellen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren dar. Hier wurde mit IgG4-Antikörper Nivolumab bereits gute Ergebnisse erzielt (Strieth und Ernst 2017).

## 2.5 Palliative Therapie

Entwickelt der Patient ein metastasierenden oder rezidivierenden Tumor, ist die kurative Therapie mittels Salvage Operation oder RT oftmals schnell erschöpft, sodass nur noch eine palliative Therapie (Sindhu und Bauman 2019) oder ein Best Supportive Care (siehe 2.5.4.) zum Tragen kommt. Das Wort „palliativ“ stammt dabei aus dem lateinischen und bedeutet so viel wie „mit dem Mantel umhüllen“, „verdecken“ oder auch „verbergen“. Die Palliative Care hat laut der World Health Organisation (WHO) das Ziel, den Patienten Schmerzen zu nehmen, die Lebensqualität zu verbessern und im besten Fall das Leben zu verlängern. Umgesetzt wird dies durch die frühe Erkennung und Behandlung von Problemen, die Unterstützung des Patienten sowie der Familie als auch der Anwendung von lebensverlängernden Therapien (World Health Organisation 2020).

Das OS und die Überlebensrate für Patienten mit einer solchen Diagnose hängt von der erhaltenen Therapie ab. Bei einer platinhaltigen CT liegt das OS bei 7,8 Monaten und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 32% (Bahl et al. 2020), während es für das EXTREME-Schema (siehe 2.5.3.) bei 10,1 Monaten bzw. 36% liegt (Vermorken et al. 2008). Gauler und Grünwald verglichen 2014 die Ergebnisse verschiedener Chemotherapeutika sowie EGFR-Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren unterschiedlicher Studien miteinander und kamen zu dem Ergebnis, dass das mediane OS für alle Optionen unter 12 Monaten lag. Ausnahme war die Kombination aus Cisplatin, Docetaxel und Cetuximab, wobei das mediane OS bei 14 Monaten lag (Gauler und Grünwald 2014).

### 2.5.1 Palliative Chirurgie

Die palliative Chirurgie hat verschiedene Einsatzgebiete, vorrangig dient sie der Tumorverkleinerung sowie der Unterstützung der Ernährung und Beatmung. Bei der Tumorreduktion steht nicht die aggressive Entfernung im Vordergrund, die dem Patienten in der kurativen Therapie Heilung versprechen soll, sondern die Symptomlinderung. So ist oftmals durch die Masse des Tumors der Atemweg eingeengt, sodass es zu Schwierigkeiten beim Sprechen und Atmen kommen kann. Auch dient die Resektion der Verbesserung des Schluckens und damit der selbstständigen Nahrungsaufnahme. Durch diese Maßnahmen kann also die Notwendigkeit eines Tracheostomas oder die Ernährung über eine Magensonde hinausgezögert werden. Grundsätzlich sind dies aber nur zeitlich begrenzte Möglichkeiten und können beim Nachwachsen des Tumors wiederholt werden. Man sollte dabei aber immer den

individuellen Bedarf des Patienten im Blick haben und nicht weitere funktionelle oder ästhetische Beeinträchtigungen provozieren (Roland und Bradley 2014, Chan et al. 2013).

### 2.5.2 Palliative Strahlentherapie

Viele Patienten haben als kurativen Behandlungsansatz eine RT erhalten und mit dieser Therapie die maximale Strahlendosis, die das umliegende gesunde Gewebe erhalten kann, erreicht. Eine Wiederbestrahlung geht deshalb mit einem starken Risiko von Toxizität, Knochennekrose und Neuropathie einher. Dennoch kommt die Bestrahlung für manche Patientengruppen als palliative Therapie in Betracht. So zeigen sich in einigen Studien eine deutliche Verbesserung der Symptomkontrolle bzgl. Schmerzen, Dysphagie, Dyspnoe und Schlafstörungen (Shishodia et al. 2015) als auch der lokalen Tumorkontrolle. Bei Nguyen et al. lag das mediane OS für ihre angewendete RT bei 6,2 Monaten (Nguyen et al. 2015), während das mediane Überleben bei der von Al-Mamgani et al. angewendeten RT bei 17 Monaten lag. Neben den verschiedenen angewendeten Modellen spielt aber vor allem der Tumorstatus, die Tumorlokalisation, das Alter, Komorbiditäten, sowie Verfassung des Patienten eine Rolle für das Überleben (Al-Mamgani et al. 2009).

### 2.5.3 Palliative Chemotherapie

Im Bereich der palliativen Therapie des Kopf-Hals-Tumors, findet die palliative CT bei inoperablen Tumoren die größte Anwendung (Bahl et al. 2020). Diese hat in den letzten Jahren einen großen Wandel durchlebt. Zunächst wurden einzelne Medikamente angewendet, wobei Methotrexat die Vorreiterstellung innehatte. Eingeführt wurden im Laufe der Zeit Medikamente wie 5-FU, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Hydroxyurea und Carboplatin. Mit der Entwicklung von Cisplatin und der Kombination mit 5-FU stiegen die Ansprechraten und das OS verbesserte sich, sodass diese Zwei-Komponenten-CT Mittel der Wahl wurde (Guidi et al. 2018).

2008 veröffentlichten Vermorken et al. ihre Studie bzgl. des Einsatzes von Cetuximab zusätzlich zu einer Platin-basierten CT. Dieses sogenannte EXTREME-Schema umfasst Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> am 1. Tag, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> an Tag eins bis vier und Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> als Initialdosis und folgend 250mg einmal die Woche. Bei guter Verträglichkeit finden sechs Zyklen statt und nachfolgend eine Erhaltungstherapie mit einer einfachen Cetuximab-Gabe von 250mg/m<sup>2</sup> pro Woche. Es ergab sich ein OS von 10,1 Monaten im Vergleich zu 7,4 Monaten, die bei der CT ohne Cetuximab erreicht wurden. Ebenso konnte eine Verbesserung

der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens und eine 20%ige Reduktion des relativen Risikos des Todes ausgemacht werden (Vermorken et al. 2008). Dieses Schema stellte bis vor kurzem den Standard für die Erstlinientherapie dar, findet aber häufig nur bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand Anwendung, da die Behandlung mit starker Toxizität verbunden ist. Bei diesen Patienten stellt die Behandlung mit geringeren Dosen, eine Zweifach-CT mit Cetuximab und Platin oder Platin mit 5-FU eine Alternative dar (Mehanna et al. 2016). Dyckhoff verweist stattdessen auf eine Kombinationstherapie von Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) mit Cetuximab bei Patienten, die einen zu schlechten Allgemeinzustand für das EXTREME-Schema haben. Bei noch weiter eingeschränktem Allgemeinzustand empfiehlt er eine Monotherapie mit einem Taxan, Cetuximab oder Methotrexat als Drittlinientherapie (Dyckhoff 2010).

2019 stand die Therapie des metastasierten und rezidivierten Kopf-Hals-Tumoren auf der ASCO Konferenz erneut auf dem Prüfstand. Verglichen wurden alternative Therapieansätze zu der seit 2008 bestehenden Erstlinientherapie mittels EXTREME. Vielversprechend war dabei die TPExtreme-Studie. Dabei wurde 5-FU durch Docetaxel ersetzt, die Cisplatinosis angepasst und die Anzahl der Zyklen auf vier reduziert. Die bekannte entstehende Neutro- und Leukopenie, die Mukositis als auch Übelkeit konnte auf ein geringeres Maß reduziert werden. Ebenso zeigten sich positive Effekte auf die Durchführbarkeit und den Therapieabbruch. Auch wenn kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden konnte, gaben die Erkenntnisse Anlass zum Überdenken der Erstlinientherapie. Laut ASCO Konferenz stellen immuntherapeutische Ansätze die erfolgversprechendste Alternative dar (Zech et al. 2019). Darunter zählt das programmed death Molekül 1 (PD-1). Nivolumab ist ein vollständiger humaner IgG4-anti-PD-1 monoklonaler Antikörper. Er bindet an den PD-1-Rezeptor und verhindert damit die eigentliche Bindung des PD-1-Liganden (PD-L1). In einer offenen Phase III Studie verglichen Ferris et al. die Wirkung von Nivolumab mit der einzelnen Gabe von Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab als systemische Therapie bei Patienten die als platinrefraktär bezeichnet werden (Ferris et al. 2016). Solche Patienten sprechen nicht auf Platin an und erleiden einen Progress nach einer platinhaltigen CT innerhalb von sechs Monaten. Ihre Überlebenschance, sowie die Möglichkeiten einer effizienten Therapie ist gering. Die Anwendung des EXTREME-Schemas wird nicht empfohlen (Zech et al. 2019) und auch eine Cetuximab Monotherapie erscheint nicht erfolgversprechend (Sindhu und Bauman 2019). Das Ergebnis der Studie war ein deutlicher Vorteil im Überleben. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 36% im Vergleich zu 16,6% des Standardtherapie-Arms, das mediane OS stieg von 5,1 Monaten auf 7,5 Monate bei Nivolumab. Auch die Ansprechraten stiegen deutlich (13,3%

versus 5,8%). Zudem zeigte sich ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität. Die Therapie wurde besser vertragen und es zeigten sich geringere toxische Nebenwirkungen. Dabei gab es keinen Einfluss auf das OS hinsichtlich der Menge an exprimierten PD-L1 oder eines nachgewiesenen p16 Status (Ferris et al. 2016).

Daneben wurde ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor entdeckt, der mit dem PD-1 Rezeptor in Wechselwirkung steht. Es handelt sich um Pembrolizumab, der in zahlreichen Keynote-Studien geprüft wurde und nach der KEYNOTE-048-Studie das EXTREME-Schema als Erstlinientherapie endgültig ablöste. Unterschieden wurde dabei zwischen einer Monotherapie und einer Kombinationstherapie des Inhibitors mit 5-FU und einem Platinderivat. Zudem wurde untersucht, ob und in welchem Anteil PD-L1 in den Tumorzellen exprimiert wurde. Man unterteilte die Population in eine Gruppe mit einem PD-L1 kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 20$  und  $\geq 1$ . Zusätzlich wurde das Gesamtkollektiv betrachtet, in das auch die Patienten mit einem CPS  $< 1$  fielen. Unter CPS versteht man einen Biomarker. Er ergibt sich aus der Summe der PD-L1 enthaltenen Tumorzellen sowie der umgebenen Lymphozyten und Makrophagen geteilt durch die Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen multipliziert mal 100 (Cramer et al. 2019). Für die Patienten, die mit Pembrolizumab plus CT behandelt wurden, ergab sich ein signifikant besseres medianes Überleben im Vergleich zu EXTREME. Das mediane OS betrug 14,7 Monaten (CPS  $\geq 20$ ) bzw. 13,6 Monaten (CPS  $\geq 1$ ) im Vergleich zu 11,0 Monaten bzw. 10,4 Monaten, die beim EXTREME-Arm erreicht wurden. Ebenso konnte ein signifikanter Vorteil in der Gesamtpopulation festgestellt werden, nicht aber bei der Patientengruppe, die eine Pembrolizumab Monotherapie erhalten haben. Hier zeigte sich nur ein verbessertes medianes OS bei Patienten mit einem CPS  $\geq 20$  und  $\geq 1$  im Vergleich zum EXTREME-Schema. Dennoch ergab sich mit einem medianen OS von 11,5 Monaten im Vergleich zu 10,7 Monaten (EXTREME) auch ein leichter Vorteil in der gesamten betrachteten Population. Unklar ist noch die tatsächliche Wirkung von Pembrolizumab bei Patienten, die ein CPS  $< 1$  haben. Tatsächlich gab es in der Studie mehrheitlich Patienten (85%), die ein CPS  $\geq 1$  aufwiesen, sodass die Auswirkung von Pembrolizumab plus CT auf die Gesamtbevölkerung verfälscht sein könnte. Bei der Wahl der Erstlinientherapie stellen sich also künftig mehrere Fragen. Was für ein CPS Wert liegt bei dem Patienten vor? Gab es in der vorangegangenen Therapie ein Platinversagen? Überwiegt der Vorteil von Pembrolizumab plus CT gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab, auch im Hinblick auf Toxizitäten? Was folgt als Zweitlinientherapie? Für Letzteres kommen verschiedene Kombinationen in Frage. Nach einer Monotherapie könnte das EXTREME-Schema oder Platin-Doublets folgen, während nach einer Kombinationstherapie nur einzelne Medikamente eingesetzt werden könnten (Zandberg et al. 2019).

Um die Fragen genauer zu beantworten, muss die Wirksamkeit und die Auswirkungen von Pembrolizumab weiter getestet werden. Bis dahin gelten für Patienten mit einem rezidivierenden und metastasierenden Kopf-Hals-Tumor, der nicht mehr mittels Operation oder RT behandelt werden kann, zwei Optionen als mögliche Behandlungsstrategie. Patienten, die zuvor mit Platin behandelt wurden, zeigen mit Nivolumab oder Pembrolizumab gute Ergebnisse, während diejenigen, die zuvor keine platinhaltige Therapie erhalten haben nach ihrem CPS-Wert behandelt werden sollten. Für PD-L1 negative Patienten (CPS <1) gilt Pembrolizumab plus 5-FU und Platin als Mittel der Wahl, während für PD-L1 positive Personen die Option zwischen einer Monotherapie mit Pembrolizumab oder einer Kombination zusammen mit einer CT besteht (Cramer et al. 2019).

Auch wenn die Ergebnisse der PD-1 Immuncheckpoint-Inhibitoren für sich sprechen, bleibt die Prognose für die Betroffenen begrenzt. Es gilt die palliative CT weiter auszubauen, neue Biomarker zu prüfen und Patienten in weitere Studien einzubinden, um das Ergebnis bei Diagnose eines rezidivierenden und metastasierenden Kopf-Hals-Tumors zu verbessern. Dennoch sollte bei der Wahl der Erstlinientherapie auch die Compliance des Patienten bzgl. Schwere der Erkrankung, Allgemeinzustand und Bereitschaft nicht vernachlässigt werden.

#### 2.5.4 Best supportive care

Laut European Association of Palliative Care (EAPC) ist die Best supportive care (BSC) von der Palliative Care abzugrenzen. BSC beschäftigt sich teilweise zwar mit ähnlichen Tätigkeitsbereichen, ist aber beschränkt auf Patienten, die eine onkologische Therapie erhalten. Die Palliative Care betrachtet laut Definition jedoch auch Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung in eine lebensbedrohliche Situation gekommen sind. Insgesamt geht es bei BSC um die Vorbeugung und Behandlung der durch den Tumor oder dessen Therapie hervorgerufenen negativen Effekte (Radbruch und Payne 2009). Dies soll die Durchführbarkeit der Therapie unterstützen, die Lebensqualität steigern und einen positiven Einfluss auf das Therapieergebnis ausüben. So zählen zum Aufgabenspektrum die Schmerztherapie und die Therapie der Anämie, Neutropenie, Dermatitis sowie Mukositis mit deren Prävention. Aber auch die Bewältigung der Übelkeit, Tumorkachexie und die psychosoziale Unterstützung fallen in den Tätigkeitsbereich (Salzwimmer 2008).

Die Rolle von BSC wurde vor kurzem in einer offenen, randomisierten Phase III Studie an Patienten mit metastasierenden und rezidivierenden Kopf-Hals-Tumor untersucht, die nicht mehr heilbar waren und bei denen eine platinhaltige Therapie nicht anschluss. Dabei wurde die

Wirksamkeit von Zalutumumab im Vergleich zur BSC getestet. BSC umfasste dabei eine Ernährungsunterstützung, Flüssigkeitszufuhr, Transfusion, Antibiotika, antimikrobielle Mittel, Schmerzmittel und die Behandlung von Übelkeit. Falls in den Behandlungszentren Methotrexat als beste unterstützende Therapie angesehen wurde, konnte dies einmal pro Woche verabreicht werden. Das mediane OS wurde durch die Therapie nicht signifikant beeinflusst. Sie lag für den Zalutumumab-Arm bei 6,7 Monaten, während die BSC ein Ergebnis von 5,2 Monaten erzielte (Machiels et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer noch älteren Studie, die ebenfalls das Problem der Therapieoptionen nach Platinversagen aufgreift. Hier zeigte eine alleinige BSC, die in den meisten Fällen angewendet wurde, das schlechteste mediane OS von nur 56,5 Tagen (León et al. 2005). Dies zeigt, dass die BSC kein großen Überlebensvorteil bringt, aber einen wichtigen Anteil in der Unterstützung des Patienten mit einer entsprechenden Therapie hat. Sie kann jedoch für ältere Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand, die nicht mehr für eine aggressive Therapie in Frage kommen, eine wichtige oder gar die einzige Alternative sein (Price und Cohen 2012).

#### 2.5.5 Andere

Neben den bekannten Medikamenten wie Methotrexat, Taxan, Platin, Cetuximab, Nivolumab und Pembrolizumab gibt es zahlreiche andere Ansatzpunkte für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Dazu fallen neben Cetuximab als Anti-EGFR-Monoklonaler-Antikörper auch Zalutumumab und Panitumumab. Zalutumumab ist ein vollständiger humaner IgG1 monoklonaler EGFR Antikörper. Panitumumab zählt zu den IgG2 monoklonalen Antikörpern gegen EGFR. Daneben gibt es noch EGFR Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Gefitinib. Afatinib blockiert EGFR sowie den Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2 und -4 (HER-2 und HER-4). Andere Medikamente wirken auf den Insulin-Growth-Factor-1 Rezeptor oder den Signal-Transducer-and-Activation-of-Transcription (STAT) -Weg (Schmitz et al. 2014). AZD9150 zielt das auf das nicht translatierte 3'-Ende von STAT3 ab (AstraZeneca 2017). Dadurch wird die Produktion des Proteins verhindert. Daneben gibt es zahlreiche andere zielgerichtete Therapien, deren Wirkung klinisch getestet werden müssen.

### 3 Ziel der Arbeit

Im Jahr 2018 wohnten in Thüringen 2.143.145 Menschen, womit es zu den kleineren Bundesländern Deutschlands gehört. Dennoch zeigen die neusten Statistiken, dass Thüringens Männer Platz sechs der bundesweiten, altersstandardisierten Neuerkrankungsraten für Tumoren mit dem ICD-10 Code C00-14 einnehmen. Dies entspricht Tumoren der Lippe, der Mundhöhle sowie dem Pharynx. Damit sind Männer in Thüringen häufiger betroffen als in Deutschland insgesamt (Robert Koch-Institut 2019). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem lokoregionären oder fernmetastasierenden Rezidiv kommen, die sich häufig nicht mehr kurativ behandeln lassen. In einer solchen Situation stellt sich die Frage nach der Indikation für eine palliative CT und dann die Frage nach der Auswahl der optimalen Therapie. Noch komplizierter wird es, wenn der Patient auf eine erste palliative CT nicht anspricht oder im Verlauf wieder einen Tumorprogress erleidet. Da es für die palliative CT bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland keine Leitlinie und Therapiestandards gibt, ist die Versorgung der Patienten sehr vielfältig und wenig einheitlich.

Ziel der Arbeit war die Erfassung der unterschiedlichen Erstlinien- sowie Folgetherapien der palliativen CT aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors im Bundesland Thüringen systematisch zu analysieren.

Untersucht wurde dabei die Art, Dauer, Response sowie die Gründe eines etwaigen eintretenden Abbruchs mit dessen Häufigkeitsverteilung und Einfluss auf das Gesamtüberleben. Von Interesse waren dabei die 6- und 12-Monats-Überlebensraten sowie die Ergebnisse des Log-rank-Tests, um die Wirksamkeit einzelner Medikamente oder Kombinationen aufzuzeigen. Ermöglicht wurde dies durch die Abdeckung des gesamten Bundeslandes über die Erfassung der Patienten in den fünf klinischen Krebsregister in Jena, Erfurt, Suhl, Nordhausen und Gera, was eine nahezu vollständige (90%) Erfassung der Neuerkrankungen und Verläufe von Kopf-Hals-Tumoren erlaubte (Scheufele et al. 2018). Durch die gesammelten Daten der fünf Zentren sollte retrospektiv eine populationsbezogene Analyse aller Patienten, die eine palliative CT aufgrund eines Kopf-Hals-Tumors im Zeitraum von 2015 bis 2019 erhalten haben, durchgeführt werden.

Die meisten bislang vorliegenden Studien befassen sich mit der Wirkung einzelner, ausgewählter Medikamente und vergleichen sie mit bereits bestehenden Ergebnissen, wobei diese Daten von krankenhausbezogenen Untersuchungen oder prospektiven klinischen Studien stammen. Entsprechende populationsbezogenen Daten und Daten aus der klinischen Routineversorgung dieser Patienten fehlen bislang.

Darüber hinaus bestand das Ziel in der Erfassung der Patientencharakteristika beim Auftreten des Primärtumors hinsichtlich Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Nikotin- und Alkoholstatus. Ebenfalls erfasst werden sollten die Parameter des Primärtumors mit Lokalisation, Histologie, TNM-Status, UICC-Klassifikation und erfolgter Therapie. Gleiches gilt für das Auftreten eines Rezidivs. Auch hier galt neben den Angaben zur Häufigkeit, die Parameter hinsichtlich dessen Einwirkung auf das Überleben mittels Kaplan-Meier-Kurven zu untersuchen.

## 4 Methodik

### 4.1 Patienten

Die Arbeit umfasste insgesamt 283 Patienten, die eine palliative CT in Folge eines diagnostizierten und nicht mehr kurativ behandelbaren Kopf-Hals-Tumors erhalten haben. Wobei eine palliative CT solche Patienten einschloss, bei denen alle Therapiekonzepte das Ziel hatten, die tumorbedingten Beschwerden zu lindern, die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern, nicht aber eine Heilung zu erzielen. Eine solche Lokalisation entsprach den ICD-10-GM-2020 Codes C00-14, sowie C30-32 und C44.0-4, welche mit einer bösartigen Neubildung im Bereich der Lippe, Mundhöhle, Pharynx, Nasenhöhle, Mittelohr, Nasennebenhöhle, Larynx, sowie Kopf- und Halshaut übereinstimmte. Einschlusskriterium zur Aufnahme in die Datenbank war eine palliative CT zwischen dem 01.01.2015 bis zum 07.01.2019.

Ursprünglich sollte die Datenerfassung dabei in allen acht Kliniken Jena, Weimar, Gera, Erfurt, Suhl, Nordhausen, Arnstadt und Bad Salzungen aus dem Bundesland Thüringen erfolgen. Nach Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Kliniken wurde die Datenerhebung auf die fünf Kliniken in Jena, Gera, Erfurt, Suhl und Nordhausen beschränkt, da sowohl Weimar als auch Arnstadt ihre Patienten bei einer derartigen Diagnose in die Helios Klinik in Erfurt überwiesen hatten und dann dort die Erhebung erfolgte. In der Klinik in Bad Salzungen wurde die entsprechende Therapie von einem niedergelassenen Onkologen durchgeführt, der nach Absprache mit seinem Rechtsbeistand die Patienteninformationen aufgrund der Datenschutzverordnung nicht herausgeben konnte. Tabelle 4.1.1. zeigt die Kliniken, in denen die Datenerhebung erfolgte in Reihenfolge der Erfassung.

*Tab. 4.1.1 Kliniken der Datenerhebung in Erfassungsreihenfolge*

<b>Klinik</b>
Universitätsklinikum Jena
SRH Zentralklinikum Suhl
Südharz Klinikum Nordhausen
Wald-Klinikum Gera
Helios Klinik Erfurt

In jeder Klinik wurde eine Patientenliste erstellt, wobei dies mit Hilfe der fünf Tumorzentren Erfurt, Gera, Jena, Nordhausen und Suhl als auch der Klinikapotheke erfolgte. Als Tumorzentrum haben die Standorte die Aufgabe Wissen zu generieren, zu verbreiten, auszutauschen und die Umsetzung zu prüfen. Dabei ermöglichen sie die Erstellung von Krebsregistern, Qualitätssicherung, sektorübergreifende Dokumentation und Kommunikation (Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren 2016). Einschlusskriterium war eine Diagnose nach den oben genannten ICD-10-Codes, dabei wurden sowohl ambulant als auch stationär behandelte Patienten betrachtet. Da die palliative CT nicht immer eine gesonderte Prozedur als Suchkriterium in den Datenbanken war, wurden alle Patienten markiert, die im gesuchten Zeitraum eine CT erhalten haben. Zusätzlich gekennzeichnet wurden die Patienten, die für eine palliative CT typische Medikamente erhalten haben. Dazu zählt unter anderem Cetuximab, Platin (Cis-/Carboplatin), 5-Fluoruracil, Docetaxel, Paclitaxel, Methotrexat, Gemcitabin, Bleomycin, Doxorubicin und Vinorelbin (Boehm et al. 2010). Da mit dieser Methode nicht immer zwischen einem kurativen und palliativen Therapieansatz unterschieden werden konnte, erfolgte nach Überprüfung der jeweiligen Patientenakten nach Hinweisen auf eine erfolgte palliative CT, eine abschließende Selektion. So wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine CT bzw. ein entsprechendes Medikament nur aufgrund eines diagnostizierten Kopf-Hals-Tumors und adjuvant kurativ und nicht als gedachte palliative CT erhalten hatten. Ebenfalls wurden sieben Patienten ausgeschlossen, bei denen lediglich eine derartige Therapie geplant war, aber diese nicht durchgeführt worden ist.

## 4.2 Datenerhebung

Nach Kontaktaufnahme mit den Verantwortlichen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an den fünf Standorten und Erstellung der Patientenlisten, erfolgte die Verpflichtung zur Schweigepflicht und Anonymisierung der Patientendaten. Die Anonymisierung erfolgte als fortlaufende Patientennummer 1 bis 283 mit Angabe von Geburtsdatum und Geschlecht. Die Erhebung der Patientendaten erfolgte in allen fünf Kliniken elektronisch. Das Universitätsklinikum Jena nutzte ISHMED (SAP, Walldorf), sowie das bei der Datenerhebung eingeführte Programm Principa (PlanOrg Informatik GmbH, Jena). Nordhausen und Erfurt arbeiteten ebenfalls mit ISHMED (SAP, Walldorf). In Gera fand die Verwaltung der elektronischen Patientenakten über Orbis (Agfa HealthCare, Bonn) statt, ebenso wie in Suhl.

Als Computersoftware zur Datenerfassung wurde SPSS Statistics Version 25 (IBM, Armonk, USA) genutzt. Die Datenbank enthält 223 Variablen, die sich in verschiedene Kategorien hinsichtlich Patientencharakteristika zu Beginn der Tumordiagnose, Primärtumor, Rezidivtumor und den bis zu fünf durchgeführten palliativen CT unterteilen lassen.

Fehlende Werte wurden stets einheitlich mit dem Wert 999, bei Zeitberechnungen 99999 und bei Datumsangaben mit 01.01.2099 dokumentiert und als keine Angabe festgehalten.

#### 4.2.1 Patientencharakteristika

Aus den allgemeinen Informationen zum Patienten ergaben sich Angaben zu Alter in Jahren, Geschlecht, Komorbiditäten, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Erkrankungsalter.

Die Komorbiditäten wurden als dichotome Variablen mit dem Wertelabel „ja“ und „nein“ festgehalten. Untersuchte Komorbiditäten waren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, partielle arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall, eine angeborene Behinderung/ Syndrom oder eine Erkrankung von Schilddrüse, Herz, Niere, Lunge, Leber, Pankreas als auch neurologische Störungen. Andere Erkrankungen wurden unter dem Punkt „andere Vorerkrankung“ zusammengefasst.

Der Nikotinkonsum wurde ebenfalls als dichotome Variable mit „ja“ und „nein“ dokumentiert. Aufgrund mangelnder Informationen zur Dauer des Konsums wurde neben der Angabe der pack years, auch die Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag aufgenommen. Patienten, die ihren Nikotinkonsum zum Untersuchungszeitraum aufgegeben hatten, wurden mit einem entsprechend bezeichneten Wert erfasst.

Der Alkoholkonsum wurde ebenfalls dichotom dargestellt. Bei Patienten mit der Antwort „ja“ wurde näher klassifiziert zwischen Anzahl der ethanolhaltigen Getränke pro Tag, einem nicht täglichen (unregelmäßigen) Konsum, einem Alkoholkonsum unbekannter Menge, sowie ehemaligen nun Abstinenten Alkoholikern.

#### 4.2.2 Primärtumor

Bei der Beschreibung des Primärtumors wurden Angaben zur Anzahl der Tumoren die der Patient insgesamt hatte, unabhängig von der Lokalisation der Tumoren, zum ICD-Code des Kopf-Hals-Tumors, zur Lokalisation, Histologie, Klassifikation, Lokalisation der Fernmetastasen als auch Therapie des Primärtumors gemacht.

Für die Tumorlokalisation ergaben sich die folgenden Werte: Naso-, Oro-, Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle, Haut des Kopfes, Kieferwinkel, Maxilla, Mandibula, Ohr, Lippe sowie das Cancer of unknown primary- (CUP-)Syndrom. Nase und Nasennebenhöhlen wurden vereinfacht zusammengefasst, ebenso die großen und kleinen Speicheldrüsen als ein Wert „Speicheldrüsen“. Tumoren, die bereits bei der Primärdiagnostik über mehrere Etagen des Pharynx gingen, wurden ebenfalls in einer Variablen zusammengefasst.

Die Klassifikation des Primärtumors erfolgte mittels der durch die Union for international cancer control (UICC) herausgegebenen TNM-Klassifikationen von malignen Tumoren in der 8. Version, wobei T für die Größe des Tumors, N für die regionalen Lymphknotenmetastasen und M für die Fernmetastasen steht. Das Grading gibt Auskunft über den Differenzierungsgrad (Wittekind 2016). Für die TNM-Klassifikation wurde sowohl die klinische „c“ als auch pathologische „p“ Einteilung dokumentiert.

Die Lokalisation der Fernmetastasen wurde erfasst für: Lunge, Leber, Niere, Knochen, Gehirn, Lymphknoten, Knochenmark, Pleura, Peritoneum, Haut und Sonstige.

Bei der Therapie des ursprünglichen Primärtumors wurde betrachtet, ob es sich dabei um einen kurativen oder palliativen Ansatz handelte. Ersteres wurde unterteilt in Operation, Operation mit adjuvanter RT/ RCT oder CT, kurative CT, RCT und RT. Im Falle einer Therapieverweigerung wurde dies ebenfalls festgehalten. Abschließend wurde untersucht, ob die Patienten einzelne CT oder Biologicals der Tumorthherapie erhalten haben, wobei 5-Fluoruracil, Platin (Cis-/Carboplatin), Taxan, Cetuximab und „andere Zytostatika“ erfasst wurden.

#### 4.2.3 Rezidivtumor

Daneben wurde erfasst, ob der Patient im Laufe ein Rezidiv erlitten hatte, es zum Progress des Primärtumors gekommen war oder die palliative CT als primäre Therapie des Tumors stattgefunden hatte, da dieser nicht kurativ zu behandeln war. Entsprechende Angaben wie bei der Aufnahme des Primärtumors wurden für den Rezidivtumor bzw. den diagnostizierten Progress aufgenommen, wobei zusätzlich die Anzahl der erfolgreich kurativ behandelten Rezidive entsprechend ihres Auftretens (lokal, regional, fern) untersucht wurde. Abschließend wurde erfasst, welche Lokalisation des Rezidivs oder Progresses nicht kurativ behandelt werden konnte und in Folge zu einer palliativen CT geführt hat.

#### 4.2.4 Palliative Chemotherapie

Von besonderem Interesse waren die Angaben zur palliativen CT, wobei das Datum des Beginns der Behandlung, die jeweiligen verabreichten Medikamente, das Ansprechen, die durchgeführten Zyklen, gegebenenfalls der Grund des Abbruchs sowie die Dauer von Bedeutung war. Zusätzlich wurde aufgenommen, ob der Patient eine palliative Bestrahlung, eine nachträglich erfolgte palliative Operation oder ein BSC erhalten hat. Da drei Patienten im Beobachtungszeitraum fünf unterschiedliche palliative CT erhalten hatten, wurden diese Variablen entsprechend oft für die jeweiligen Zyklen aufgenommen.

Für die verabreichten Medikamente ergaben sich bei der primären palliativen CT 23 verschiedene bekannte Kombinationen. Gesondert wurde untersucht, ob es sich bei dem gewählten Medikament um das von Vermorken et al. beschriebene EXTREME-Schema (Platin, 5-Fluoruracil, Cetuximab) handelte (Vermorken et al. 2008).

Die Tumor Response wurde jeweils für das letzte durchgeführte Staging erhoben, unabhängig davon, ob es im Laufe der Behandlung zu einem anderen Ansprechen gekommen ist. Wobei zwischen progressive disease (PD), stable disease (SD) und partial response (PR) unterschieden wurde.

Ein Abbruch der palliativen CT wurde mit „ja“ bzw. „nein“ und entsprechendem Datum festgehalten und der jeweilige Grund dokumentiert. Gründe waren Nebenwirkungen, Wirkungslosigkeit bzw. kein weiteres Anschlagen, Patientenwunsch, Unverträglichkeit/Allergie, Compliance, ein schlechter Allgemeinzustand, eine andere Erkrankung oder das reguläre (geplante) Ende der Therapie.

Abschließend wurde dokumentiert, ob der Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben war und das entsprechende Todesdatum festgehalten. Zusätzlich wurde bei allen Patienten das Datum des letzten Follow up erhoben.

#### 4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics in der Version 25 (IBM, Armonk, USA). Vorab wurden die erhobenen Daten überprüft und Häufigkeitsberechnungen durchgeführt. Betrachtet wurde die Follow up Zeit in Tagen vom Tag der Erstdiagnose bis zum letzten Follow up oder Tod als auch die Überlebenszeiten aller Patienten, sowie der zum Untersuchungszeitpunkt noch lebenden Patienten, nach Beginn der palliativen CT.

#### 4.3.1 Kaplan Meier Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit

Für die Berechnung der Überlebenszeiten, unabhängig von der Todesursache (overall survival), wurde mit Kaplan-Meier-Kurven gearbeitet. Dabei wurde als „Zeit“ die Dauer von Beginn der primären palliativen CT bis zum letzten Follow up und als „Status“ der eingetretene Tod (Tod = 1) verwendet. Anschließend konnten die Faktoren verglichen werden, wobei als Teststatistik mit dem Log-Rank-Test gearbeitet wurde. Ein p-Wert  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

## 5 Ergebnisse

Die Ergebnisse umfassen die deskriptive Statistik als auch die Überlebensanalysen, aufgeteilt in die Charakteristika der Patienten, gefolgt von den Merkmalen des Primärtumors sowie anschließend die Eigenschaften des Rezidivs bzw. Progresses. Abschließend erfolgt die Auswertung der palliativen CT, wobei jeder Wechsel der Medikamente einzeln betrachtet wurde.

### 5.1 Deskriptive Statistik

#### 5.1.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 283 Patienten war die Mehrzahl mit 253 Personen (89,4%) männlichen Geschlechts. 30 Patienten (10,6%) waren Frauen (Tab. 5.1.1.1). Das Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag im Mittel bei  $58,66 \pm 8,82$  Jahren. Der Median lag bei 58 Jahren. Der jüngste Patient, unabhängig vom Geschlecht, war 28 Jahre. Der Älteste hingegen 85 Jahre. Weibliche Patienten erkrankten im Durchschnitt zwei Jahre früher, mit  $56,7 \pm 8$  Jahren, statt  $58,9 \pm 8,9$  Jahren (Tab. 5.1.1.2).

Tab. 5.1.1.1 Verteilung der Patienten nach Geschlecht

<b>Geschlecht</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Männlich	253	89,4
Weiblich	30	10,6

Tab. 5.1.1.2 Erkrankungsalter in Jahren bei Diagnosestellung

<b>Kriterium</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median; Range</b>
Alle Patienten	$58,66 \pm 8,82$	58,00; 28-85
Männlich	$58,88 \pm 8,88$	59; 28-85
Weiblich	$56,69 \pm 8,01$	56; 40-76

Insgesamt wiesen 185 Patienten mindestens eine Komorbidität auf. Mit 111 Fällen war die arterielle Hypertonie die häufigste Vorerkrankung, die der Patient bei Diagnosestellung aufwies. Gefolgt war dies von Herzerkrankungen (34), Diabetes mellitus (31), Schilddrüsenerkrankungen (27) sowie Nierenerkrankungen (27), Lebererkrankungen (19), Lungenerkrankungen und neurologischen Störungen (je 18), Pankreaserkrankungen (13), der partiellen arteriellen Verschlusskrankheit (12) und einem zuvor erlittenen Schlaganfall (7). Bei einer Person wurde eine angeborene Behinderung diagnostiziert. 42 Patienten zeigten

zusätzlich oder ausschließlich andere Vorerkrankungen, die nicht näher klassifiziert wurden (Tab. 5.1.1.3).

Tab. 5.1.1.3 Häufigkeiten der Komorbiditäten

<b>Art der Komorbidität</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Diabetes mellitus		
○ Ja	31	11,0
○ Nein	252	89,0
Schilddrüsenerkrankung		
○ Ja	27	9,5
○ Nein	256	90,5
Arterielle Hypertonie		
○ Ja	111	39,2
○ Nein	172	60,8
Schlaganfall		
○ Ja	7	2,5
○ Nein	276	97,5
Angeborene Syndrome/Behinderung		
○ Ja	1	0,4
○ Nein	282	99,6
Herzerkrankung		
○ Ja	34	12,0
○ Nein	249	88,0
Nierenerkrankung		
○ Ja	27	9,5
○ Nein	256	90,5
Lungenerkrankung		
○ Ja	18	6,4
○ Nein	265	93,6
Lebererkrankung		
○ Ja	19	6,7
○ Nein	264	93,3
Neurologische Störung		
○ Ja	18	6,4
○ Nein	265	93,6
Pankreaserkrankung		
○ Ja	13	4,6
○ Nein	270	95,4
Partielle Arterielle Verschlusskrankheit		
○ Ja	12	4,2
○ Nein	271	95,8

Andere Vorerkrankungen		
○ Ja	42	14,8
○ Nein	241	85,2

Von den 283 Patienten gaben 21 Patienten an, dass sie zum Zeitpunkt der Diagnose täglich mindestens ein ethanolhaltiges Getränk konsumierten, sechs Patienten gaben einen nicht täglichen Alkoholkonsum an, während bei 65 Patienten ein Alkoholabusus unbekannter Menge festgestellt wurde. 18 Patienten waren bereits bei Diagnosestellung abstinent. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,8%) verneinte hingegen einen Alkoholkonsum (Tab. 5.1.1.4). Bei einem angegebenen täglichen Alkoholkonsum lag die durchschnittliche Menge bei  $3,29 \pm 1,55$  Getränken pro Tag, wobei die höchste Menge bei 7 lag (Tab. 5.1.1.5).

Einen Nikotinkonsum gaben 124 Patienten an, wobei fünf bereits bei Diagnosestellung abstinent waren. Von den Patienten, die rauchen, lag die durchschnittliche pro Tag gerauchte Anzahl von Zigaretten bei 15,65 mit einem Maximum von 30 Zigaretten pro Tag. Der Mittelwert für die pack years (py) lag bei  $36,07 \pm 12,58$ . Die Spannweite reichte von einem bis 60 py (Tab. 5.1.1.6).

Tab. 5.1.1.4 Alkoholkonsum

Kriterium	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Nein	155	54,8
Ja, täglich	21	7,6
Unregelmäßig (nicht täglich)	6	2,1
Ehemaliger Alkoholiker	18	6,4
Alkoholabusus unbekannter Menge	65	23,0
Keine Angabe	18	6,4

Tab. 5.1.1.5 Anzahl der ethanolhaltigen Getränke pro Tag

Kriterium	Mittelwert $\pm$ SD	Median; Range
Ethanolhaltige Getränke pro Tag	$3,29 \pm 1,55$	3; 1-7

Tab. 5.1.1.6 Nikotinkonsum

Kriterium	Mittelwert $\pm$ SD	Median; Range
Nicotinkonsum in pack years	$36,07 \pm 12,58$	40; 1-60
Anzahl der Zigaretten pro Tag	$15,65 \pm 6,60$	15; 2-30

### 5.1.2 Tumorcharakteristika des Primärtumors

51 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Kopf-Hals-Tumors bereits an einem anderen Tumor, unabhängig von der Lokalisation, erkrankt oder ein solcher wurde zusätzlich zur Diagnose festgestellt. Neun Patienten wiesen zwei weitere Tumoren auf, zwei Personen insgesamt vier Tumoren (Tab. 5.1.2.1).

Tab. 5.1.2.1 Anzahl der Tumoren, die beim Patienten insgesamt diagnostiziert wurden

Anzahl	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
1	221	78,1
2	51	18,0
3	9	3,2
4	2	0,7

Am häufigsten erkrankten die Patienten im Bereich des Oropharynx (41,0%), gefolgt von Hypopharynx (21,2%), Larynx (10,6%) und Mundhöhle (10,2%). Am geringsten war mit je einem Fall eine Tumorlokalisation im Bereich der Lippe, sowie der Kopfhaut vertreten. Alle vertretenen Lokalisationen sind in Tab. 5.1.2.2 aufgeführt.

Tab. 5.1.2.2 Häufigkeiten der Tumorlokalisationen

Tumorlokalisation	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Nasopharynx	9	3,2
Oropharynx	116	41,0
Hypopharynx	60	21,2
Larynx	30	10,6
CUP-Syndrom	6	2,1
Speicheldrüsen	8	2,8
Mundhöhle	29	10,2
Nase und Nasennebenhöhlen	6	2,1
Haut des Kopfes	1	0,4
Mehretagig Pharynx	4	1,4
Kieferwinkel	3	1,1
Maxilla	3	1,1
Mandibula	2	0,7
Ohr	2	0,7
Lippe	1	0,4
Keine Angabe	3	1,1

Die Histologie des Primärtumors entsprach bei 85,2% einem Plattenepithelkarzinom. Bei 11 Patienten konnte histologisch ein Adenokarzinom nachgewiesen werden, bei zwei handelte es sich um einen neuroendokrinen Tumor, bei jeweils einem Patienten wurde ein epitheliales-myoeitheliales Karzinom, bzw. ein Azinuszellkarzinom diagnostiziert (Tab. 5.1.2.3).

Tab. 5.1.2.3 Histologie des Primärtumors

<b>Histologie des Primärtumors</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Plattenepithelkarzinom	241	85,2
Adenokarzinom	11	3,9
Neuroendokrines Karzinom	2	0,7
Epithelial-myoeitheliales Karzinom	1	0,4
Azinuszellkarzinom	1	0,4
Keine Angabe	27	9,5

Betrachtet man den TNM-Status in Tab. 5.1.2.4., so fällt auf, dass die Tumoren klinisch am häufigsten in der größten Ausdehnung (T4, a-c) diagnostiziert wurden. Nur 10 Patienten wiesen bei der Erstdiagnose klinisch eine Tumorgröße der Kategorie T1 (T1, b-c) auf.

Pathologisch dominierte hingegen mit 35 Fällen die drittgrößte Tumorgröße (T3), gefolgt von 33 Patienten mit einem Tumor der Größe T2 (T2, a-c). T4 (T4, a-b) trat pathologisch lediglich in 32 Fällen auf, statt den klinisch diagnostizierten 102 Fällen. Hingegen stieg die kleinste Tumorausdehnung (T1) auf 25 Fälle an.

Auch der Lymphknotenbefall unterschied sich klinisch und pathologisch. Klinisch wurden 21 Fälle ohne Lymphknotenbeteiligung festgestellt, etwa doppelt so viel waren es pathologisch (43). In beiden Fällen ist ein Lymphknotenbefall mit einer Größe der Metastase von 3-6 cm (N2) am häufigsten. Mit 7,4% klinisch, bzw. 3,9% pathologisch, ist die schwerste Form der regionalen Lymphknotenmetastasierung (N3) am geringsten vertreten.

Eine Fernmetastasierung (M1) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose klinisch in 40 Fällen vor, pathologisch wurden nur 12 nachgewiesen, wobei in 161 Fällen keine Angaben vorlagen.

Entsprechend der UICC-Stadieneinteilung wiesen 115 Patienten das höchste Stadium (Stadium IV) auf, wobei mit 23% Stadium IVA am häufigsten vertreten war, gefolgt von Stadium IVC (8,8%) und IVB (5,7%). In 8 Fällen wurde keine Einteilung in A-C vorgenommen. Die wenigsten Tumoren wurden im ersten Stadium (I) diagnostiziert. Hier lagen lediglich 5 Fälle vor. Beim größten Anteil der Patienten (47%) wurde keine Stadieneinteilung nach UICC-Kriterien vorgenommen.

Tab. 5.1.2.4 Grading, klinischer (c) und pathologischer (p) TNM-Status, UICC-Stadien des Primärtumors

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Grading des Primärtumors		
- G1	8	2,8
- G2	132	46,6
- G3	81	28,6
- G4	1	0,4
- Keine Angabe	61	21,6
cTNM (T) des Primärtumors		
- T1	8	2,8
- T1b	1	0,4
- T1c	1	0,4
- T2	19	6,7
- T2b	1	0,4
- T2c	5	1,8
- T3	39	13,8
- T3c	4	1,4
- T4	31	11,0
- T4a	54	19,1
- T4b	14	4,9
- T4c	3	1,1
- Keine Angabe	103	36,4
cTNM (N) des Primärtumors		
- N0	21	9,5
- N1	17	6,0
- N1c	1	0,4
- N2	6	2,1
- N2a	3	1,1
- N2b	58	20,5
- N2c	51	18,0
- N3	15	5,3
- N3b	4	1,4
- N3c	2	0,7
- Keine Angabe	99	35,0
cTNM (M) des Primärtumors		
- M0	138	48,8
- M1	40	14,1
- Keine Angabe	105	37,1

pTNM (T) des Primärtumors		
- T1	24	8,5
- T1b	1	0,4
- T2	30	10,6
- T2a	1	0,4
- T2b	1	0,4
- T2c	1	0,4
- T3	35	12,4
- T4	7	2,5
- T4a	24	8,5
- T4b	1	0,4
- Keine erfolgte Biopsie/ Wert fehlend	158	55,8
pTNM (N) des Primärtumors		
- N0	43	15,2
- N1	13	4,6
- N2	4	1,4
- N2a	4	1,4
- N2b	36	12,7
- N2c	15	5,3
- N3	6	2,1
- N3b	2	0,7
- N3c	3	1,1
- Keine erfolgte Biopsie/ Wert fehlend	157	56,9
pTNM (M) des Primärtumors		
- M0	110	38,9
- M1	12	4,2
- Keine erfolgte Diagnostik/ Wert fehlend	161	56,9
UICC Stadieneinteilung		
- I	5	1,8
- II	8	2,8
- III	22	7,8
- IV	8	2,8
- IVA	66	23,3
- IVB	16	5,7
- IVC	25	8,8
- Keine Angabe	133	47,0

Tab. 5.1.2.5. stellt die Lokalisation der Metastasen dar, wobei sich zeigt, dass in 37 von 51 Fällen in denen klinisch oder pathologisch Fernmetastasen diagnostiziert wurden, diese in der Lunge zu finden waren. Neun Metastasen waren im Bereich der Knochen, vier in der Leber. Nicht betroffen waren Gehirn, Peritoneum und Knochenmark. In 205 Fällen wurde bereits bei der Primärdiagnostik eine Metastasierung in die Lymphknoten festgestellt.

Tab. 5.1.2.5 Häufigkeiten klinischer oder pathologischer Fernmetastasen; Lymphknotenmetastasen

<b>Lokalisation</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Lunge		
- Nein	14	27,7
- Ja	37	72,5
Leber		
- Nein	47	92,2
- Ja	4	7,8
Niere		
- Nein	49	96,1
- Ja	2	3,9
Knochen		
- Nein	42	82,4
- Ja	9	17,6
Gehirn		
- Nein	51	100
- Ja	0	0
Knochenmark		
- Nein	51	100
- Ja	0	0
Pleura		
- Nein	50	98,0
- Ja	1	2,0
Peritoneum		
- Nein	51	100
- Ja	0	0
Haut		
- Nein	50	98,0
- Ja	1	2,0
Andere Lokalisation		
- Nein	46	90,2
- Ja	5	9,8
Lymphknoten (lokal, fern)		
- Ja	205	25,1
- Nein	71	72,4
- Keine Angabe	7	2,5

Bei der Therapie des Primärtumors war die RCT mit 93 Fällen die vorherrschende Therapieoption. Gefolgt wurde dies von einer Kombination aus Operation und adjuvanter RCT (28,3%). 31 Patienten erhielten zusätzlich zur Operation eine postoperative RT, während 30 Patienten ausschließlich operativ behandelt wurden. Selten vertreten war eine alleinige RT (2,8%), ebenso wie eine kurative CT (1,1%) und eine Kombination aus Operation und

postoperativer CT (0,4%). In 35 Fällen war der Primärtumor bereits bei Diagnosestellung nicht mehr kurativ behandelbar, sodass als Primärtherapie eine palliative CT erfolgte (Tab.5.1.2.6).

Tab. 5.1.2.6 Therapie des Primärtumors

<b>Therapie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Operation	30	10,6
Operation + Radiotherapie	31	11,0
Operation + Radiochemotherapie	80	28,3
Operation + Chemotherapie	1	0,4
Chemotherapie	3	1,1
Radiochemotherapie	93	32,9
Radiotherapie	8	2,8
Palliative Chemotherapie als Primärtherapie	35	12,4
Patient lehnt Therapie ab	1	0,4
Keine Angabe	1	0,4

Betrachtet man die 177 Patienten, die als Primärtherapie eine CT erhalten haben, zeigt sich, dass am häufigsten Platin (Cis-/Carboplatin) verwendet wurde. Bei 106 Patienten wurde zusätzlich oder ausschließlich 5-Fluoruracil verwendet und in 22 Fällen Cetuximab. Selten vertreten waren Taxane (Docetaxel oder Paclitaxel) oder andere Zytostatika (Tab. 5.1.2.7).

Tab. 5.1.2.7 Häufigkeiten der verwendeten Chemotherapeutika der Primärtherapie

<b>Chemotherapeutika</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
5-Fluoruracil		
- Nein	68	38,4
- Ja	106	59,9
- Keine Angabe	3	1,7
Platin (Cisplatin/ Carboplatin)		
- Nein	25	14,1
- Ja	149	84,2
- Keine Angabe	3	1,7
Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel)		
- Nein	170	96,0
- Ja	4	2,3
- Keine Angabe	3	1,7
Anderes Zytostatikum		
- Nein	172	97,2
- Ja	2	1,1
- Keine Angabe	3	1,7

Cetuximab	152	85,9
- Nein	22	12,4
- Ja	3	1,7
- Keine Angabe		

### 5.1.3 Tumorcharakteristika des Rezidivtumors und/oder Tumorprogress

In 248 Fällen kam es im Verlauf der Behandlung zu einem Progress (72) des Primärtumors oder zu einem Rezidiv (176). Von den 176 Patienten mit einem Rezidivtumor kam es 143 Mal zu lediglich einem Rezidiv. 23 Patienten erlitten zwei Rezidive, in neun Fällen kam es zu drei Rezidiven und einmal zu Vier.

Bei der Mehrzahl der Patienten (107) kam der Rezidivtumor lokal vor, gefolgt von Fernrezidiven (99). Regional wurde ein Rezidiv 33 Mal nachgewiesen.

Von den lokalen Rezidiven die ein Patient erlitten hat, wurden bei 18 Personen ein Lokalrezidiv erfolgreich kurativ behandelt. Bei 4 Patienten konnten zwei lokale Rezidive vollständig therapiert werden und bei einem Patienten wurde drei Mal eine Tumorfreiheit erreicht.

Betrachtet man die Anzahl der regionalen Rezidive sowie die Anzahl der Fernmetastasen des Rezidivs, die erfolgreich kurativ behandelt wurden, fällt auf, dass diese deutlich seltener noch kurativ behandelt werden konnten. Bei nur drei Patienten konnten regionale Rezidive bis zur Tumorfreiheit behandelt werden, bei Fernrezidiven gelang dies bei 10 Patienten (Tab. 5.1.3.1).

*Tab. 5.1.3.1 Häufigkeiten der Rezidiv-/Progressentstehung, Anzahl der Rezidive, Lokalisation des Rezidivs und erzielte Tumorfreiheit pro Lokalisation*

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Rezidiv/ Progress		
- Nein	35	12,4
- Ja	248	87,6
Anzahl der Rezidive pro Patient		
- 1	143	81,3
- 2	23	13,1
- 3	9	5,1
- 4	1	0,6
<i>72 Pat. mit Progress des Primärtumors; 176 Pat. mit min. 1 Rezidiv</i>		

<b>Rezidivlokalisierung (<i>patientenbezogen</i>)</b> - Lokalrezidiv <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nein</li> <li>○ Ja</li> <li>○ Keine Angabe</li> </ul> - Regionalrezidiv <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nein</li> <li>○ Ja</li> <li>○ Keine Angabe</li> </ul> - Fernrezidiv <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nein</li> <li>○ Ja</li> <li>○ Keine Angabe</li> </ul>	67 107 2  141 33 2  55 98 23	38,1 60,8 1,1  80,1 18,8 1,1  31,3 55,7 13,1
<b>Anzahl der lokalen Rezidive, die erfolgreich kurativ behandelt wurden (Tumorfreiheit)</b> - 0 - 1 - 2 - 3 - Keine Angabe <i>(67 Pat. ohne lokales Rezidiv)</i>	85 18 4 1 1	78,0 16,5 3,7 0,9 0,9
<b>Anzahl der regionalen Rezidive, die erfolgreich kurativ behandelt wurden (Tumorfreiheit)</b> - 0 - 1 - 2 <i>(141 Pat. ohne regionales Rezidiv)</i>	30 2 1	90,9 6,1 3,0
<b>Anzahl der Fernmetastasen des Rezidivs, die erfolgreich kurativ behandelt wurden (Tumorfreiheit)</b> - 0 - 1 - 2 - Keine Angabe <i>(76 Pat. ohne Fernrezidiv)</i>	89 8 2 1	89,0 8,0 2,0 1,0

Tab. 5.1.3.2 zeigt alle Tumorlokalisationen des ersten Rezidivs, sowie die entsprechenden Orte des Rezidivs, als auch Progresses, die nicht mehr kurativ behandelt werden konnten und in Folge zu einer palliativen CT geführt haben. Für die Lokalisation des ersten Rezidivtumors ergaben sich am häufigsten Fernmetastasen (67), gefolgt vom Pharynx, wobei die meisten im Bereich des Oropharynx (35) und die wenigsten (4) im Nasopharynx (4) lokalisiert waren. In 15 Fällen trat das Rezidiv in der Mundhöhle auf, 13 lagen im Larynx. Am wenigsten vertreten

war der Rezidivtumor in den Speicheldrüsen (1), Maxilla und Mandibula (je 1), sowie der Wange (1).

Betrachtet man sowohl den Progress des Primärtumors als auch das Rezidiv, welches nicht behandelt werden konnte, zeigt sich, dass in den meisten Fällen Fernmetastasen zu einer palliativen CT geführt haben. Entsprechend der häufigsten Lokalisationen konnten auch Rezidive bzw. Progresse im Bereich des Oro- und Hypopharynx, der Mundhöhle und des Larynx am häufigsten nicht mehr kurativ behandelt werden.

Tab. 5.1.3.2 Lokalisation des 1. Rezidivs, Lokalisation des nicht mehr kurativ behandelbaren Tumors

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Lokalisation des 1. Rezidivs		
- Nasopharynx	4	2,3
- Oropharynx	35	19,9
- Hypopharynx	21	11,9
- Larynx	13	7,4
- Speicheldrüsen	1	0,6
- Mundhöhle	15	8,5
- Nase und Nasennebenhöhlen	5	2,8
- Haut des Kopfes	2	1,1
- Mehretagig Pharynx	3	1,7
- Kieferwinkel	2	1,1
- Maxilla	1	0,6
- Mandibula	1	0,6
- Ohr	3	1,7
- Wange	1	0,6
- Fernmetastasen	67	38,1
- Keine Angabe	2	1,1
Lokalisation des inkurablen Tumors		
- Nasopharynx	6	2,4
- Oropharynx	55	22,2
- Hypopharynx	29	11,7
- Larynx	16	6,5
- Speicheldrüsen	2	0,8
- Mundhöhle	17	6,9
- Nase incl Nasennebenhöhlen	5	2,0
- Haut des Kopfes	2	0,8
- Mehretagig Pharynx	4	1,6
- Kieferwinkel	2	0,8
- Maxilla	2	0,8
- Mandibula	2	0,8
- Ohr	3	1,2

- Fernmetastasen	101	40,7
- Keine Angabe	2	0,8

In Tab. 5.1.3.3. sind die Tumorparameter des ersten aufgetretenen Rezidivs bzw. des Progresses des Primärtumors bezüglich Histologie, TNM-Klassifikation und UICC-Stadien aufgeführt.

In den meisten Fällen (185) wurde keine erneute Probeexzision vorgenommen. Bei nachgewiesener Histologie handelt es sich, entsprechend des Primärtumors, um ein Plattenepithelkarzinom. Nur drei Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf. Die meisten Tumoren waren mäßig (G2) bis schlecht (G3) differenziert.

Nach TNM-Klassifikation waren die meisten Tumoren (Rezidiv, Progress), sofern es nicht nur zu Metastasen gekommen ist, der schwersten Tumorausdehnung (T4) zuzuordnen, wobei es zur Infiltration der Nachbarstrukturen kam. Ein Carcinoma in situ (Tis) und eine Tumorausdehnung bis 2 cm (T1) wurde mit 0,4% bzw. 0,8% am wenigsten diagnostiziert.

In 49 Fällen wurde keine regionalen Lymphknotenmetastasen gefunden. Von den insgesamt 50 Patienten, bei denen eine N-Klassifikation stattgefunden hat, war mit 32 Fällen der größte Anteil der Lymphknotenmetastasen zwischen 3-6 cm groß (N2, N2a-c). Am häufigsten waren sie dabei bi- oder kontralateral (N2c). Eine Fernmetastasierung (M1) fand in 127 Fällen statt. Entsprechend des TNM-Status gehörten die meisten Tumoren der schwersten UICC-Klasse (IV) an. In 190 Fällen wurden allerdings keine Angaben zur Stadieneinteilung vorgenommen.

Tab. 5.1.3.3 Histologie, Grading, TNM-Klassifikation, UICC-Stadien des Rezidivs oder Progresses

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Histologie des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- Plattenepithelkarzinom	60	24,2
- Adenokarzinom	3	1,2
- Keine Angabe/ keine erneute Probeexzision	185	74,6
Histopathologisches Grading des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- G2	15	6,0
- G3	13	5,2
- G4	1	0,4
- Keine Angabe	219	88,3

rTNM (T) oder TNM d des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- T0	28	11,3
- Tis	1	0,4
- T1	2	0,8
- T2	9	3,6
- T2c	1	0,4
- T3	7	2,8
- T3c	2	0,8
- T4	13	5,2
- T4a	22	8,9
- T4b	9	3,6
- T4c	3	1,2
- Keine Angabe	151	60,9
rTMN (N) des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- N0	50	19,4
- N1	12	4,8
- N2	1	0,4
- N2a	3	1,2
- N2b	13	5,2
- N2c	15	6,0
- N3	5	2,0
- N3c	1	0,4
- Keine Angabe	150	60,5
rTNM (M) des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- M0	64	25,8
- M1	127	51,2
- Keine Angabe	57	23,0
rUICC Stadieneinteilung des inkurablen Rezidivs/ des diagnostizierten Progresses		
- II	2	0,8
- III	5	2,0
- IV	39	15,7
- IVa	1	0,4
- IVb	2	0,8
- IVc	9	3,6
- Keine Angabe	190	76,6

Tab. 5.1.3.4. zeigt die Lokalisation der Fernmetastasen des Rezidivs und Progresses bei allen Patienten, bei denen M1 diagnostiziert wurde, sowie die Verteilung der regionalen Lymphknotenmetastasen. Hierbei zeigt sich, dass die meisten Patienten Fernmetastasen in der

Lunge besaßen (92). Deutlich weniger waren Knochen (24), Leber (13) und Haut (10) betroffen. In 27 Fällen zeigten sich Fernmetastasen an Orten, die nicht in Tab. 5.1.3.4 aufgeführt sind. Die Lymphknoten waren bei 31,9% der Patienten betroffen.

Tab. 5.1.3.4 Verteilung der Fernmetastasen des Progresses und Rezidivs, Lymphknotenmetastasierung

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Lymphknotenmetastasen (lokal, fern) des inkurablen Tumors/ Rezidiv		
- Nein	112	45,2
- Ja	79	31,9
- Keine Angabe	57	23,0
Lokalisation von Fernmetastasen des inkurablen Tumors/ Rezidivs		
- Lunge		
o Nein	35	27,6
o Ja	92	72,4
- Leber		
o Nein	114	89,8
o Ja	13	10,2
- Niere		
o Nein	125	98,4
o Ja	2	1,6
- Knochen		
o Nein	103	81,1
o Ja	24	18,9
- Gehirn		
o Nein	124	97,6
o Ja	3	2,4
- Knochenmark		
o Nein	126	99,2
o Ja	1	0,8
- Pleura		
o Nein	123	96,9
o Ja	4	3,1
- Peritoneum		
o Nein	125	98,4
o Ja	2	1,6
- Haut		
o Nein	117	92,1
o Ja	10	7,9

- Andere Lokalisation		
o Nein	100	78,7
o Ja	27	21,3
<i>(121 Pat. ohne fernmetastasierten Rezidivtumor/ Progress Primärtumor)</i>		

Die Therapieverfahren des ersten aufgetretenen Rezidivs sind in Tab. 5.1.3.5 aufgeführt. In 64,8% der Fälle konnte das Rezidiv nicht mehr kurativ behandelt werden. Die vorherrschende Therapieoption im Falle eines kurativen Ansatzes war die alleinige Operation oder die Kombination mit postoperativer RCT. Bei einer durchgeführten Chemo-/ Immuntherapie des ersten Rezidivs, wurde vorzugsweise Platin (Cis-/Carboplatin) verwendet. Cetuximab wurde in 8 Fällen, 5-Fluoruracil in 9 Fällen angewendet.

*Tab. 5.1.3.5 Therapie des 1. Rezidivs; verwendete Chemo-/Immuntherapeutika der Therapie des 1. Rezidivs (Operation =OP)*

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Therapie des 1. aufgetretenen Rezidivtumors		
- Keine kurative Therapie	114	64,8
- OP	27	15,3
- OP+ postoperative Radiotherapie	4	2,3
- OP+ postoperative Radiochemotherapie	16	9,1
- OP+ postoperative Chemotherapie	2	1,1
- Chemotherapie	2	1,1
- Radiochemotherapie	2	1,1
- Radiotherapie	4	2,3
- OP+ photodynamische Therapie	1	0,6
- Photodynamische Therapie	1	0,6
- Thermoablation	1	0,6
- Keine Angabe	2	1,1
Chemo-/Immuntherapeutika der Therapie des 1. aufgetretenen Rezidivtumors		
- 5-Fluoruracil		
o Nein	13	59,1
o ja	9	40,9
- Platin (Cisplatin/ Carboplatin)		
o Nein	5	22,7
o Ja	17	77,3
- Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel)		
o Nein	19	86,4
o Ja	3	13,6

- Anderes Zytostatikum		
o Nein	22	100
o Ja	0	0
- Cetuximab		
o Nein	14	63,6
o Ja	8	36,4

#### 5.1.4 Erste palliative Chemotherapie

Eine Monotherapie wurde 51 Mal durchgeführt. Die Mehrheit (73,5%) wurde mittels Kombinationstherapie behandelt. Von den 283 Patienten, die eine palliative CT erhalten haben, wurden 93 Patienten mittels des EXTREME-Schema behandelt, wobei 19,8% Cetuximab, 5-FU und Cisplatin erhalten haben und 13,1% die Kombination mit Carboplatin. 28 Patienten erhielten als Erstlinien-Therapie ausschließlich Cetuximab. Ebenfalls stärker vertreten waren die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel und Cetuximab (6,7%), Cetuximab plus Docetaxel (6,0%), Cetuximab mit Cisplatin (6,0%), Carboplatin mit 5-FU (5,3%), sowie Cisplatin mit 5-FU (5,3%). Die übrigen 15 verwendeten Medikamente sind in Tab. 5.1.4.1 aufgeführt.

Tab. 5.1.4.1 Art der Therapie, Medikamente der 1. palliativen Chemotherapie, EXTREME-Schema

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Monotherapie oder Kombinationstherapie		
- Monotherapie	51	18
- Kombinationstherapie	208	73,5
- Keine Angabe	24	8,5
Palliative Chemotherapie (Medikament)		
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil	56	19,8
- Docetaxel, Cisplatin	1	0,4
- Cetuximab, Docetaxel	17	6,0
- Cetuximab	28	9,9
- Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluoruracil	3	1,1
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	37	13,1
- Nivolumab	9	3,2
- Carboplatin, 5-Fluoruracil	15	5,3
- Carboplatin AUC-5, Etoposid	1	0,4
- Carboplatin, Cetuximab	11	3,9
- Mitomycin C, 5-Fluoruracil	1	0,4
- Caelyx	1	0,4
- Cisplatin, Pemetrexed	1	0,4

- Carboplatin, Paclitaxel, Cetuximab	19	6,7
- Cisplatin	12	4,2
- Carboplatin, Paclitaxel	8	2,8
- Cisplatin, 5-Fluoruracil	15	5,3
- Cisplatin, Etoposid	2	0,7
- Carboplatin, 5-Fluoruracil, Paclitaxel	2	0,7
- Cisplatin, Cetuximab	17	6,0
- Cetuximab, Paclitaxel	1	0,4
- Docetaxel	1	0,4
- Carboplatin, Paclitaxel, Avastin	1	0,4
- Keine Angabe	24	8,5
<b>Extreme-Schema als 1. palliative Chemotherapie?</b>		
- Ja	93	32,9
- Nein	166	58,7
- Unbekannt	24	8,5

Die erste palliative CT wurde bis zu 21 Mal verabreicht. In den meisten Fällen (19,8%) kamen zwei Zyklen zum Einsatz, gefolgt von lediglich einem durchgeführten Zyklus (18%) und drei Zyklen (10,6%). Bei 80 Patienten konnten keine Angaben zur Anzahl der verabreichten Gaben festgestellt werden. Im Durchschnitt wurden  $3,36 \pm 2,97$  Zyklen durchgeführt. Der Median lag bei zwei (Tab. 5.1.4.2).

Tab. 5.1.4.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 1. palliativen Chemotherapie

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Anzahl der durchgeführten Zyklen der ersten palliativen Chemotherapie		
- 1	51	18,0
- 2	56	19,8
- 3	30	10,6
- 4	14	4,9
- 5	12	4,2
- 6	21	7,4
- 7	8	2,8
- 8	5	1,8
- 10	2	0,7
- 12	1	0,4
- 19	1	0,4
- 20	1	0,4
- 21	1	0,4
- Keine Angabe	80	28,3

	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Median, Range</b>
Anzahl der durchgeführten Zyklen	3,36 ± 2,97	2,00; 1-21

Beim letzten Staging wurde bei 61 Patienten ein Fortschritt der Erkrankung festgestellt (progressive disease „PD“), bei jeweils 14 Personen kam es zum stable disease („SD“) bzw. zur partial response („PR“) mit einer nachgewiesenen Rückbildung des Tumors.

167 Patienten brachen die erste palliative CT ab. Gründe dafür waren in den meisten Fällen die Wirkungslosigkeit der Therapie bzw. kein weiteres Anschlagen (19,1%), gefolgt von einem schlechten Allgemeinzustand (13,4%). Bei 20 Personen kam es zum regulären Ende der angesetzten Therapie. In 6,4% der Fälle musste die Gabe aufgrund einer festgestellten Unverträglichkeit/ Allergie beendet werden. Zusätzlich wurde bei 8 Patienten die Therapie aufgrund von nicht mehr tolerablen Nebenwirkungen eingestellt. 15 Patienten verweigerten auf eigenen Wunsch die weitere Therapie (Tab. 5.1.4.3).

Tab. 5.1.4.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 1. palliativen Chemotherapie

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Response auf 1. palliative Chemotherapie (letztes Staging)		
- Partial response (PR)	14	4,9
- Stable disease (SD)	14	4,9
- Progressive disease (PD)	61	21,6
- Keine Angabe	194	68,6
Abbruch der 1. palliativen Chemotherapie		
- Nein	87	30,7
- Ja	167	59,0
- Keine Angabe	29	10,2
Grund des Abbruchs der palliativen Chemotherapie		
- Kein Abbruch der Therapie	85	30,0
- Nebenwirkungen	8	2,8
- Wirkungslosigkeit, kein (weiteres) Anschlagen der Therapie	54	19,1
- Patientenwunsch	15	5,3
- Letzte Dosis (reguläres Ende)	20	7,1
- Unverträglichkeit/ Allergie	18	6,4
- Andere Erkrankung	2	0,7
- Compliance	1	0,4
- Schlechter Allgemeinzustand	38	13,4
- Keine Angabe	42	14,8

Bei 61 Patienten fand zusätzlich zur palliativen CT noch eine palliative Bestrahlung statt. In 6,7% der Fälle wurde nach der Therapie eine palliative Operation durchgeführt. 55 Patienten erhielten abschließend ein BSC (Tab. 5.1.4.4).

Tab. 5.1.4.4 palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation zusätzlich/ nach 1. Palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Palliative Bestrahlung (primär/ zusätzlich)		
- Nein	189	66,8
- Ja	61	21,6
- Keine Angabe	33	11,7
Best supportive care		
- Nein	194	67,6
- Ja	55	19,4
- Keine Angabe	34	12,0
Nach palliativer Chemotherapie erfolgte OP		
- Nein	233	82,3
- Ja	19	6,7
- Keine Angabe	31	11,0

Von den 167 Patienten, bei denen die 1. palliative CT abgebrochen wurde, erhielten 93 Personen eine weitere, zweite palliative CT (Tab. 5.1.4.5).

Die Dauer der ersten palliativen CT dauerte im Durchschnitt  $115,84 \pm 146,71$  Tage. Der Median lag bei 82 Tagen. Das Maximum betrug 1187 Tage. Das Minimum lag aufgrund eines sofortigen Abbruchs infolge von Allergien bei null Tagen. Zum Beginn der palliativen CT waren die Patienten im Mittel  $60,19 \pm 8,75$  Jahre. Der jüngste Patient war 28 Jahre, die Älteste 86 (Tab. 5.1.4.6).

Tab. 5.1.4.5 Wechsel der 1. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Wechsel der palliativen Chemotherapie		
- Nein	190	67,1
- Ja	93	32,9

Tab. 5.1.4.6 Dauer der 1. palliativen Chemotherapie in Tagen, Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie in Jahren

Kategorie	Mittelwert ± SD	Median, Range
Dauer 1. palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn 1. palliative Chemotherapie bis Abbruch)	115,84 +/- 146,706	82,00; 0-1187
Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie in Jahren	60,19 ± 8,75	59,5; 28-86

### 5.1.5 Zweite palliative Chemotherapie

93 Patienten erhielten eine zweite palliative CT, d. h. die Medikamente oder Kombination wurde gewechselt. Davon wurden die meisten Patienten entweder mit Cetuximab (20,4%) oder Nivolumab (20,4%) behandelt. Gefolgt wurde dies von einer Kombinationstherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel (10,8%), Cetuximab und Docetaxel (8,6%) sowie Cetuximab, 5-FU und Carboplatin (8,6%) (Tab. 5.1.5.1).

Tab. 5.1.5.1 Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Mittel der 2. palliativen Chemotherapie		
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil	1	1,1
- Cetuximab, Docetaxel	8	8,6
- Cetuximab	19	20,4
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	8	8,6
- Nivolumab	19	20,4
- Carboplatin, 5-Fluoruracil	6	6,5
- Carboplatin, Cetuximab	1	1,1
- Carboplatin, Paclitaxel, Cetuximab	2	2,2
- Cisplatin	1	1,1
- Carboplatin, Paclitaxel	10	10,8
- Cisplatin, 5-Fluoruracil	5	5,4
- Cisplatin, Cetuximab	2	2,2
- Docetaxel	5	5,4
- Methotrexat	1	1,1
- Carboplatin	3	3,2
- Doxorubicin	1	1,1
- Keine Angabe	1	1,1

Die zweite palliative CT umfasste im Durchschnitt  $5 \pm 4,54$  Zyklen. Das Minimum lag bei einem Zyklus. Das Maximum bei 24 Gaben. Am häufigsten wurde dabei ein Zyklus (12,9%) durchgeführt, gefolgt von zwei, vier und sechs Zyklen (je 9,7%). In 32 Fällen wurde keine Angabe erhoben (Tab. 5.1.5.2)

Tab. 5.1.5.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 2. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Anzahl der durchgeführten Zyklen der 2. palliativen Chemotherapie		
- 1	12	12,9
- 2	9	9,7
- 3	6	6,5
- 4	9	9,7
- 5	5	5,4
- 6	9	9,7
- 7	1	1,1
- 8	1	1,1
- 9	2	2,2
- 12	1	1,1
- 13	1	1,1
- 14	1	1,1
- 15	2	2,2
- 16	1	1,1
- 24	1	1,1
- Keine Angabe	32	34,4
	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median, Range</b>
	$5 \pm 4,54$	4,0; 1-24

In Tab. 5.1.5.3. ist die Response, der Abbruch, sowie der Grund des Abbruchs der zweiten palliativen CT aufgeführt.

Bezüglich des Ansprechens auf die Therapie konnte bei einem Patienten eine komplette Remission (CR) festgestellt werden. In vier Fällen kam es zu einer partiellen Verkleinerung des Tumors (PR). Ein stabiles Tumorgeschehen kam in fünf Fällen vor, während der größte Anteil mit 28 Patienten einen Fortschritt (PD) erlebte. Bei 57 der 93 Patienten, die eine zweite palliative CT erhielten, wurde die Therapie abgebrochen. Der vorherrschende Grund war die Wirkungslosigkeit bzw. das weitere fehlende Ansprechen. Weitere Gründe waren ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten (7,5%), Patientenwunsch (6,5%), das reguläre (geplante) Ende (6,5%), Nebenwirkungen (4,3%) und Allergien (3,2%).

Tab. 5.1.5.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 2. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Response auf 2. palliative Chemotherapie		
- Complete Remission	1	1,1
- Partial Response	4	4,3
- Stable Disease	5	5,4
- Progressive Disease	28	30,1
- Keine Angabe	55	59,1
Abbruch der 2. palliativen Chemotherapie		
- Nein	36	38,7
- Ja	57	61,3
Grund des Abbruchs der 2. palliativen Chemotherapie		
- Nebenwirkungen	4	4,3
- Wirkungslosigkeit, kein (weiteres) Anschlagen der Therapie	23	24,7
- Patientenwunsch	6	6,5
- Letzte Dosis (reguläres Ende)	6	6,5
- Unverträglichkeit/ Allergie	3	3,2
- Schlechter Allgemeinzustand	7	7,5
- Keine Angabe	8	8,6
- 2. palliative Chemotherapie nicht abgebrochen	36	38,7

Nach der durchgeführten oder abgebrochenen zweiten palliativen CT erhielten 14 Patienten zusätzlich eine palliative Bestrahlung. In 16 Fällen wurde ein BSC durchgeführt. Fünf Patienten erhielten im Zuge der zweiten palliativen CT noch eine palliative Operation (Tab. 5.1.5.4).

Tab. 5.1.5.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 2. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Palliative Bestrahlung		
- Nein	77	82,8
- Ja	14	15,1
- Keine Angabe	2	2,2
Best supportive care		
- Nein	39	41,9
- Ja	16	17,2
- Keine Angabe	38	40,9

Nach 2. palliativen Chemotherapie durchgeführte OP		
- Nein	85	91,7
- Ja	5	5,4
- Keine Angabe	3	3,2

Von den 57 Patienten, bei denen es zum Abbruch der zweiten palliativen CT kam, erhielten 37 Patienten einen Wechsel der Therapie (Tab. 5.1.5.5).

Die Dauer der zweiten palliativen CT lag im Durchschnitt bei  $126,63 \pm 136,288$  Tagen. Der Median lag bei 98 Tagen. Das Maximum wurde bei 881 Tagen erreicht. Entsprechend der ersten palliativen CT lag das Minimum aufgrund von Unverträglichkeiten bei null Tagen (Tab. 5.1.5.6).

Tab. 5.1.5.5 Wechsel der 2. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
2. Wechsel der palliativen Chemotherapie		
- Nein	56	60,2
- Ja	37	39,8

Tab. 5.1.5.6 Dauer der 2. palliativen Chemotherapie in Tagen

Kategorie	Mittelwert $\pm$ SD	Median, Range
Dauer 2. palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn 2. palliative Chemotherapie bis Abbruch)	$126,63 \pm 136,288$	98,00; 0-881

### 5.1.6 Dritte palliative Chemotherapie

37 Patienten erhielten eine dritte palliative CT, d.h. die Medikamente wurden ein zweites Mal gewechselt. Dabei wurde Nivolumab mit 29,7% am häufigsten verwendet. Cetuximab kam in vier Fällen zur Anwendung (Tab. 5.1.6.1).

Tab. 5.1.6.1 Medikamente der 3. palliativen Chemotherapie

Mittel der 3. palliativen Chemotherapie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil	1	2,7
- Cetuximab	4	10,8
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	1	2,7
- Nivolumab	11	29,7

- Cisplatin	2	5,4
- Cisplatin, Cetuximab	1	2,7
- Docetaxel	2	5,4
- Carboplatin, Paclitaxel	2	5,4
- Methotrexat	2	5,4
- Carboplatin	1	2,7
- Temsirolimus	1	2,7
- Durvalumab, AZD9150	1	2,7
- Carboplatin, Docetaxel	2	5,4
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Docetaxel	1	2,7
- Vinorelbin	2	5,4
- Pembrolizumab	1	2,7
- Carboplatin, Etoposid	1	2,7
- 5-Fluoruracil	1	2,7

Bei der dritten palliativen CT kam es am häufigsten zu einem Zyklus, gefolgt wurde dies von zwei (10,8%) und sechs Zyklen (10,8%). Der Mittelwert lag bei  $4,05 \pm 2,98$  Zyklen und einem Median von 3,5 Zyklen. Das Maximum an durchgeführten Zyklen war 12 (Tab. 5.1.6.2).

Tab. 5.1.6.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 3. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Anzahl der durchgeführten Zyklen der 3. palliative Chemotherapie		
- 1	5	13,5
- 2	4	10,8
- 3	1	2,7
- 4	2	5,4
- 6	4	10,8
- 7	3	8,1
- 12	1	2,7
- Keine Angabe	17	45,9
	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median, Range</b>
	4,05 $\pm$ 2,98	3,50; 1-12

Betrachtet man die Response auf die dritte palliative CT, fällt auf, dass es in den meisten Fällen zu einem Fortschritt (PD) kam. Nur ein Patient wies ein SD auf.

In 17 der 37 Fälle kam es zum Abbruch der dritten palliativen CT, wobei auch hier die Wirkungslosigkeit der ausschlaggebende Grund war (Tab. 5.1.6.3).

Tab. 5.1.6.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 3. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Response auf die 3. palliative Chemotherapie		
- Stable Disease	1	2,7
- Progressive Disease	12	32,4
- Keine Angabe	24	64,9
Abbruch der 3. palliativen Chemotherapie		
- Nein	20	54,1
- Ja	17	44,7
Grund des Abbruchs der 3. palliativen Chemotherapie		
- Nebenwirkungen	1	2,7
- Wirkungslosigkeit, kein (weiteres) Anschlagen auf Therapie	10	27,0
- Patientenwunsch	1	2,7
- Letzte Dosis (reguläres Ende)	1	2,7
- Schlechter Allgemeinzustand	2	5,4
- Keine Angabe	2	5,4
- 3. palliative Chemotherapie nicht abgebrochen	20	54,1

Tab. 5.1.6.4 zeigt die Anwendung einer palliativen Bestrahlung, eines BSC, sowie einer palliativen Operation nach der dritten palliativen CT.

Drei Patienten erhielten zusätzlich eine palliative Bestrahlung, fünf ein BSC. Eine palliative Operation wurde in zwei Fällen nach der erfolgten palliativen CT durchgeführt.

Tab. 5.1.6.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation zusätzlich/ nach 3. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Palliative Bestrahlung		
- Nein	34	91,9
- Ja	3	8,1
Best supportive care		
- Nein	16	43,2
- Ja	5	13,5
- Keine Angabe	16	43,2
Nach 3. palliativen Chemotherapie durchgeführte palliative Operation		
- Nein	35	94,6
- Ja	2	5,3

15 Patienten der insgesamt 37 Patienten, die eine dritte palliative CT erhalten haben, erhielten einen Wechsel auf eine vierte palliative CT (Tab. 5.1.6.5).

Die dritte palliative CT wurde im Durchschnitt 106,41 +/- 80,165 Tage durchgeführt. Das Maximum lag bei 280 Tagen (Tab. 5.1.6.6).

Tab. 5.1.6.5 Wechsel der 3. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
3. Wechsel der palliativen Chemotherapie		
- Nein	23	60,5
- Ja	15	39,5

Tab. 5.1.6.6 Dauer der 3. palliativen Chemotherapie in Tagen

Kategorie	Mittelwert ± SD	Median, Range
Dauer 3. palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn 3. palliative Chemotherapie bis Abbruch)	106,41 +/- 80,165	122,00; 0-280

### 5.1.7 Vierte palliative Chemotherapie

Eine vierte palliative CT wurde bei 15 Patienten durchgeführt. Ebenso wie die bei der dritten palliativen CT, wurde Nivolumab als häufigstes Mittel angewendet. Die übrigen verwendeten Mittel sind in Tab. 5.1.7.1 aufgeführt und wurden jeweils nur einmal bei jeweils einem Patienten verwendet.

Tab. 5.1.7.1 Medikamente der 4. palliativen Chemotherapie

Mittel der 4. palliativen Chemotherapie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
- Cetuximab	1	6,7
- Temsirolimus	1	6,7
- Docetaxel	1	6,7
- Cisplatin, Cetuximab	1	6,7
- 5-Fluoruracil, Mitomycin, Epirubicin	1	6,7
- Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin	1	6,7
- Carboplatin, Paclitaxel	1	6,7
- Nivolumab	7	46,7
- Keine Angabe	1	6,7

Der Median der durchgeführten Zyklen der vierten palliativen CT lag bei 6. Das Minimum lag bei einem Zyklus, was auf zwei Patienten zutraf. Das Maximum mit 20 Zyklen wurde lediglich einmal angewendet (Tab.5.1.7.2).

Tab. 5.1.7.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 4. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Anzahl der durchgeführten Zyklen der 4. palliativen Chemotherapie		
- 1	2	13,3
- 2	1	6,7
- 3	1	6,7
- 6	2	13,3
- 13	1	6,7
- 18	1	6,7
- 20	1	6,7
- Keine Angabe	6	40,0
	<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Median, Range</b>
Anzahl der durchgeführten Zyklen	7,78 ± 7,38	6,00; 1-20

Bezüglich der Response zeigt sich in sechs Fällen ein progressive disease. Nur ein Patient zeigte ein stabiles Tumorgeschehen (stable disease). In den übrigen acht Fällen konnte keine Angabe ermittelt werden. Entsprechend kam es bei acht Patienten zum Abbruch der vierten palliativen CT, wobei auch hier das fehlende Anschlagen auf die Therapie der ausschlaggebende Grund war (Tab. 5.1.7.3).

Tab. 5.1.7.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 4. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Response auf 4. palliative Chemotherapie		
- Stable disease	1	6,7
- Progressive disease	6	40,0
- Keine Angabe	8	53,3
Abbruch der 4. palliativen Chemotherapie		
- Nein	6	40,0
- Ja	8	53,3
- Keine Angabe	1	6,7

<b>Grund des Abbruchs der 4. palliativen Chemotherapie</b>		
- Wirkungslosigkeit, kein (weiteres) Anschlagen auf Therapie	5	33,3
- Patientenwunsch	1	6,7
- Schlechter Allgemeinzustand	1	6,7
- Keine Angabe	2	13,3
- 4. palliative Chemotherapie nicht abgebrochen	6	40,0

Nach der durchgeführten vierten palliativen CT erhielten drei Patienten eine palliative Bestrahlung. In vier Fällen wurde ein BSC durchgeführt und ein Patient erhielt nach Abschluss der vierten palliativen CT eine palliative Operation (Tab. 5.1.7.4).

*Tab. 5.1.7.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 4. palliativen Chemotherapie*

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
<b>Palliative Bestrahlung</b>		
- Nein	11	73,3
- Ja	3	20,0
- Keine Angabe	1	6,7
<b>Best supportive Care</b>		
- Nein	5	33,3
- Ja	4	26,7
- Keine Angabe	6	40,0
<b>Nach 4. palliativen Chemotherapie durchgeführte OP?</b>		
- Nein	13	86,7
- Ja	1	6,7
- Keine Angabe	1	6,7

Drei Patienten erhielten einen Wechsel auf eine fünfte palliative CT (Tab. 5.1.7.5).

Die Dauer der vierten palliativen CT zeigte einen Median von 82,65 Tagen. Das Minimum belief sich auf 61 Tage, das Maximum lag bei 263 Tagen. Der Mittelwert betrug  $7,78 \pm 7,38$  Tage (Tab. 5.1.7.6).

*Tab. 5.1.7.5 Wechsel der 4. palliativen Chemotherapie*

<b>Kategorie</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
<b>4. Wechsel der palliativen Chemotherapie</b>		
- Nein	12	80,0
- Ja	3	20,0

Tab. 5.1.7.6 Dauer der 4. Palliativen Chemotherapie in Tagen

Kategorie	Mittelwert ± SD	Median, Range
Dauer 4. palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn 4. palliative Chemotherapie bis Abbruch)	139,57 ± 202	82,65; 61-263

#### 5.1.8 Fünfte palliative Chemotherapie

Eine fünfte palliative CT erhielten drei der ursprünglich 283 Patienten. Die Patienten erhielten Gemcitabine, Carboplatin plus Paclitaxel und Nivolumab (Tab. 5.1.8.1).

Tab. 5.1.8.1 Medikamente der 5. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Mittel der 5. palliativen Chemotherapie		
- Gemcitabine	1	33,3
- Carboplatin, Paclitaxel	1	33,3
- Nivolumab	1	33,3

In zwei Fällen wurde die fünfte palliative CT dreimal durchgeführt. Bei einem Patienten wurde keine Angabe gemacht. Das Ansprechen auf die Therapie konnte nicht ermittelt werden. Bei allen drei Patienten kam es nicht zum Abbruch und es wurde auch nachweislich keine palliative Bestrahlung, palliative Operation oder ein BSC durchgeführt (Tab. 5.1.8.2).

Tab. 5.1.8.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen, Response, Abbruch, palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 5. palliativen Chemotherapie

Kategorie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Anzahl der durchgeführten Zyklen der 5. palliativen Chemotherapie		
- 3 Zyklen	2	66,7
- Keine Angabe	1	33,3
Response auf 5. palliative Chemotherapie		
- Keine Angabe	3	100
Abbruch der 5. palliativen Chemotherapie		
- Nein	3	100
Palliative Bestrahlung		
- Nein	1	33,3
- Keine Angabe	2	66,7

Best supportive care		
- Nein	1	33,3
- Keine Angabe	2	66,7
Nach 5. palliativen Chemotherapie durchgeführte OP?		
- Nein	1	33,3
- Keine Angabe	2	66,7

### 5.1.9 Palliative Chemotherapie-Übersicht

Betrachtet man alle durchgeführten palliativen CT, so zeigt sich, dass die meisten Patienten lediglich eine palliative CT erhalten haben (67,1%). 19,8% erhielten ausschließlich zwei verschiedene, 7,8% drei, 4,2% vier und lediglich drei Patienten erhielten fünf palliative CT (Tab. 5.1.9.1).

Tab. 5.1.9.1 Anzahl der palliativen Chemotherapien die ein Patient insgesamt erhalten hat

Anzahl der palliativen Chemotherapien die ein Patient erhalten hat	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
- 1	190	67,1
- 2	56	19,8
- 3	22	7,8
- 4	12	4,2
- 5	3	1,1

Tab. 5.1.9.2 zeigt den Grund, warum eine palliative CT durchgeführt worden war. 35 Patienten erhielten eine entsprechende Therapie aufgrund eines inkurablen Primärtumors, d. h. die palliative CT war die erste durchgeführte Therapie nach Diagnose des Kopf-Hals-Tumors. Die übrigen 248 Patienten erhielten eine derartige Therapie aufgrund eines nicht mehr kurativ behandelbaren Rezidivs oder Progress des Primärtumors.

Tab. 5.1.9.2 Grund der palliativen Chemotherapie

Grund der palliativen Chemotherapie	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit [%]
Inkurabler Primärtumor = primäre palliative Chemotherapie	35	12,4
Inkurabler Progress oder Rezidivtumor	248	87,6

### 5.1.10 Follow-up

Von den 283 untersuchten Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 192 Patienten. 91 Patienten waren bereits verstorben (Tab. 5.1.10.1). Betrachtet man die Follow-up-Zeit in Tagen vom Tag der Erstdiagnose bis zum letzten Follow-up bzw. Tod, ergab sich ein Mittelwert von  $880,99 \pm 1053,85$  Tagen. Der Median lag bei 546 Tagen. Die geringste Follow-up-Zeit belief sich auf 16 Tage, während die längste 7880 Tage (259 Monate) andauerte.

Bezüglich der Überlebenszeit aller Patienten vom Beginn der ersten palliativen CT bis zum letzten Follow-up, ergab sich für das Überleben ein Medianwert von 163,5 Tagen. Das kürzeste Überleben belief sich auf null Tage. Der Patient verstarb noch am Tag des Beginns der primären palliativen CT. Das Maximum betrug 2032 Tage.

Bezieht man die Überlebenszeit auf die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch lebenden Patienten, so ergibt sich eine Spannweite von 0 bis 232 Tage. Der Median dieses Kollektivs lag bei 181,5 Tagen (Tab. 5.1.10.2).

Tab. 5.1.10.1 Anzahl der zum Zeitpunkt der Untersuchung lebenden Patienten

<b>Patient lebte zum Zeitpunkt der Untersuchung</b>	<b>absolute Häufigkeit</b>	<b>relative Häufigkeit [%]</b>
Nein	91	32,2
Ja	192	67,8

Tab. 5.1.10.2 Follow-up-Zeit, Überlebenszeit in Tagen

<b>Kategorie</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median, Range</b>
Follow-up-zeit in Tagen (Tag der Erstdiagnose bis letztes Follow-up bzw. Tod)	$880,99 \pm 1053,85$	546; 16-7880
Überlebenszeit aller Patienten nach Beginn der palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn palliative Chemotherapie - letztes Follow-up)	$257,11 \pm 291,51$	163,50, 0-2032
Überlebenszeit der lebenden Patienten nach Beginn der palliativen Chemotherapie in Tagen (Beginn palliative Chemotherapie – letztes Follow-up)	$272,44 \pm 313,74$	181,50; 0-232

## 5.2 Überlebensraten (overall survival) nach Beginn der ersten palliativen Chemotherapie

### 5.2.1 Patientencharakteristika

Die Überlebensrate des gesamten Kollektivs betrug nach 6 Monaten 73,3%. Nach 12 Monaten lag die Rate bei noch 59,6% (Abb. 5.2.1.1). Das Geschlecht ( $p=0,475$ ) und auch der Raucher-

Status ( $p=0,192$ ) hatten keinen Einfluss auf das Überleben. Der Alkoholkonsum beeinflusste das Gesamtüberleben signifikant ( $p=0,002$ ). Nach 12 Monaten lebten noch 68,6% der Nicht-Alkoholiker, während bei Alkoholkonsum die Überlebensrate auf 46,3% absank (Abb. 5.2.1.2). Das Alter des Patienten beeinflusste das Gesamtüberleben nicht ( $p=0,743$ ). Tab. 5.2.1.1 stellt alle Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Tumordiagnose mit den entsprechenden 6- und 12-Monats-Überlebenszeiten, sowie die Ergebnisse des Log-rank Tests dar.

Tab. 5.2.1.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Alle Patienten	73,3	59,6	
Geschlecht			0,475
- Männlich	73,8	58,5	
- Weiblich	69,4	69,4	
Komorbiditäten			0,310
- Nein	73,7	54,2	
- Ja	72,0	63,5	
Rauchen			0,192
- Nein	72,0	65,1	
- Ja oder ehemaliger Raucher	74,3	51,6	
Alkoholiker			0,002
- Nein	78,0	68,6	
- Ja incl. Ehemalige und Unregelmäßige	67,1	46,3	
Alter des Patienten bei Diagnose			0,743
- $\leq 58$ Jahre	74,3	61,6	
- $> 58$ Jahre	73,5	59,3	

Abb. 5.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie

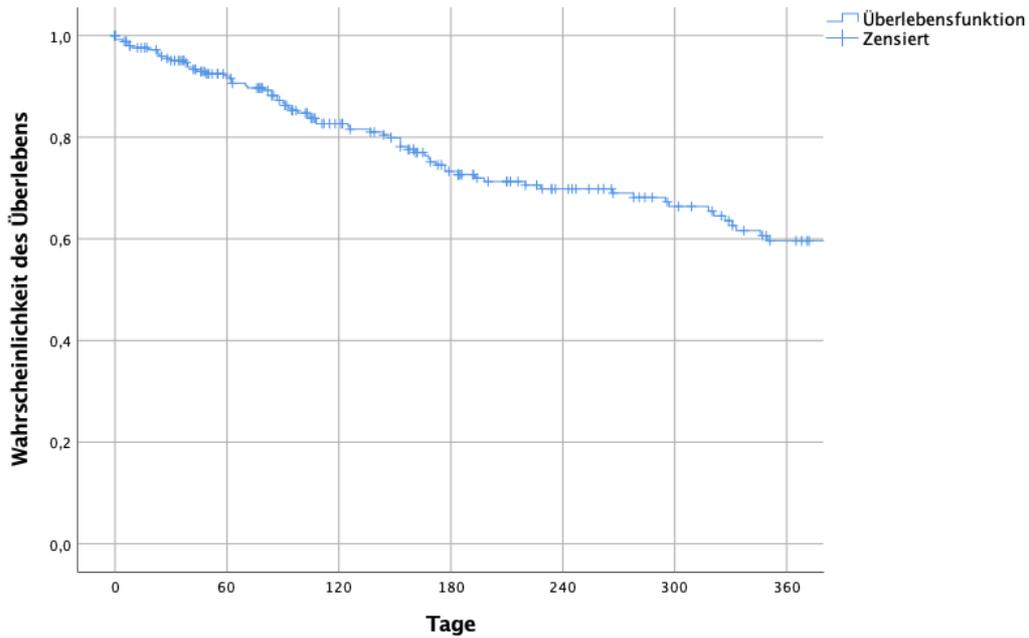
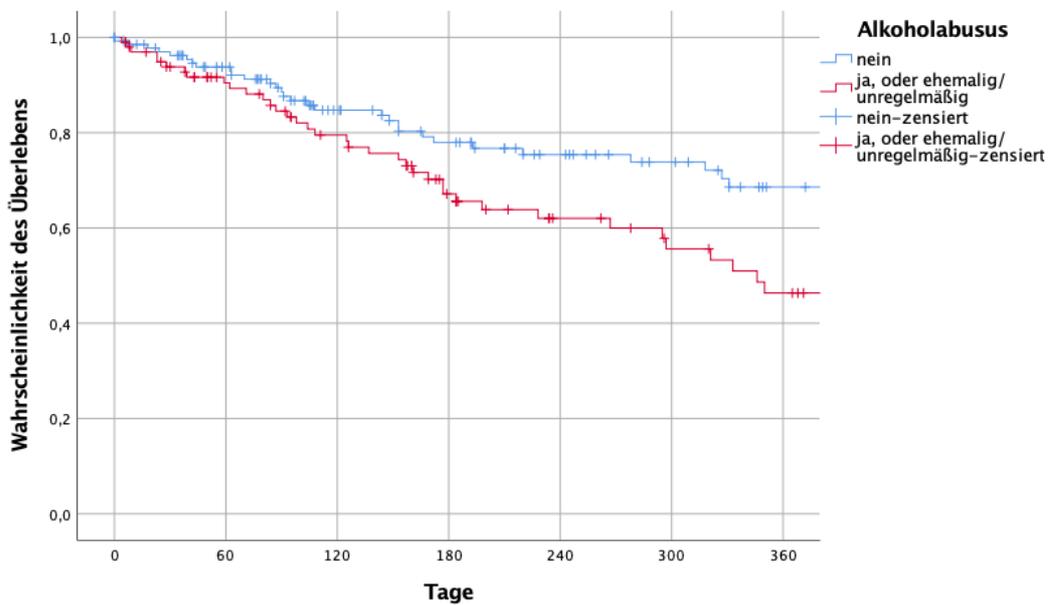


Abb. 5.2.1.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf den Alkoholkonsum ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,002$ )



## 5.2.2 Tumorcharakteristika des Primärtumors

Betrachtet man die Anzahl der Tumoren, die ein Patient insgesamt hatte, ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,321$ ) (Tab. 5.2.2.1).

Tab. 5.2.2.1 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der Tumoren, die ein Patient insgesamt hatte

Parameter	6-Monats- Überlebensraten [%]	12-Monats- Überlebensrate [%]	p
Anzahl der Tumoren insgesamt (patientenbezogen)			0,321
- 1	71,4	56,0	
- 2	83,5	78,3	
- 3 oder mehr	87,5	60,0	

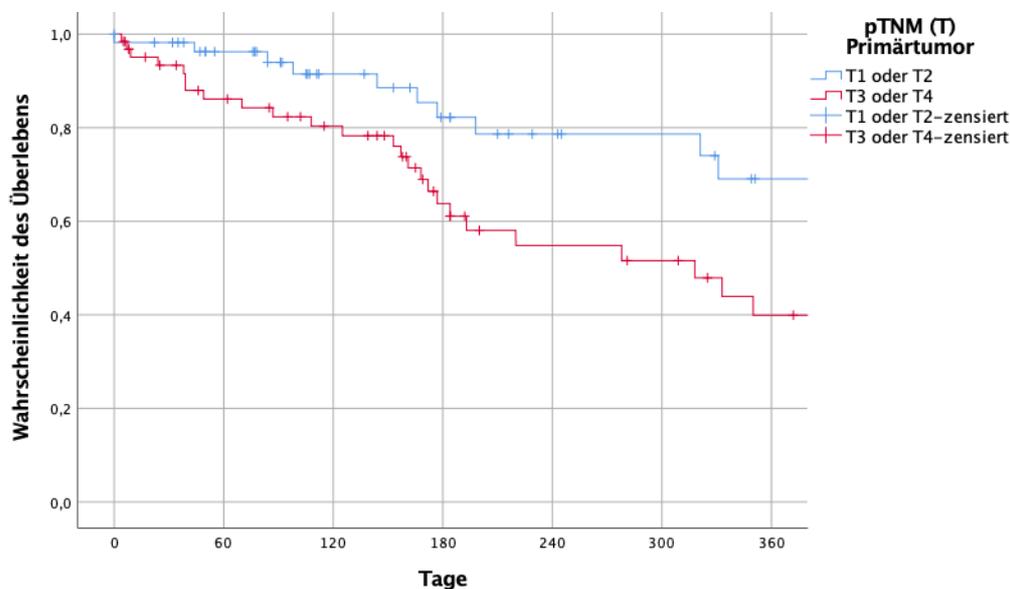
Die Untersuchung des Kopf-Hals-Tumors bezogen auf die Lokalisation, wurde in die Regionen Oro-, Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle eingeteilt, wobei sich keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben feststellen ließen. Ebenso wie die Tumorparameter bezüglich Histologie (p=0,333), Grading (p=0,405) und klinisches TNM (p=0,068; p=0,658; p=0,152). Ein signifikant besseres Überleben ließ sich hingegen bei der pathologischen Einteilung hinsichtlich der Tumorgröße (pT) feststellen (p=0,015). Patienten mit einer Tumorgröße von pT1 oder pT2 überlebten länger. Nach 6 Monaten waren noch 82,2% der Patienten am Leben, nach 12 Monaten waren es noch 69,1%, während die Überlebensrate bei einer Tumorgröße pT3 oder pT4 39,9% betrug (Abb. 5.2.2.1). Die pathologische Einteilung hinsichtlich Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen zeigte keine Einflussnahme, ebenso wie die UICC Stadieneinteilung mit p=0,109 (Tab. 5.2.2.2).

Tab. 5.2.2.2 Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation, Histologie, Grading, cTNM, pTNM, UICC-Stadieneinteilung des Primärtumors

Parameter	6-Monats- Überlebensraten [%]	12-Monats- Überlebensrate [%]	p
Lokalisation des Primärtumors			
- Oropharynx			0,200
o Nein	74,3	62,4	
o Ja	71,1	56,5	
- Hypopharynx			0,816
o Nein	72,6	58,6	
o Ja	74,2	63,2	
- Larynx			0,394
o Nein	73,4	60,7	
o Ja	68,7	53,4	
- Mundhöhle			0,820
o Nein	73,7	59,6	
o Ja	63,3	63,3	

Histologie des Primärtumors			0,333
- Plattenepithelkarzinom	74,7	60,0	
- Kein Plattenepithelkarzinom	77,9	77,9	
Grading des Primärtumors			0,405
- G1 oder G2	74,4	56,6	
- G3 oder G4	66,8	56,3	
cTNM (T) des Primärtumors			0,068
- T1 / T2	79,5	66,8	
- T3 / T4	67,4	56,8	
cTNM (N) des Primärtumors			0,658
- N0	56,3	56,3	
- N1/ N2/ N3	72,0	59,6	
cTNM (M) des Primärtumors			0,152
- M0	72,5	58,9	
- M1	71,4	71,4	
pTNM (T) des Primärtumors			0,015
- T1/ T2	82,2	69,1	
- T3/ T4	63,7	39,9	
pTNM (N) des Primärtumors			0,404
- N0	78,5	57,0	
- N1/ N2/ N3	69,3	51,4	
pTNM (M) des Primärtumors			0,126
- M0	73,1	57,3	
- M1	54,3	27,2	
UICC Stadieneinteilung Primärtumor			0,109
- I / II	83,3	83,3	
- III/ IV	70,0	55,2	

Abb. 5.2.2.1 Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den pathologischen (p) T-Status des Primärtumors ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,015)



Betrachtet man die einzelnen Lokalisationen der Metastasen, fällt auf, dass lediglich Fernmetastasen in der Niere zu einem signifikant schlechteren Überleben führten. Die 6-Monats-Überlebensrate betrug für Patienten mit Nierenmetastasen 50%, während 72,6% der Personen ohne Metastasen in den Nieren nach 6 Monaten bzw. 60,8% nach 12 Monaten noch lebten (Tab. 5.2.2.3; Abb. 5.2.2.2).

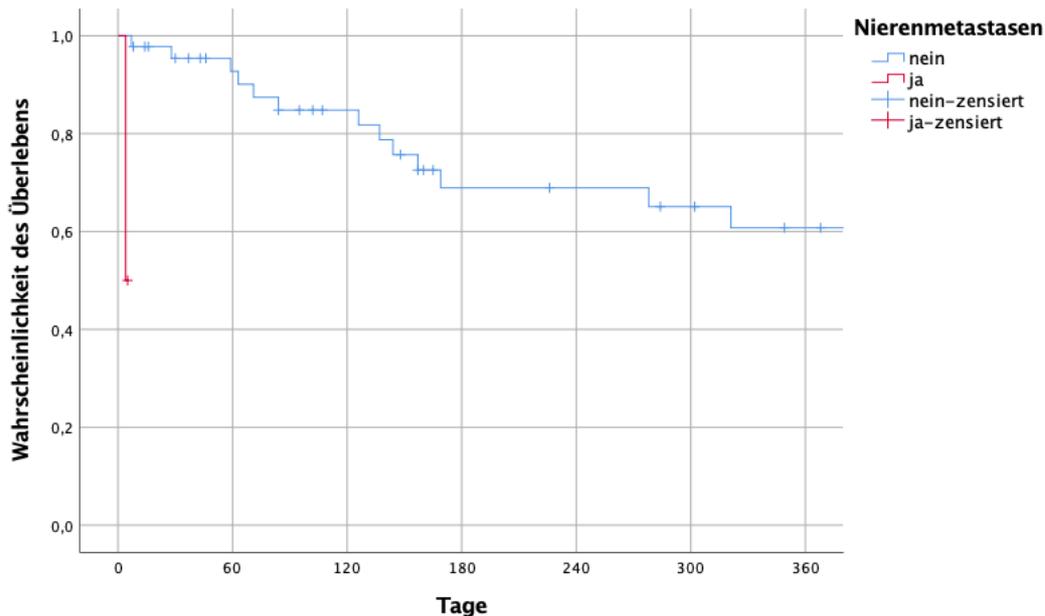
Tab. 5.2.2.3 Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation von Fernmetastasen (M+) des Primärtumors

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Fernmetastasen des Primärtumors			
- Lunge			0,511
○ Nein	52,7	52,7	
○ Ja	71,6	62,7	
- Leber			0,899
○ Nein	68,3	60,2	
○ Ja	0,0	0,0	
- Niere			<0,0001
○ Nein	72,6	60,8	
○ Ja	50,0	50,0	
- Knochen			0,791
○ Nein	66,8	57,6	
○ Ja	71,4	71,4	
- Gehirn			NA
○ Nein	67,5	59,5	
○ Ja	NA	NA	
- Knochenmark			NA
○ Nein	67,5	59,5	
○ Ja	NA	NA	
- Pleura			0,883
○ Nein	71,0	59,4	
○ Ja	100	100	
- Peritoneum			NA
○ Nein	67,5	59,5	
○ Ja	NA	NA	
- Haut			0,883
○ Nein	67,4	59,4	
○ Ja	100	100	
- Andere Lokalisation			0,752
○ Nein	67,2	58,8	
○ Ja	66,7	66,7	

Lymphknotenmetastasen (lokal, fern)			0,608
- Nein	73,7	60,3	
- Ja	73,5	59,5	

NA = not applicable

Abb. 5.2.2.2 Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf das Vorkommen von Nierenmetastasen ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p < 0,0001$ )



Bei der Therapie des Primärtumors ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verfahren auf das spätere Überleben ab der ersten palliativen CT ( $p=0,753$ ). Auch gab es keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich einer primären kurativen oder palliativen Therapie. Lediglich bei den Patienten, die eine Chemo- oder Immuntherapie erhalten haben, überlebten die Patienten signifikant besser, wenn diese 5-FU ( $p=0,008$ ) oder ein Taxan ( $p=0,003$ ) bekamen (Tab. 5.2.2.4; Abb. 5.2.2.3, Abb. 5.2.2.4).

Tab. 5.2.2.4 Überlebensraten bezogen auf die Therapie des Primärtumors (Operation = OP)

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Therapie Primärtumor			0,753
- OP	70,0	60,0	
- OP+ postoperative Radiotherapie	67,0	41,4	
- OP+ postoperative Radiochemotherapie	72,1	61,7	
- Kurative Chemotherapie	50,0	50,0	
- Radiochemotherapie	80,2	70,6	

- Radiotherapie	57,1	57,1	
- palliative Chemotherapie als Primärtherapie	72,4	48,8	
Kurative Primärtherapie			0,389
- Nein	72,4	48,8	
- Ja	73,5	61,8	
Therapie Primärtumor: OP			0,789
- Nein	75,8	62,9	
- Ja	70,7	56,1	
Therapie Primärtumor: 5-Fluoruracil			0,008
- Nein	62,9	51,9	
- Ja	83,7	74,3	
Therapie Primärtumor: Platin			0,934
- Nein	76,2	66,6	
- Ja	75,6	66,1	
Therapie Primärtumor: Taxan			0,003
- Nein	76,7	67,0	
- Ja	33,3	33,3	
Therapie Primärtumor: Cetuximab			0,692
- Nein	76,2	67,0	
- Ja	72,2	60,2	
Therapie Primärtumor: anderes Zytostatikum			0,476
- Nein	75,2	65,3	
- Ja	100	100	

Abb. 5.2.2.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe von 5-Fluoruracil (5-FU) als Primärtherapie bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,008$ )

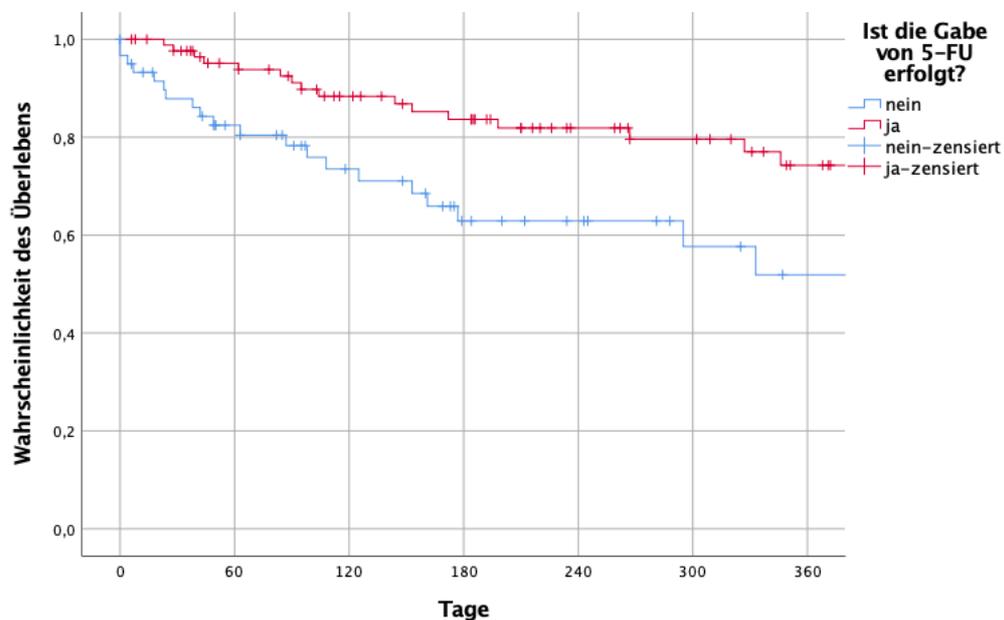
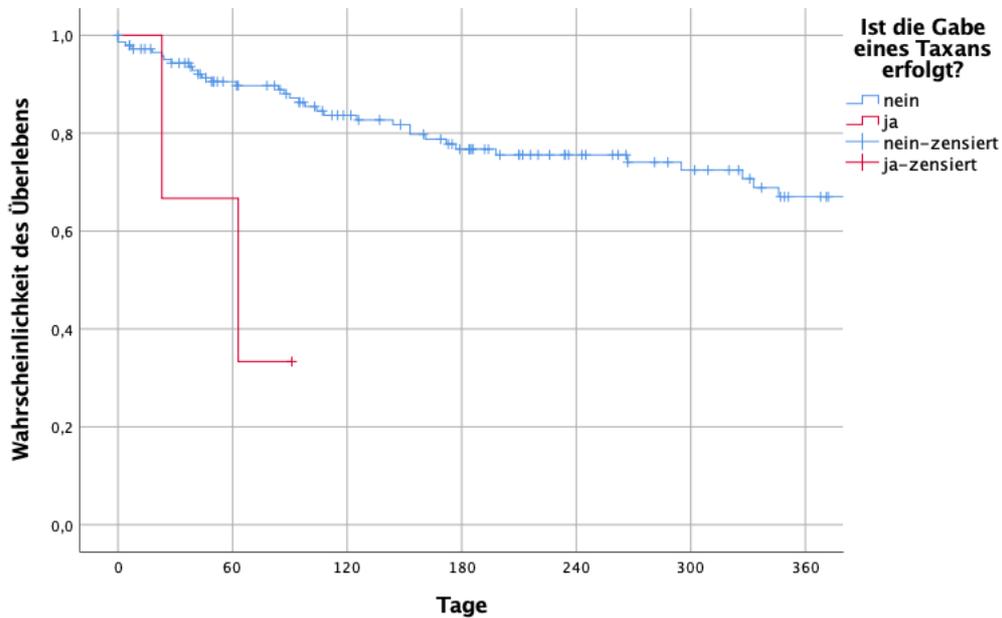


Abb. 5.2.2.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe eines Taxans als Primärtherapie bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,003$ )



### 5.2.3 Rezidivtumor, Progress des Primärtumors

Ob ein Rezidiv oder Progress entstanden ist, spielte ebenso wie die Anzahl der aufgetretenen Rezidive keine signifikante Rolle im Überleben (Tab. 5.2.3.1).

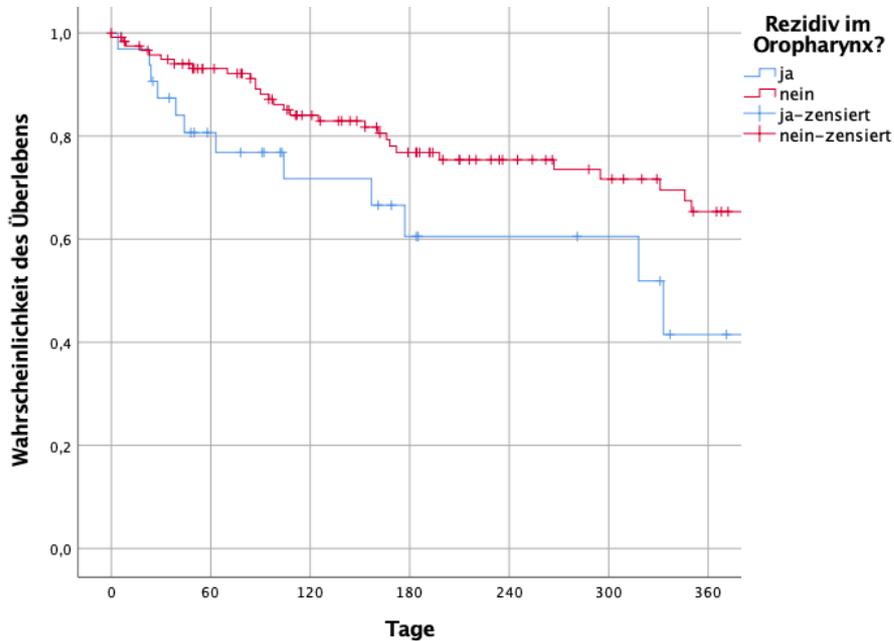
Tab. 5.2.3.1 Überlebensraten bezogen auf das Auftreten eines Rezidivs/Progresses und Anzahl der Rezidive

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Rezidiventstehung oder Progress			0,385
- Kein Rezidiv/ Progress	72,4	48,8	
- Rezidiv/ Progress	73,5	61,9	
Anzahl der Rezidive			0,375
- Kein Rezidiv (Progress oder primäre palliative Chemotherapie)	72,8	57,1	
- 1-4 Rezidive	74,1	61,4	

Hinsichtlich der Lokalisation des Rezidivtumors sank die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,008$ ) bei einem Auftreten im Oropharynx. Nach 12 Monaten lebten noch 41,5% der Betroffenen, während Patienten deren Rezidiv nicht im Oropharynx lokalisiert war, eine 12-

Monats-Überlebensrate von 65,3% aufwiesen (Abb. 5.2.3.1). Ob es sich um ein Lokal-, Regional- oder Fernrezidiv handelt, war nicht signifikant (Tab. 5.2.3.2).

Abb. 5.2.3.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Lokalisation des Rezidivs im Oropharynx ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,008$ )



Tab. 5.2.3.2 Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation des Rezidivtumors

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Lokalisation des Rezidivtumors			
- Oropharynx			0,008
o Nein	76,8	65,3	
o Ja	60,5	41,5	
- Hypopharynx			0,052
o Nein	71,1	56,4	
o Ja	92,3	92,3	
- Larynx			0,940
o Nein	73,8	60,5	
o Ja	72,9	72,9	
- Mundhöhle			0,538
o Nein	74,2	60,9	
o Ja	66,3	66,3	
Lokalisation des Rezidivs			0,422
- Pharynx	66,6	57,4	
- Larynx	72,9	72,9	
- Andere	77,8	62,3	

Lokalrezidiv			0,134
- Nein	81,2	63,6	
- Ja	68,2	58,7	
Regionalrezidiv			0,631
- Nein	74,8	64,4	
- Ja	69,4	48,5	
Fernrezidiv			0,153
- Nein	69,9	52,2	
- Ja	76,3	63,1	

In Hinblick auf den TNM Status, sowie die UICC Stadieneinteilung (Tab. 5.2.3.3), wurde das Gesamtüberleben durch die Tumorgröße (rT) beeinflusst. Die 12-Monats-Überlebensrate lag bei Patienten mit einer Tumorgröße von  $\leq T2$  bei 65,2%, die 6-Monats-Überlebensrate bei 80%. Personen mit einem größeren Tumor ( $\geq T3$ ), zeigten nach 6 Monaten ein Überleben von 69%, nach 12 Monaten waren nur noch knapp die Hälfte der Betroffenen am Leben (55,8%).

Tab. 5.2.3.3 Überlebensraten bezogen auf den TNM-Status und UICC-Kriterien des Rezidivs

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
rTNM (T) des Rezidivtumors			0,041
- T0/ T1/T2	80,0	65,2	
- T3/ T4	69,0	55,8	
rTNM (N) des Rezidivtumors			0,774
- N0	74,0	68,3	
- N1, N2, N3	76,6	53,0	
rTNM (M) des Rezidivtumors			0,192
- M0	69,7	50,3	
- M1	76,4	63,6	
rUICC des Rezidivtumors			0,812
- I/II/III	83,3	83,3	
- IV	75,7	57,6	

Von den Patienten, bei denen es zu Metastasen gekommen ist, zeigten solche die Gehirnmastasen aufwiesen, ein signifikant schlechteres Überleben ( $p=0,010$ ). Die 6- und 12-Monats-Überlebensrate betrug in einem solchen Fall 33,3%. In Tabelle 5.2.3.4 sind alle Lokalisationen mit den zugehörigen 6- und 12-Monats-Überlebensraten zusammen mit den Ergebnissen des Log-rank-Tests dargestellt.

Tab. 5.2.3.4 Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation von Metastasen des inkurablen Tumors (Progress) und Rezidivs

Parameter	6-Monats- Überlebensraten [%]	12-Monats- Überlebensrate [%]	p
Lokalisation von Fernmetastasen des inkurablen Tumors (Progress)/ Rezidiv			
- Lunge			0,088
○ Nein	68,9	34,4	
○ Ja	81,1	71,3	
- Leber			0,728
○ Nein	78,5	67,4	
○ Ja	68,6	34,3	
- Niere			0,558
○ Nein	77,5	65,0	
○ Ja	100	100	
- Knochen			0,796
○ Nein	78,1	65,3	
○ Ja	76,4	67,9	
- Gehirn			0,010
○ Nein	79,2	66,4	
○ Ja	33,3	33,3	
- Knochenmark			0,796
○ Nein	77,8	5,2	
○ Ja	100	100	
- Pleura			0,368
○ Nein	77,1	64,5	
○ Ja	100	100	
- Peritoneum			0,417
○ Nein	77,6	64,7	
○ Ja	100	100	
- Haut			0,125
○ Nein	80,7	67,3	
○ Ja	46,7	46,7	
- Andere Lokalisation			0,839
○ Nein	78,3	67,5	
○ Ja	76,6	57,4	
Lymphknotenmetastasen			0,412
- Nein	77,1	65,4	
- Ja	70,8	54,5	

Bezogen auf die Therapie des Rezidivtumors, zeigte sich kein signifikanter Einfluss in Bezug auf einen kurativen oder palliativen Ansatz. Im Vergleich zu den Patienten, die eine Chemo-

oder Immuntherapie erhalten haben, zeigten diejenigen ein signifikant besseres Überleben, bei denen 5-FU ( $p=0,023$ , Abb. 5.2.3.2) verwendet wurde. Stattdessen führte die Gabe eines Taxans zu einem bedeutsam schlechteren Überleben ( $p<0,0001$  Abb. 5.2.3.3). Nach 6 Monaten waren alle betreffenden Patienten, die ein Taxan als Rezidivtherapie verabreicht bekommen haben, tot. Bekamen sie ein anderes Chemo-/Immuntherapeutikum, lag die 6-Monats-Überlebensrate hingegen bei 67%. Die Gabe von Cetuximab oder Platin (Cis-/Carboplatin) zeigte keine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben (Tab. 5.2.3.5).

Tab. 5.2.3.5 Überlebensraten bezogen auf die Therapie des Rezidivs

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Kurative Rezidivtherapie erfolgt?			0,717
- Nein	76,6	63,0	
- Ja	68,4	57,0	
Rezidivtherapie			0,115
- Keine kurative	76,6	63,0	
- OP	82,7	64,3	
- OP + adjuvante Maßnahmen	44,7	44,7	
- Andere Therapien ohne OP	88,9	88,9	
Rezidivtherapie: 5-Fluoruracil			0,023
- Nein	32,4	32,4	
- Ja	100	100	
Rezidivtherapie: Platin			0,181
- Nein	40,0	40,0	
- Ja	66,5	66,5	
Rezidivtherapie: Taxan			<0,0001
- Nein	67,0	67,0	
- Ja	0,0	0,0	
Rezidivtherapie: Cetuximab			0,129
- Nein	67,9	67,9	
- Ja	42,9	42,9	

Abb. 5.2.3.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe von 5-Fluoruracil (5-FU) bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums in der Rezidivtherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,023$ )

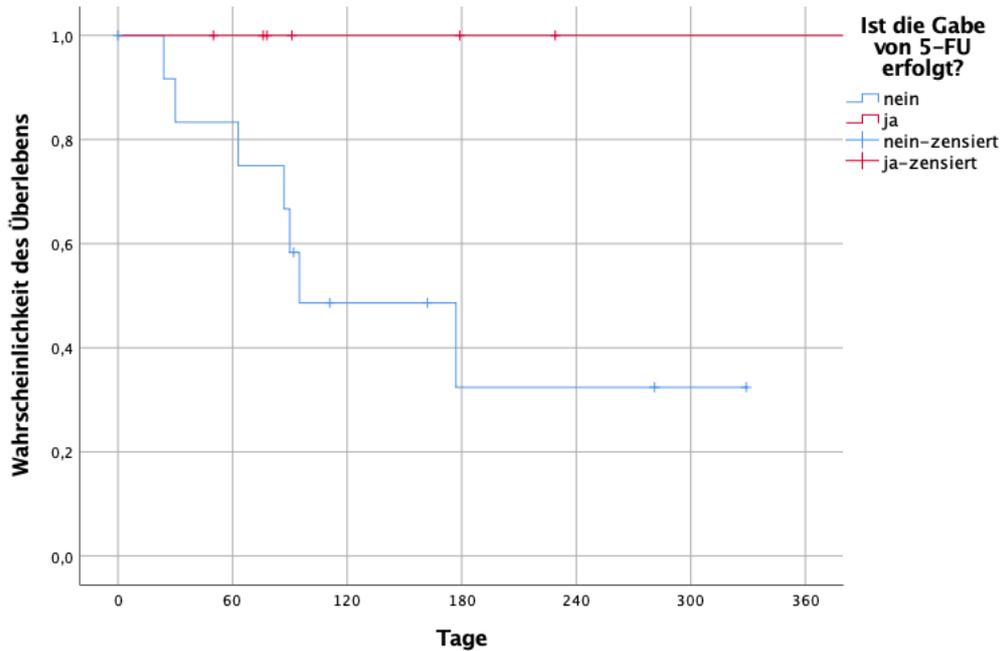
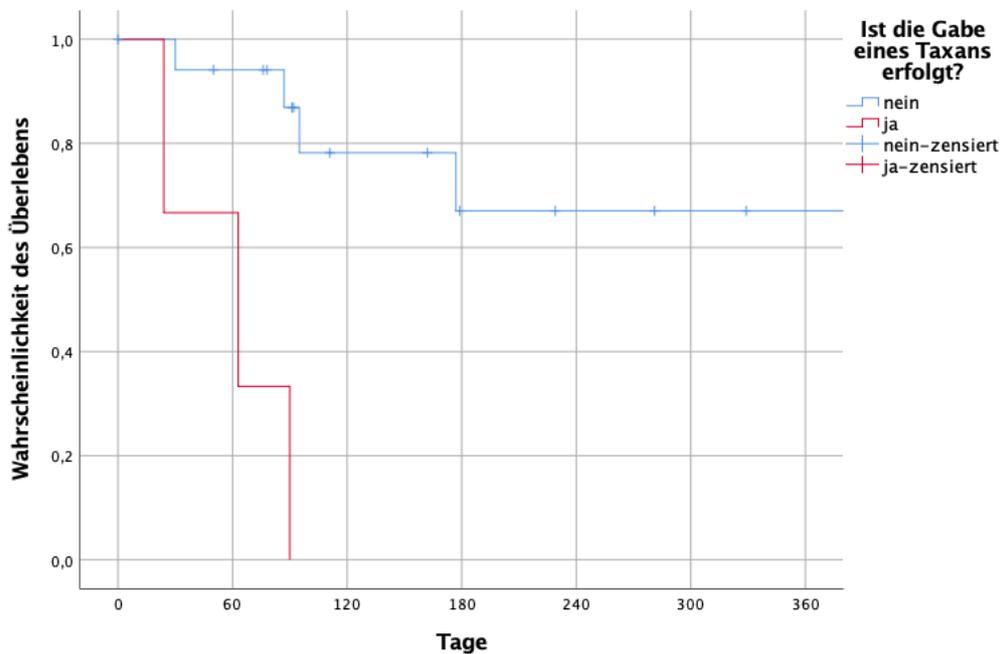


Abb. 5.2.3.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe eines Taxans bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums in der Rezidivtherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p<0,0001$ )



#### 5.2.4 Erste palliative Chemotherapie

Der Grund für die Entscheidung zur palliativen CT spielte auf das Gesamtüberleben keine signifikante Rolle, ebenso wie das Alter bei Beginn der palliativen CT (Tab. 5.2.4.1)

Tab. 5.2.4.1 Überlebensraten bezogen auf den Grund, der zur palliativen Chemotherapie geführt hat und Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Grund für die Entscheidung zur palliativen Chemotherapie			0,385
- Primärtumor = primäre palliative Chemotherapie	72,4	48,8	
- Rezidiv/ inkurabler Progress	73,5	61,9	
Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie			0,835
- < 59,5 Jahre	74,4	60,7	
- ≥ 59,5 Jahre	72,1	58,4	

Tab. 5.2.4.2 zeigt die bei der ersten palliativen CT verwendeten Mittel sowie deren 6- und 12-Monatsüberlebensraten einschließlich den Ergebnissen des Log-rank-Tests.

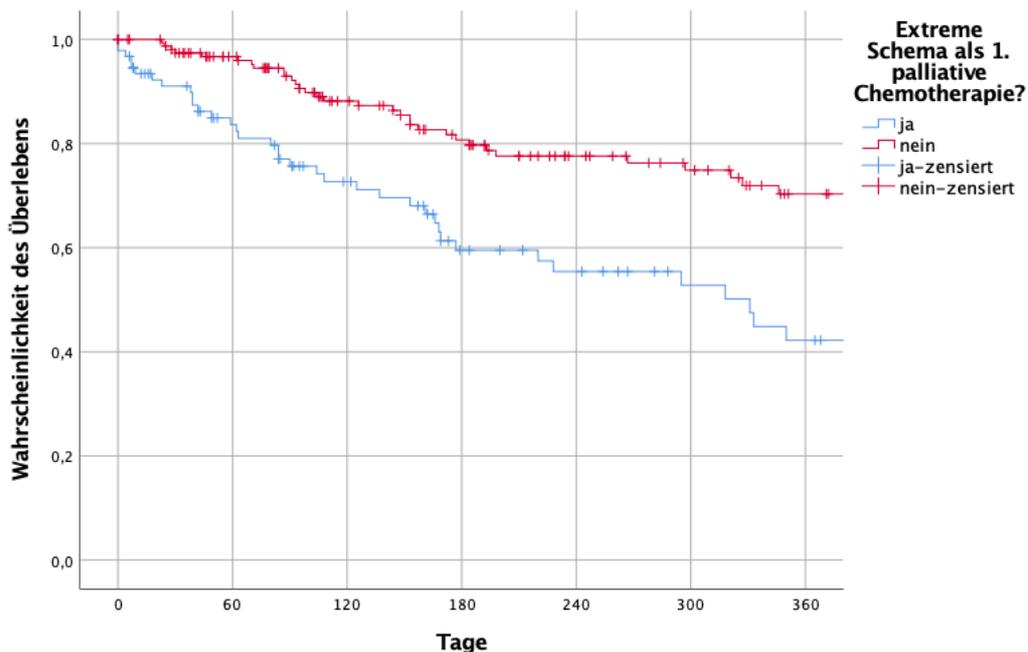
Das Gesamtüberleben wurde durch die Auswahl des Medikaments signifikant beeinflusst ( $p=0,004$ ). Die Verwendung einer Monotherapie verbesserte das Überleben ( $p=0,050$ ). Bei der Gabe des EXTREME-Schemas zeigt sich für Cetuximab, 5-FU und Cisplatin eine 6-Monats-Überlebensrate von 53,1%, nach 12 Monaten betrug sie noch 32,1%. Der Austausch von Cisplatin mit Carboplatin führte zu einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 70% nach 6 Monaten und 64,1% nach 12 Monaten. Abb. 5.2.4.1 zeigt die Überlebenskurve bei Anwendung des EXTREME-Protokolls, wobei die Prozedur das Überleben verringerte ( $p<0,0001$ ; Tab. 5.2.4.3.).

Tab. 5.2.4.2 Überlebensraten bezogen auf die Art der Therapie und die verwendeten Medikamente der 1. palliativen Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Monotherapie oder Kombinationstherapie			0,050
- Monotherapie	84,1	80,1	
- Kombinationstherapie	70,6	56,1	
Medikamente der 1. palliativen Chemotherapie			0,004
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil	53,1	32,1	
- Docetaxel, Cisplatin	100	0,0	
- Cetuximab, Docetaxel	83,1	83,1	
- Cetuximab	81,9	81,9	

- Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluoruracil	100	0,0	
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	70,0	64,1	
- Nivolumab	76,2	76,2	
- Carboplatin, 5-Fluoruracil	74,7	74,7	
- Carboplatin, Cetuximab	100	100	
- Cisplatin, Pemetrexed	100	0,0	
- Carboplatin, Paclitaxel, Cetuximab	57,0	57,0	
- Cisplatin	90,0	77,1	
- Carboplatin, Paclitaxel	100	60,0	
- Cisplatin, 5-Fluoruracil	74,5	74,5	
- Cisplatin, Etoposid	100	100	
- Carboplatin, 5-Fluoruracil, Paclitaxel	0,0	0,0	
- Cisplatin, Cetuximab	86,7	60,5	
- Cetuximab, Paclitaxel	0,0	0,0	

Abb. 5.2.4.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Verwendung des EXTREME-Protokolls als 1. palliative Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p < 0,0001$ )



Tab. 5.2.4.3 Überlebensraten bezogen auf die Anwendung des EXTREME-Protokolls (Cetuximab, 5-Fluoruracil, Platin) als 1. palliative Chemotherapie

Extreme-Schema (Cetuximab, Platin, 5-Fluoruracil)	6-Monats- Überlebensraten [%]	12-Monats- Überlebensrate [%]	p
- Nein	80,7	70,3	<0,0001
- Ja	59,5	42,2	

Patienten, bei denen mehr als zwei Zyklen der ersten palliativen CT durchgeführt wurden, wiesen ein signifikant besseres Überleben auf ( $p=0,005$ ). Nach 6 Monaten lebten noch 78,7% der Patienten, während bei einer Anwendung von  $\leq 2$  Zyklen das Überleben etwa 20% geringer war (57,2%; Tab. 5.2.4.4).

Tab. 5.2.4.4 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Zyklen der 1. palliativen Chemotherapie

Anzahl der durchgeführten Zyklen der 1. palliativen Chemotherapie	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- $\leq 2$ Zyklen	57,2	47,9	0,005
- $> 2$ Zyklen	78,7	62,8	

Vergleicht man die Patienten, bei denen es zum Abbruch der ersten palliativen CT gekommen ist, zeigt sich, dass diese ein signifikant besseres Überleben aufwiesen ( $p<0,0001$ ; Abb. 5.2.4.2). Entsprechend ergab sich ein bedeutender Einfluss auf das Überleben, wenn die Patienten einen Wechsel auf eine zweite palliative CT erhielten ( $p<0,0001$ ; Abb. 5.2.1.4.3). Ohne Wechsel lag die 6-Monats-Überlebensrate bei 59,5%, während sie mit einem CT-Wechsel bei 91,4% lag (Tab. 5.2.4.5).

Tab. 5.2.4.5 Überlebensraten bezogen auf den Abbruch der 1. palliativen Chemotherapie und einen Wechsel zur 2. palliativen Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Abbruch 1. palliative Chemotherapie			<0,0001
- Nein	55,9	49,0	
- Ja	80,9	65,8	
Chemotherapiewechsel auf 2. palliative Chemotherapie			<0,0001
- Nein	59,5	48,3	
- Ja	91,4	74,8	

Abb. 5.2.4.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf den Abbruch der 1. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p < 0,0001$ )

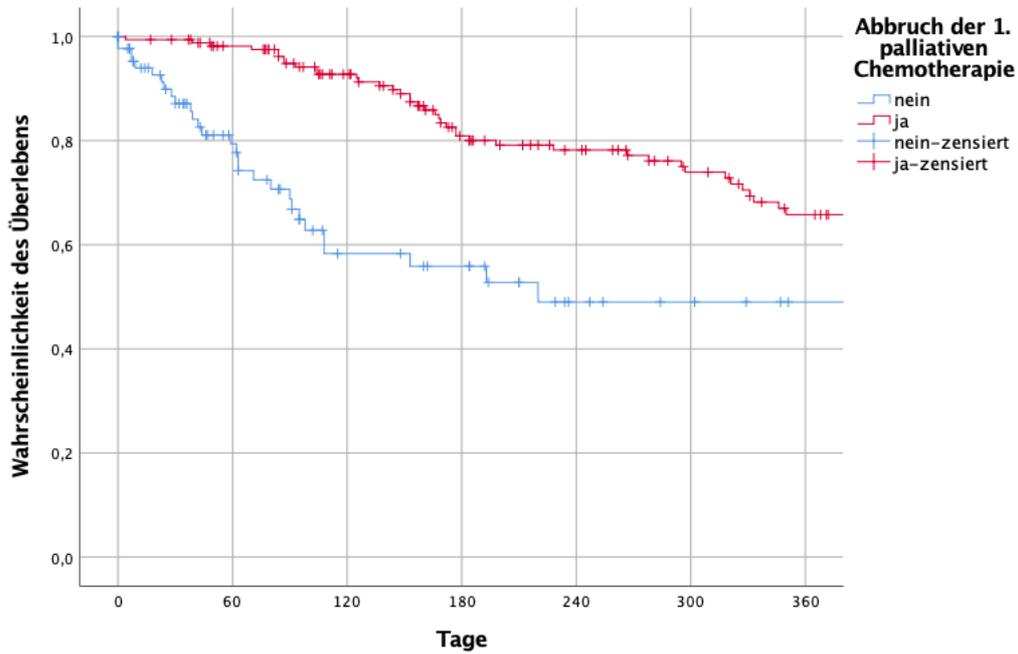
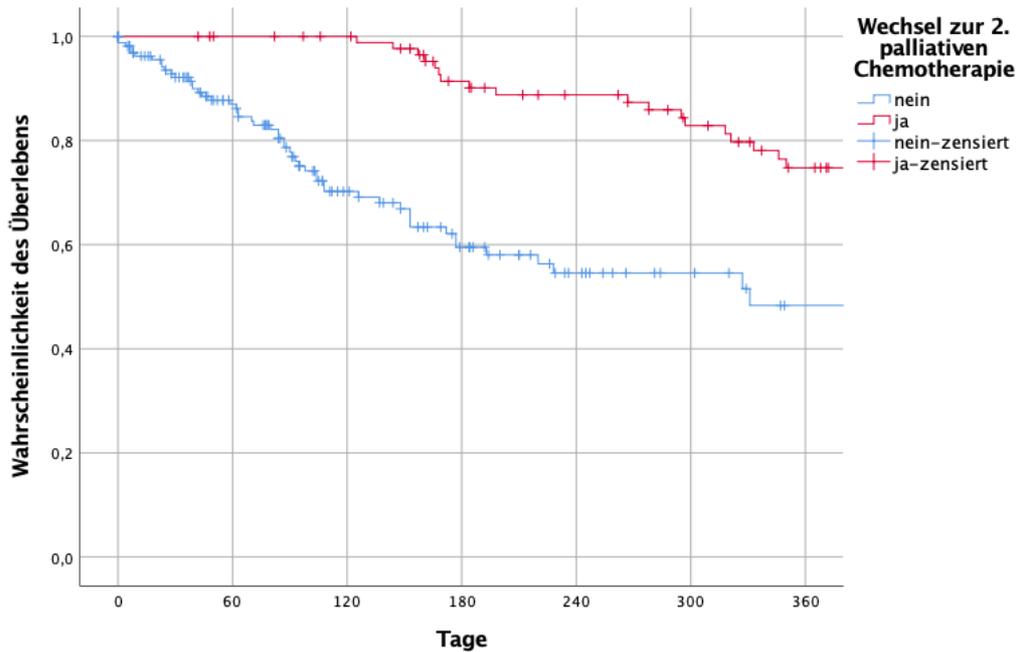


Abb. 5.2.4.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf den Wechsel zur 2. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p < 0,0001$ )



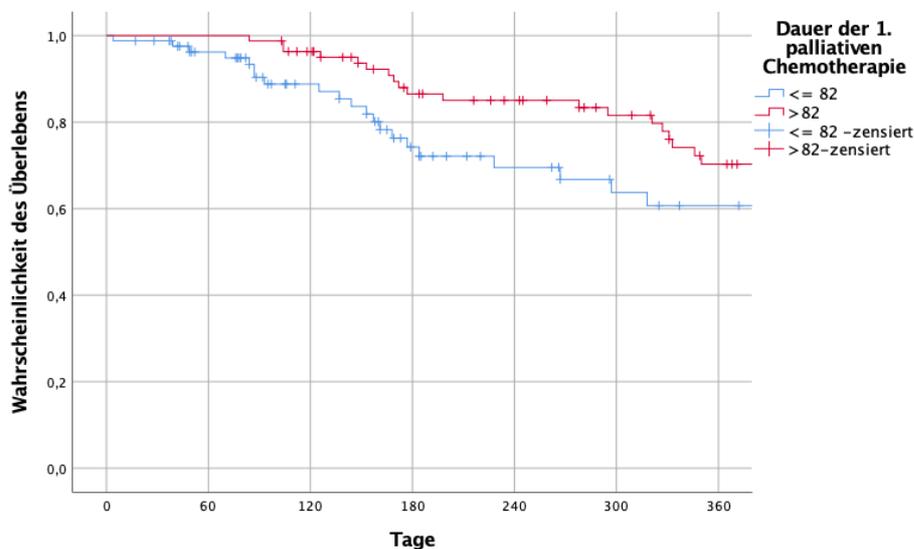
Die Response spielte keine entscheidende Rolle auf das Gesamtüberleben ( $p=0,135$ ). Eine zusätzlich zur palliativen CT durchgeführte palliative Bestrahlung oder Operation nahm keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, ebenso wie ein nachfolgendes BSC (Tab. 5.2.4.6)

Tab. 5.2.4.6 Überlebensraten bezogen auf Response, palliative Bestrahlung, palliative Operation, best supportive care (Operation =OP)

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Response auf 1. palliative Chemotherapie (letztes Staging)			0,135
- Partial Response/ Stable Disease	78,1	65,1	
- Progressive Disease	84,1	64,8	
- Keine Angabe	67,8	58,1	
Palliative Bestrahlung			0,165
- Nein	72,5	58,4	
- Ja	84,8	70,8	
OP nach 1. palliativen Chemotherapie			0,260
- Nein	74,6	61,2	
- Ja	81,9	60,6	
Best supportive care			0,972
- Nein	77,3	62,3	
- Ja	67,9	57,3	

Ein signifikant höheres Überleben zeigten die Patienten, bei denen die erste palliative CT über 82 Tage andauerte. Ihre 6-Monats-Überlebensrate belief sich auf 86,5%, sowie einer 12-Monats-Überlebensrate von 70,3%. Bei einer Therapiedauer von  $\leq 82$  Tagen überlebten nach 6 Monaten 74,2% der Patienten, während die 12-Monats-Überlebensrate mit 60,7% etwa 10% geringer war (Tab. 5.2.4.7; Abb. 5.2.4.4).

Abb. 5.2.4.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Dauer der 1. palliativen Chemotherapie in Tagen ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie ( $p=0,039$ )



Tab. 5.2.4.7 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 1. palliativen Chemotherapie

Dauer der 1. palliativen Chemotherapie	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- ≤ 82 Tagen	74,2	60,7	0,039
- > 82 Tagen	86,5	70,3	

### 5.2.5 Zweite palliative Chemotherapie

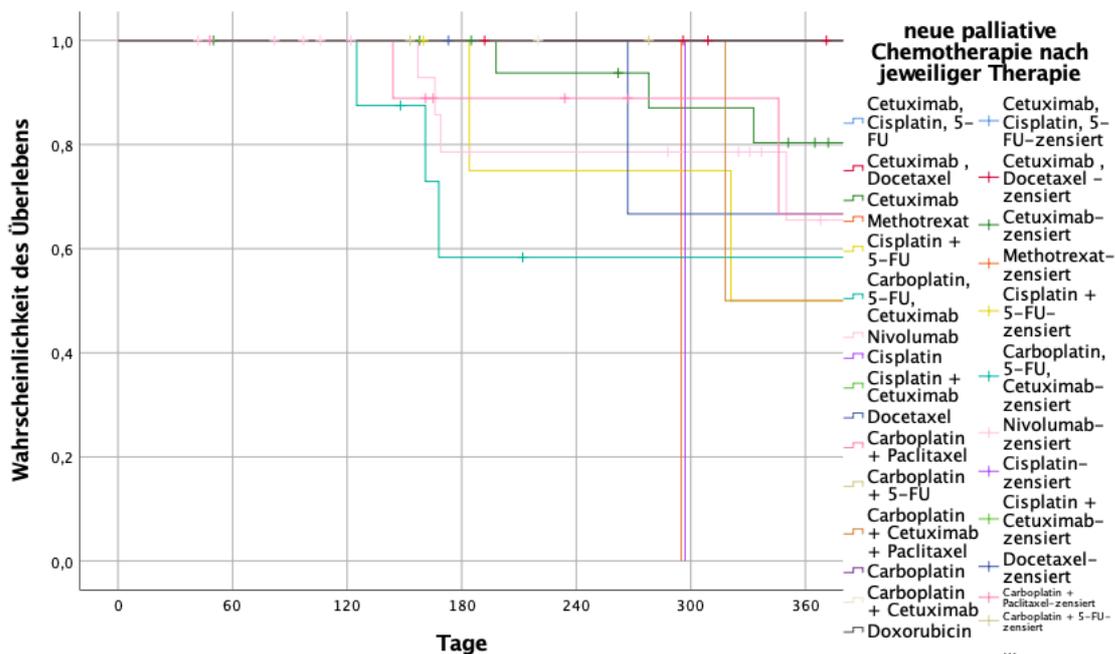
Tab. 5.2.5.1 zeigt die verwendeten Medikamente der zweiten palliativen CT mit dessen Einfluss auf das Überleben. Die Wahl der Medikamente hatte Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,009$ ). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 5.2.5.1 dargestellt. Der Vergleich zwischen der Verwendung von Cetuximab, Nivolumab und einem Taxan ergab keine ausschlaggebenden Unterschiede.

Tab. 5.2.5.1 Überlebensraten bezogen auf die Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie			0,009
- Cetuximab, Docetaxel	100	100	
- Cetuximab	100	80,4	
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	87,5	58,3	
- Nivolumab	78,6	65,5	
- Carboplatin, 5-Fluoruracil	100	100	
- Carboplatin, Paclitaxel, Cetuximab	100	50	
- Cisplatin	100	0,0	
- Carboplatin, Paclitaxel	88,9	66,7	
- Cisplatin, 5-Fluoruracil	100	50,0	
- Cisplatin, Cetuximab	100	100	
- Docetaxel	100	66,7	
- Methotrexat	100	0,0	
- Carboplatin	100	100	
Cetuximab in 2. palliativer Chemotherapie enthalten?			0,812
- Nein	90,4	69,0	
- Ja	92,2	79,7	

Nivolumab in 2. palliativer Chemotherapie enthalten?			0,835
- Nein	94,1	75,7	
- Ja	78,6	65,5	
Taxan in 2. palliativer Chemotherapie enthalten?			0,366
- Nein	89,6	73,5	
- Ja	95,7	76,2	

Abb. 5.2.5.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die verwendeten Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,009)



Die Anzahl der durchgeführten Zyklen zeigte sich im Vergleich zur ersten palliativen CT als nicht signifikant (p=0,186), ebenso wie ein Abbruch (p=0,764) oder ein Wechsel zur dritten palliativen CT (p=0,864; Tab. 5.2.5.2)

Tab. 5.2.5.2 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Zyklen der 2. palliativen Chemotherapie, den Abbruch und den Wechsel zur 3. palliativen Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Anzahl der durchgeführten Zyklen			0,186
- ≤ 4 Zyklen	76,2	56,7	
- > 4 Zyklen	100	79,4	

Abbruch der 2. palliativen Chemotherapie			0,764
- Nein	86,0	72,6	
- Ja	94,3	76,7	
Chemotherapiewechsel auf 3. palliative Chemotherapie			0,421
- Nein	91,3	62,3	
- Ja	91,6	88,3	

Nicht signifikant wirkte sich die Response der zweiten palliativen CT auf das Gesamtüberleben aus ( $p=0,342$ ). Ein Vergleich des Erhalts einer zusätzlichen palliativen Bestrahlung, einer palliativen Operation oder eines BSC ergab keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Tab. 5.2.5.3).

Tab. 5.2.5.3 Überlebensraten bezogen auf Response, palliative Bestrahlung, palliative Operation (OP), best supportive care

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Response auf 2. palliative Chemotherapie (letztes Staging)			0,342
- Partial Response/ Stable Disease	64,3	48,2	
- Progressive Disease	96,4	78,9	
- Keine Angabe	93,4	77,7	
Palliative Bestrahlung			0,895
- Nein	91,3	77,1	
- Ja	91,7	64,2	
OP nach 2. palliativer Chemotherapie			0,864
- Nein	90,7	72,6	
- Ja	100	100	
Best supportive care			0,924
- Nein	91,7	79,7	
- Ja	100	64,6	

Betrachtet man die Dauer der zweiten palliativen CT aufgeteilt über den Median-Wert, ergab sich keine signifikante Verbesserung auf das Überleben bei länger andauernder Therapie. Die 6-Monats-Überlebensrate bei einer Therapiedauer von  $\leq 98$  Tagen lag bei 88,3%, die 12-Monats-Überlebensrate bei 65,7%. Etwas besser zeigte sich das Überleben für 6 und 12 Monate bei einer Dauer von  $> 98$  Tagen mit 100% bzw. 85% (Tab. 5.2.5.4).

Tab. 5.2.5.4 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 2. palliativen Chemotherapie

Dauer der 2. palliativen Chemotherapie	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- ≤98 Tage	88,3	65,7	0,075
- >98 Tage	100	85,0	

### 5.2.6 Dritte palliative Chemotherapie

Das Gesamtüberleben wurde durch die Wahl des Mittels der dritten palliativen CT signifikant beeinflusst ( $p < 0,0001$ ). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten sind in Tab. 5.2.6.1 aufgeführt.

Tab. 5.2.6.1 Überlebensraten bezogen auf die bei der 3. palliativen Chemotherapie verwendeten Medikamente

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Medikamente der 3. palliativen Chemotherapie			<0,0001
- Cetuximab	100	100	
- Cetuximab, 5-Fluoruracil, Carboplatin	100	100	
- Nivolumab	100	100	
- Cisplatin	100	100	
- Docetaxel	100	100	
- Carboplatin, Paclitaxel	100	100	
- Methotrexat	50,0	0,0	
- Durvalumab, AZD9150	0,0	0,0	
- Carboplatin, Docetaxel	100	100	
- Cetuximab, Cisplatin, 5-Fluoruracil, Docetaxel	100	100	
- Vinorelbin	100	100	
- Temsirolimus	0,0	0,0	
Nivolumab in 3. palliativen Chemotherapie enthalten			
- Nein	88,5	84,6	
- Ja	100	100	

Die Anzahl der durchgeführten Zyklen ergab kein Unterschied. Die 6-Monats-Überlebensrate betrug sowohl für eine Anzahl von  $\leq 3,5$  Zyklen als auch für  $> 3,5$  Zyklen 90% (Tab. 5.2.6.2).

Tab. 5.2.6.2 Überlebensraten der durchgeführten Zyklen der 3. palliativen Chemotherapie

Anzahl der durchgeführten Zyklen der 3. palliativen Chemotherapie	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- ≤ 3,5	90,0	77,1	0,766
- > 3,5	90,0	90,0	

Ein Abbruch der dritten palliativen CT führte zu keiner signifikanten Einflussnahme auf die Überlebensrate (p=0,921). Auch die 6- und 12-Monats-Überlebensraten für einen Wechsel auf eine vierte palliative CT ergab ähnliche Werte (Tab. 5.2.6.3).

Tab. 5.2.6.3 Überlebensraten bezogen auf den Abbruch der 3. palliativen Chemotherapie und Wechsel auf 4. palliative Chemotherapie

Parameter	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
Abbruch 3. palliative Chemotherapie			0,921
- Nein	94,7	94,7	
- Ja	88,2	81,9	
Wechsel auf 4. palliative Chemotherapie			0,815
- Nein	90,2	90,2	
- Ja	93,3	86,2	

Vergleicht man die Response auf die dritte palliative CT, zeigte sich für ein progressive disease eine 12-Monats-Überlebensrate von 82,5%, während die Personen, bei denen keine Angabe vorgenommen wurde, eine entsprechende Überlebensrate von 91,1% aufwiesen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nicht beeinflusst (p=0,419; Tab. 5.2.6.4)

Tab. 5.2.6.4 Überlebensraten bezogen auf die Response auf die 3. palliative Chemotherapie

Response auf 3. palliative Chemotherapie (letztes Staging)	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- Progressive Disease	91,7	82,5	0,419
- Keine Angabe	91,1	91,1	

Der Medianwert der Dauer der dritten palliativen CT belief sich auf 122 Tage. Eine Einflussnahme auf das Überleben bei einer Dauer von über oder unter diesem Wert konnte nicht ausgemacht werden (Tab. 5.2.6.5).

Tab. 5.2.6.5 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 3. palliativen Chemotherapie

Dauer der 3. palliativen Chemotherapie	6-Monats-Überlebensraten [%]	12-Monats-Überlebensrate [%]	p
- ≤ 122 Tage	88,9	66,7	0,488
- > 122 Tage	100	100	

### 5.2.7 Palliative Chemotherapie-Übersicht

Tab. 5.2.7.1. zeigt die Anzahl der palliativen CT, die ein Patient insgesamt erhalten hat, mit dessen Einfluss auf das Überleben. Patienten, die lediglich eine palliative CT erhalten haben, überlebten im Vergleich schlechter. Die 6-Monats-Überlebensrate belief sich auf 59,5%. Nach 12 Monaten sank sie auf 48,3% ab. Erhielt ein Patient hingegen insgesamt drei palliative CT, betrug die Überlebensrate für die angegebenen Zeiträume jeweils 90,2%. Alle drei Patienten, die eine fünfte palliative CT erhalten haben, waren nach 12 Monaten noch am Leben.

Tab. 5.2.7.1 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der palliativen Chemotherapien, die ein Patient insgesamt erhalten hat

Anzahl der verschiedenen palliativen Therapie-Schemata, welche die Patient insgesamt erhalten hatten	6-Monats-Überlebenszeit	12-Monats-Überlebenszeit	p
- 1	59,5	48,3	0,002
- 2	91,3	62,3	
- 3	90,2	90,2	
- 4	91,7	82,5	
- 5	100	100	

## 5.3 Inzidenzen

### 5.3.1 Insgesamt

Die Anzahl der neu aufgetretenen palliativen CT pro Jahr pro 100000 Einwohner in Thüringen ist in Tab. 3.2.1.1 dargestellt.

Tab. 5.3.1.1 Inzidenz pro 100000 Einwohner in den Jahren 2015-2018

	2015	2016	2017	2018
Inzidenz	3,7	2,8	2,4	1,9

### 5.3.2 Geschlechtsbezogen

In der geschlechtsbezogenen Inzidenz zeigt sich bei den Männern eine Halbierung der Inzidenz von 6,6 pro 100000 Einwohner auf 3,2 pro 100000 Einwohner. Bei den Frauen schwanken die Werte: Bis 2017 zeigte sich ein Rückgang von 0,8 pro 100000 Einwohner auf 0,3 pro 100000 Einwohner. 2018 stieg die Inzidenz wieder auf 0,7 pro 100000 Einwohner (Tab. 5.3.2.1).

*Tab. 5.3.2.1 Geschlechtsbezogene Inzidenz pro 100000 Einwohner in den Jahren 2015-2018*

	2015	2016	2017	2018
männlich	6,6	5,0	4,5	3,2
weiblich	0,8	0,6	0,3	0,7

## 6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit macht die aktuellen Probleme der Durchführung einer palliativen Chemotherapie oder einer Immuntherapie bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor deutlich. Es stehen eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, doch es mangelt an einer Leitlinie, die eine Struktur in die Erstlinien- und Folgetherapien bringt.

Eingeschlossen werden konnten 283 Patienten, die im Zeitraum von 2015-2019 in Jena, Gera, Erfurt, Suhl und Nordhausen behandelt wurden. Vorherrschend waren mit 89% männliche Patienten sowie eine Lokalisation im Bereich des Oropharynx (41%). Therapiert wurde primär kurativ mehrheitlich mittels definitiver RCT oder einer Kombination aus Operation und postoperativer RCT. Der überwiegende Teil entwickelte im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv (62%) oder Fernmetastasen (51%), die in den meisten Fällen sofort zu einer palliativen CT führte. Die erste palliative CT wurde am häufigsten (73,5%) mittels Kombinationstherapie ausgeführt. Im Nachhinein zeigt die vorliegende Analyse, dass dies mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden war. Das EXTREME-Schema war die Einzeltherapie, die am häufigsten angewendet wurde (93 Patienten: 56 Personen mit einer Kombination mit Cisplatin, 37 Patienten mit Carboplatin). Es gab 21 weitere Therapieoptionen, wobei diese eine geringere Personenzahl umfassten (1-28 Personen). Insgesamt wurde das EXTREME-Schema bei einem Drittel der Patienten angewendet. In der EXTREME-Studie nach Vermorken et al. hatten die Patienten eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten (Vermorken et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine mediane Überlebenszeit von knapp 11 Monaten, also etwas besser als in der Zulassungsstudie, obwohl die Patienten in Thüringen eine wesentliche inhomogenere, eben nicht-selektierte Gruppe darstellte. Die mediane Überlebenszeit des EXTREME-Arms war signifikant schlechter als das mediane OS, das mit anderen Therapieformen in der Summe beobachtet wurde (medianes OS: 31 Monate). Ein Therapieabbruch erfolgte zumeist wegen eines Tumorprogresses unter Therapie bzw. ein fehlendes weiteres Anschlagen auf die Therapie, einem schlechten Allgemeinzustand oder die Therapie wurde aufgrund des Todes des Patienten beendet. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt eine zweite palliative CT, wobei eine Monotherapie mit Cetuximab oder Nivolumab dominierte. Nivolumab war auch in der dritten und vierten palliativen CT am häufigsten vertreten, wobei nur noch ein Bruchteil (37 bzw. 15 Patienten) der ursprünglichen 283 Patienten eine solche Therapie erhalten haben. Es zeigte sich zwar ein klarer Trend in der Verwendung von Nivolumab als Folgetherapie, ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu einer Zweitlinientherapie mit anderen Medikamenten konnte damit jedoch nicht beobachtet werden.

In der Studie von Ferris et al. kam Nivolumab auf eine 1-Jahres-Überlebensrate von 36% mit einem medianen OS von 7,5 Monaten (Ferris et al. 2016). In der vorliegenden Analyse wurde eine 12-Monats-Überlebensrate von 65,5% als Zweitlinientherapie erreicht. Die mediane Überlebenszeit konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl, die das Outcome (Tod) erreicht haben, nicht bestimmt werden. Eine fünfte palliative CT wurde bei drei Personen durchgeführt. Insgesamt betrug die 6-Monats-Überlebensrate nach Beginn der primären palliativen CT für alle Patienten 73,3%, während die 12 Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit nur noch bei 59,6% lag.

## 6.1 Methodendiskussion

Das Bundesland Thüringen erfasst durch die fünf Tumorzentren Jena, Gera, Erfurt, Suhl und Nordhausen seit 1993 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, was zu einer fast vollständigen Erfassung dieser Patienten führt (Scheufele et al. 2018). Dies erlaubt eine aussagekräftige, populationsbezogene Untersuchung der Bevölkerung in Thüringen. Limitiert wurde dieser Aspekt durch die Anzahl der Patienten, die zwar im Bundesland Thüringen leben, aber nicht in diesem behandelt wurden. Wie groß der entsprechende Anteil war, wurde jedoch nicht ermittelt. Die Dateneinsicht der Patienten aus der Klinik in Bad Salzungen, die bei einem externen niedergelassenen Onkologen behandelt wurden, war nicht möglich. Dadurch nahm die Zahl der untersuchten Personen weiter ab, sodass die Inzidenz möglicherweise insgesamt höher liegt als hier erfasst. Um wissenschaftlich aussagekräftig zu sein, müssen mindestens 90% der Tumoren im Erfassungsgebiet registriert werden. Für Kopf-Hals-Tumoren lag die Zahl im Jahr 2014/15 genau bei 90% (Scheufele et al. 2018). Die vorliegende Arbeit ist eine der wenigen Studien, in der entsprechende populationsbezogene Analysen vorgenommen worden sind. Es existiert eine niederländische Studie, die im Zeitraum von 2006-2013 entstand (Linden et al. 2016) sowie eine retrospektive globale Studie, die Ergebnisse aus Europa, Asien-Pazifik und Latein-/Nordamerika mit einschließt (Grünwald et al. 2020). Laban et al. führten eine Befragung in deutschsprachigen Ländern über die Art der palliativen CT durch, wobei Überlebensanalysen und Charakteristika zu Tumor und Patient fehlen (Laban et al. 2016). Nadler et al. untersuchten die Erst- und Zweitlinie bei rezidivierenden und metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren im Zeitraum von 01.09.2011 bis 31.12.2014 in den United States (Nadler et al. 2019). Mit dieser Arbeit konnte so die tatsächliche Situation der Anwendung einer palliativen CT bei Kopf-Hals-Tumoren in Thüringen dargestellt werden. Betrachtet wurde dabei die Einflussnahme von einzelnen Patienten- und Tumorcharakteristika auf das Gesamtüberleben nach Beginn der primären palliativen Chemotherapie.

Ein Nachteil der Arbeit ist der Aspekt, dass die Datenerhebung retrospektiv erfolgte. Dadurch kam es zu einer uneinheitlichen und unvollständigen Angabe bzgl. des Alkohol- und Nikotinstatus. Nicht immer konnte ein (ehemaliger) Konsum ausgeschlossen werden. Ebenso fehlen Daten zur Angabe des HPV-Status, sodass dieser nicht mit in die Untersuchung einfließen konnte. Der HPV-Status wird aktuell als Ursache für das Auftreten von Oropharynxkarzinomen diskutiert. Zudem wird damit einhergehend eine Änderung des Patientenkollektivs hinsichtlich Alter und Komorbiditäten (Rauchen, Alkohol) beobachtet (Chaturvedi et al. 2011). In der palliativen CT ist die Rolle des HPV-Status unbekannt. Hanna G. et al. wiesen für PD-1/PD-L1-Inhibitoren ein verbessertes OS bei HPV-positiven Patienten im Vergleich zu HPV-negativen Patienten (11 Monate versus 7 Monate) nach (Hanna et al. 2018). Ferris et al. zeigten sowohl für HPV-positive als auch HPV-negative Tumoren ein verbessertes OS bei der Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum Standardarm mit Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel (HPV-positiv: Nivolumab = 9,1 Monate, Standardarm = 4,4 Monate; HPV-negativ: Nivolumab = 7,7 Monate, Standardarm = 6,5 Monate) (Ferris et al. 2018). Andere Studien (Fayette et al. 2016, Soulières et al. 2017) konnten keinen Vorteil bei HPV-positiven Tumoren ausmachen. Somit ist unklar ob ein Zusammenhang zwischen HPV-Status und einem verbesserten OS in der palliativen CT existiert.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten nicht immer nur in den angegebenen Krankenhäusern behandelt, sondern erhielten eine Behandlung im ambulanten Bereich. Dies führte dazu, dass in 10% der Fälle einige Daten fehlen (nicht berücksichtigt wurden Angaben zur Progression, Datum der palliativen Operation und Datum des inkurablen Rezidivs). Bei 29 Patienten fehlt das Datum des Beginns der primären palliativen CT, wodurch die Patienten nicht mit in die Überlebensanalysen einfließen konnten. In vier Fällen fehlt das Datum der Erstdiagnose. Fehlende Angaben betreffen vor allem den TNM-Status (Primärtumor: 46%, Rezidiv: 48%), UICC-Stadium (Primärtumor: 47%; Rezidiv: 77%), Grading des Rezidivs (88%), die Response (67%) und Zyklenanzahl (32%).

Als weiterer Aspekt ist die Art der erhobenen Response auf die jeweiligen palliativen CT zu nennen. Erhoben wurde nur die Response, die beim letzten durchgeführten Staging angegeben wurde. Somit lässt sich nicht nachvollziehen, wie bei den einzelnen Therapieverfahren die best response war. Wünschenswert wären auch Angaben zur Toxizität der einzelnen Medikamente der palliativen CT. Sie fehlen in der vorliegenden Arbeit. Dies ist auch im Hinblick auf die Lebensqualität von Interesse, die hier nicht mit untersucht wurde.

Zusätzlich fehlen Informationen zur letzten durchgeführten Operation, RT, CT bzw. Immuntherapie um die Einschluss- und Ausschlusskriterien von Studien mit der vorliegenden

Arbeit vergleichen zu können. Da in manchen Fällen auch nur der Monat und nicht der genaue Tag für Zeitangaben (Erstdiagnose, Beginn, Abbruch, Wechsel) bestimmt werden konnte, sind Angaben zur Dauer nur Näherungswerte, da in solchen Fällen das Datum auf den ersten des Monats gesetzt wurde. Zusätzlich limitiert wird die Aussagekraft durch die mediane Überlebenszeit von Beginn der primären palliativen CT bis zum letzten Follow-up/ Tod von 163,5 Tagen (5,4 Monate). Über die mediane Überlebenszeit ist die Datenlage weniger valide, betrachtet wurden allerdings die Zeiträume nach sechs und zwölf Monaten.

## 6.2 Ergebnisdiskussion

### 6.2.1 Populationsbezogene Untersuchungen zur palliativen Therapie

Bislang liegen in den meisten Fällen nur vergleichende Studien von zwei oder mehreren unterschiedlichen Wirkstoffen zur palliativen CT oder Immuntherapie vor. Dabei handelt es sich um krankenhausbezogene Daten aus einzelnen Zentren (Ledebøer et al. 2011, Bahl et al. 2020, Enokida et al. 2018, Chen et al. 2013) oder aus mehreren verschiedenen Zentren, zumeist im Rahmen von Multicenter-Studien (Vermorken et al. 2008, Cohen et al. 2019, Burtness et al. 2019, Vermorken et al. 2013b, Soulières et al. 2017, Machiels et al. 2011, Machiels et al. 2015a, Vermorken et al. 2007). Populationsbezogene Studien sind selten: Linden et al. untersuchten die Behandlung und Kosten der palliativen CT in den Niederlanden und schloss dabei sechs von acht Kopf-Hals-Behandlungs-Zentren ein (Linden et al. 2016). Grünwald et al. untersuchten 733 Patienten, die eine primäre palliative CT in 71 Zentren in neun Ländern (Deutschland, Spanien, Italien, Vereinigtes Königreich, Süd-Korea, Taiwan, Australien, Kanada und Brasilien) erhalten haben (Grünwald et al. 2020). Nadler et al. untersuchten 325 Patienten aus den USA (Nadler et al. 2019). Unsere Studie umfasst fünf von sechs Kliniken in Thüringen und ist damit die einzige bekannte populationsbezogene Studie in Deutschland. Der Vergleich mit der Literatur beruht dementsprechend in der Regel auf krankenhausbezogenen Daten.

### 6.2.2 Patientencharakteristika

Von den 283 Patienten waren 253 männlich und 30 weiblich, womit sich eine Geschlechtsverteilung von 8,4:1 ergibt. Männer erkrankten im Durchschnitt zwei Jahre später, mit 59 Jahren. Bei Frauen lag das mittlere Alter bei 57 Jahren. Zum Zeitpunkt der primären palliativen Chemotherapie lag der Medianwert bei 59,5 Jahren.

In einer indischen Studie, welche die Erwartungen von Patienten bzgl. einer palliativen CT untersuchte, ergab sich eine Geschlechtsverteilung von 7,8:1 mit 62 Männer und acht Frauen

(Patil et al. 2016). Eine deutsche multizentrische Studie stellte in ihrem Vergleich eine Verteilung von 5,2:1 fest (Klinghammer et al. 2019). Bei Bahl et al. lag das Verhältnis Männer zu Frauen bei 3,4:1 (Bahl et al. 2020). Linden et al. schlossen 92 Männer und 33 Frauen (2,8:1) ein (Linden et al. 2016). Insgesamt erscheint in der vorliegenden Arbeit ein größerer Männeranteil vorzuliegen als in der vergleichenden Literatur.

Raj. et al. schlossen in ihre Studie 50 Patienten ein, wobei das mediane Alter bei 62 Jahren lag (Raj et al. 2013). Ein ähnliches medianes Alter bei Beginn der primären palliativen Chemotherapie wurde mit 61 Jahren bei Guntinas et al. erreicht (Guntinas-Lichius et al. 2009). Bei Klinghammer et al. betrug das mediane Alter 59,7 Jahren (Klinghammer et al. 2019). Grünwald et al. kamen auf ein medianes Alter von 60 Jahren (Grünwald et al. 2020). Etwas jünger waren die Patienten bei Chen et al. mit einem medianen Alter von 56 bzw. 54 Jahren (Chen et al. 2013). Im Schnitt entspricht das in dieser Arbeit untersuchte Alter, bei Beginn der primären palliativen CT, der Literatur.

### 6.2.3 Tumorcharakteristika

Die meisten Tumoren fanden sich bei uns im Bereich des Oropharynx (41,0%). Hypopharynx (21,12%), Larynx (10,6%) und Mundhöhle (10,2%) folgten mit deutlicher Abnahme. Klinghammer et al. bestätigen die Mehrzahl an Oropharynxkarzinomen mit 28,9%, gefolgt von Tumoren im Hypopharynx (20,6%), Mundhöhle (20%) und Larynx (18,9%) (Klinghammer et al. 2019). 33% Oropharynxkarzinome, 26% Larynx Tumoren und 22% Mundhöhlentumoren zeigten sich bei Argiris et al. (Argiris et al. 2013). Auch in der KEYNOTE-048-Studie zeigten sich Oropharynxkarzinome in allen Vergleichsgruppen (Pembrolizumab-Mono, Cetuximab plus CT, Pembrolizumab plus CT) an erster Stelle (38%, 38% bzw. 40%). Es folgt Mundhöhle, Larynx und Hypopharynx (Burtness et al. 2019). Eine niederländische populationsbezogene Studie ergab 30% Oropharynxkarzinome, 27% Mundhöhlentumoren, 17% Hypopharynx Tumoren und 14% Larynxkarzinome (Linden et al. 2016). Insgesamt zeigt sich in den überwiegenden Studien ein Trend zu Oropharynxkarzinomen, was mit der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Der Zusammenhang zwischen HPV-Status und Oropharynxkarzinomen wurde bereits dargelegt. Studien, die das Ansprechen einer palliativer CT nach HPV-Status stratifizieren, gibt es nur wenige. Vermorken et al. verglichen die Anwendung von Cisplatin und 5-FU mit oder ohne Panitumumab, welcher zu den EGFR-Antikörpern zählt. In ihrer Kontrollgruppe zeigten HPV-positive Patienten ein besseres, jedoch nicht signifikantes medianes OS als die Patienten der Kontrollgruppe mit einem negativen HPV-Status (12,6 versus 8,6 Monate). Panitumumab zeigte im HPV-negativen Patientenkollektiv ein besseres OS

mit 11,7 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe, während in der HPV-positiven Gruppe gegenteiliges beobachtet wurde: Das OS betrug 11 Monaten statt 12,6 Monate bei der Kontrollgruppe (Vermorken et al. 2013b). In der MEHGAN-Studie sprachen HPV-negative Kopf-Hals-Tumoren auf eine EGFR-Blockade mittels Cetuximab oder Duligotuzumab an, nicht aber HPV-positive Tumoren (Fayette et al. 2016). Dies stimmt mit den Studienergebnissen von Machiels et al. überein, die Afatinib mit Methotrexat als Zweitlinientherapie verglichen. Hierbei ergab sich für HPV-negative Tumoren ein besseres Progressionsfreies Überleben im Afatinib-Arm als bei HPV-positiven Tumoren (Hazard Ratio (HR) 0,69 statt 0,95)(Machiels et al. 2015b). Auch bei der Verwendung von Buparlisib als Zweitlinientherapie ergab sich ein signifikant besseres OS für HPV-negative Tumoren als bei der Verwendung eines Placebos (HR= 0,61). Bei HPV-positiven Tumoren konnte ein Vorteil von Buparlisib nicht festgestellt werden (HR = 1,63) (Soulières et al. 2017).

Während diese Immuntherapeutika in der palliativen CT bzw. Immuntherapie keinen Einfluss auf HPV-positive Tumoren zeigten, ergaben sich neue Erkenntnisse bei den PD-1-Inhibitoren. Wang et al. wiesen einen Vorteil im OS (HR = 0,71) sowie der objektiven Antwortrate (ORR = 21,9% statt 14,1%) bei HPV-positiven Patienten im Gegensatz zu HPV-negativen Tumoren, die mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren behandelt wurden, nach (Wang et al. 2019). Dies bestätigt die Ergebnisse von Chow et al., welche die Wirkung von Pembrolizumab untersuchten: Die ORR (32% versus 14%) sowie das 6-Monats-OS (70% versus 56%) verbesserte sich bei HPV-assoziierten Tumoren, im Gegensatz zu Tumoren die nicht HPV-assoziiert sind (Chow et al. 2016). Auch in der Studie von Mehra et al., in der die Effizienz von Pembrolizumab untersucht wurde, zeigte sich die ORR bei HPV-positiven Tumoren mit 24% besser als bei HPV-negativen Tumoren, bei denen die ORR bei 16% lag (Mehra et al. 2018). Zukünftig könnte der HPV-Status bei der palliativen CT bzw. Immuntherapie also eine Rolle spielen. Der Einfluss konnte in dieser Arbeit aufgrund des nicht erhobenen HPV-Status jedoch nicht untersucht werden.

Die vier häufigsten auftretenden Tumorlokalisationen (Oro-, Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle) zeigten in der vorliegenden Studie keine signifikante Änderung des Einflusses auf das Gesamtüberleben. Insgesamt ergab sich für alle Regionen eine 6-Monats-Überlebensrate von etwa 69%. Am niedrigsten war sie in der Mundhöhle mit 63,3%, es folgten Larynx (68,7%), Oropharynx (71,1%) und Hypopharynx (74,2%). Die Rate veränderte sich nach 12 Monaten zugunsten der Mundhöhle. Diese zeigte die größte Überlebenswahrscheinlichkeit (63,3%) auf, während der Larynx die letzte Position einnahm (53,4%). Entsprechende Untersuchungen zu den Überlebensraten wurden bei Ledeboer et al. nicht vorgenommen, allerdings zeigte sich dort die Tumorlokalisation als kein entscheidender Faktor für die Verlängerung des Lebens in der

palliativen Phase. Die Mundhöhle diente als Referenzwert, während die HR für den Oropharynx bei 1,0 (95% CI 0,6-1,4), für den Hypopharynx bei 1,4 (95% CI 0,9-2,3) und im Larynx bei 0,8 (95% CI 0,5-1,2) lag (Ledeboer et al. 2011). Lafuma et al. zeigten keinen signifikanten Unterschied im medianen OS für die verschiedenen Tumorlokalisationen. Das OS betrug dort für den Oropharynx und Hypopharynx je acht Monate (hier: 16 Monate Oropharynx bzw. 25 Monate), für die Mundhöhle 11 Monate (hier: 15 Monate) und für den Larynx 8 Monate (hier: 31 Monate) (Lafuma et al. 2019). Für die palliative CT scheint die primäre Tumorlokalisation entsprechend der Ergebnisse dieser Studie keine Auswirkung auf das Gesamtüberleben zu haben. Vermorken et al. wiesen allerdings einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Lokalisation in der Mundhöhle und der Behandlungsstrategie nach: Cetuximab plus Chemotherapie führte zu einer signifikant geringeren HR des Todes (HR 0,42; 95% CI 0,26-0,67) als eine alleinige Chemotherapie. Dies zeigte sich auch im medianen OS von 11 Monaten statt 4,4 Monaten (Vermorken et al. 2008). Der Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Die Tumorcharakteristika hinsichtlich Grading, TNM-Status und UICC-Stadieneinteilung werden in der Literatur in Bezug auf die palliative CT nur selten erfasst. Ledeboer et al. gaben eine Verteilung von 10% G1, 47% G2, 13% G3 und 4% G4 an. In 26% der Fälle konnten sie kein Grading bestimmen (Ledeboer et al. 2011). Ähnliches zeigte sich bei Argiris et al. (G1: 10%, G2, 48%, G3 29%, G4 2%, unbekannt 11%) (Argiris et al. 2013). Mit 41% dominierte der Differenzierungsgrad G2 auch in der SPECTRUM-Studie (Vermorken et al. 2013b). Dies war auch in der vorliegenden Arbeit der häufigste Differenzierungsgrad (47%).

Bei der Primärdiagnose befanden sich die Tumoren hier mehrheitlich (41%) in der höchsten Stufe (IV). Dies zeigte sich auch in der Literatur (Ledeboer et al. 2011, Chen et al. 2013).

Ledeboer et al. konnten für das Tumorstadium keine Auswirkung auf die Länge der palliativen Phase ausmachen (Ledeboer et al. 2011), ebenso wie Grünwald et al (Grünwald et al. 2020). In der vorliegenden Studie ergab sich ein schlechteres Outcome für Tumoren des Stadium III/IV, wobei dieser nicht signifikant war (1-Monats-Überlebensrate 55,2 Monate statt 83,3 Monate für I/II). 63% der Patienten zeigten zu Beginn der primären palliativen CT Fernmetastasen, davon waren 52% in der Lunge, 7% in der Leber und 14% in den Knochen. Bei Argiris et al. hatten 65% der eingeschlossenen Personen Fernmetastasen mit oder ohne ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv. 83% lagen in der Lunge, 9% in der Leber und 24% in den Knochen (Argiris et al. 2013). Bei Linden et al. lag der Anteil der Patienten, die Fernmetastasen mit oder ohne Rezidiv aufwiesen, mit 54% etwas geringer, wobei der Hauptanteil (43%) ebenfalls Lungenmetastasen waren. 12% fielen auf Lebermetastasen und 14% auf Knochenmetastasen

(Linden et al. 2016). Andere Studien wiesen mit 49% (Vermorken et al. 2013a), 37% (Bahl et al. 2020), 47% bzw. 46% (Vermorken et al. 2008) und 44% (Lafuma et al. 2019) weniger Fernmetastasen als in dieser Studie auf. Ein Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben konnte, wie bei Grünwald et al., nicht festgestellt werden (Grünwald et al. 2020).

Bei der Therapie des Primärtumors zeigte sich, dass die Mehrheit mittels RCT behandelt wurden (32,9%), gefolgt wurde dies von einer Kombination aus Operation und RCT (28,3%). Deutlich weniger Patienten erhielten eine alleinige Operation (10,6%) oder eine Operation zusammen mit einer postoperativen RT (11,0%). Bei 35 Patienten (12%) war die Erkrankung bereits so fortgeschritten, dass kein kurativer Ansatz mehr vorgenommen wurde. Es folgte sofort eine palliative CT. Bei Ledebøer et al. erhielten die Patienten im kurativen Ansatz zu 34% eine Operation zusammen mit einer RT. 19% bekamen eine RCT mit oder ohne Operation. Bei 34% wurde kein kurativer Ansatz durchgeführt (Ledebøer et al. 2011). In der Studie von Linden et al. zeigten die Patienten mehrheitlich (58%) eine Operation und/ oder RT. 30% wurden als Primärtherapie mittels RCT behandelt. 9% erhielten keine kurative Therapie (Linden et al. 2016). Die Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten in 50% der Fälle eine Behandlung mit Operation. Bei Argiris et al. lag der Anteil bei 61% (Argiris et al. 2013), 68% (Vermorken et al. 2013a), 86% (Vermorken et al. 2013b). Die Wahl der Therapie des Primärtumors hängt von verschiedenen Aspekten ab. Darunter zählt die Wahrscheinlichkeit einer R0 Resektion, der Allgemeinzustand des Patienten, der Schweregrad des Tumors mit möglicher Metastasierung und Tumorlokalisation. Eine primäre Operation plus RCT oder alleinige RCT wird für T3 N2 und T4 N2 Tumoren empfohlen (Keilholz 2014). Dies waren auch in der vorliegenden Arbeit die häufigsten Behandlungsoptionen (61%) und Tumorstadien (cT1/T2 = 12%, cT3/T4 = 51%, unbekannt = 36%; cN0= 10%, cN1= 6% cN2=42% cN3= 7%, unbekannt = 35%). Entsprechende Angaben fehlen in den angegebenen Literaturen, sodass die Entscheidung für die Therapie nicht nachvollzogen werden kann. Die Patienten aus der Studie von Vermorken et al. zeigten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von null (29% bzw. 30%) und eins (71% bzw. 69%) (Vermorken et al. 2013a, Vermorken et al. 2013b). Bei einem Status von null liegt ein normaler Zustand wie vor der Erkrankung vor, während der Status eins zu leichten körperlichen Einschränkungen führt. Daneben gibt es noch die Stadien zwei bis fünf, wobei fünf den Tod bedeutet (Oken et al. 1982). Vermutlich zeigten die Patienten dieser Studien zu Beginn kleinere Tumoren mit einer geringeren Lymphknotenmetastasierung, sodass sie vermehrt eine Operation und gegebenenfalls

zusätzliche R(C)T erhielten. Jedoch fehlen in den Studien entsprechende Angaben zum Tumorstatus (UICC, TNM), während in der vorliegenden Arbeit keine Angaben zum ECOG Performance Status vorgenommen wurde.

In dieser Arbeit konnte auch kein Einfluss der Primärtherapie auf den Ausgang der palliativen CT festgestellt werden ( $p=0,75$ ). Gleiches ergab sich bei Ledebøer et al. (Ledebøer et al. 2011).

#### 6.2.4 Palliative Chemotherapie und palliative Immuntherapie

Die Prognose eines rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumors ist mit einem medianen Überleben von 6-15 Monaten gering (Brockstein und Vokes 2020). Als Therapieoption besteht ein BSC oder eine palliative CT. Beide haben das Ziel, den Patienten auf seinem letzten Weg zu unterstützen, seine Lebensqualität zu verbessern und bestenfalls das Leben zu verlängern. Wie schon in Kapitel 2.5.3. beschrieben, findet auf dem Gebiet stetig ein Wandel statt. Therapieoptionen stellen zum aktuellen Zeitpunkt PD-1-Immuncheckpoint-Inhibitoren, klassische zytotoxische CT oder molekular zielgerichtete Therapien wie EGFR-Inhibitoren dar. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung galt das EXTREME-Schema nach Vermorken noch als Mittel der Wahl für die Erstlinienbehandlung bei nicht mehr kurativ behandelbaren Kopf-Hals-Tumoren. Nivolumab, als einer der PD-L1-Inhibitoren, wurde im November 2016 für Patienten mit rezidivierenden und metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren, bei einem Fortschritt unter oder nach einer platinhaltigen Therapie, zugelassen (Food and Drug Administration (FDA) 2016). 2019 folgte Pembrolizumab als neue Erstlinientherapie bei unresektablen oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren. Die Food and Drug Administration (FDA) genehmigte Pembrolizumab in Kombination mit Platin und 5-FU für alle Patienten sowie eine Monotherapie mit Pembrolizumab für alle Personen mit einem CPS  $\geq 1$  (Food and Drug Administration (FDA) 2019). Da die Zulassung von Pembrolizumab erst 2019 erfolgt und die Datenerhebung hier endete, fand es nur bei einem Patienten als Drittlinientherapie Anwendung und kann nicht in den Vergleich mit einfließen. Die Umsetzung dieser neuen Standardtherapie gilt es in zukünftigen Arbeiten zu überprüfen.

Die Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten als Erstlinientherapie mehrheitlich eine Kombinationstherapie (73,5% versus 18%), wobei dies mit einem schlechteren Überleben verbunden war als bei einer Monotherapie ( $p=0,050$ ). Wahrscheinlich liegt hier ein Selektionsbias vor. Da die Entscheidungsfindung im Einzelfall, aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, nicht nachvollzogen werden kann, ist es nicht auszuschließen, dass zum Beispiel aggressivere Tumoren eher mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Das EXTREME-Schema wurde als Einzeltherapie zahlenmäßig am häufigsten (33%) angewendet,

jedoch nicht bezogen auf die Gesamtheit aller möglichen Therapien, die in der ersten palliativen CT genutzt wurden. Dies verdeutlicht die derzeitige Problematik, dass es keine einheitliche Therapie und Leitlinie für die palliative Therapie von Kopf-Hals-Tumoren gibt. Die Behandler haben so aus einer Vielzahl von Möglichkeiten die Wahl. Einschlusskriterien in der primären EXTREME-Studie von Vermorken et al. waren Patienten, die nachweislich ein Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich aufwiesen und dieses nicht mehr kurativ behandelt werden konnte. Dazu benötigten sie einen Karnofsky-Index von 70 oder besser und ausreichend gute hämatologische, renale und hepatische Funktionen. Ausgeschlossen wurde Patienten, wenn sie eine Operation oder Bestrahlung innerhalb der letzten vier Wochen sowie eine systemische CT, die nicht sechs Monaten vor der geplanten Therapie abgeschlossen war, erhalten haben. Nasopharynxkarzinome wurden ebenfalls ausgeschlossen (Vermorken et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit wiesen neun Patienten Nasopharynxkarzinome auf, 15 Patienten hatten nachweislich kein Plattenepithelkarzinom. Da der letzte Tag einer erhaltenen RT oder CT nicht erhoben wurde, konnte nicht ermittelt werden, ob Patienten aufgrund einer vorangegangenen Therapie nicht den Einschlusskriterien entsprochen haben. Ebenfalls fehlen Informationen bezüglich des Performance-Status. Wie viele Patienten den Einschlusskriterien von Vermorken et al. in der vorliegenden Studie entsprachen, kann also nicht ermittelt werden. Sicher ausgeschlossen werden konnten 20 Patienten, die in den angegebenen Zeiträumen nachweislich eine entsprechende Therapie als Primärtherapie erhalten haben. Mindestens 40 Patienten entsprachen demnach nicht den in der EXTREME-Studie erforderlichen Einschlusskriterien. Davon erhielten 18 Patienten dennoch das EXTREME-Schema. Die Geschlechtsverteilung stimmte weitestgehend überein (Männer: Frauen = 86%:14% versus 89%: 11% bei Vermorken et al.). In unserer Studie waren die Patienten mit einem Medianwert von 60 Jahren älter als bei Vermorken et al (56 Jahre). Ebenso unterschieden sich die Tumorlokalisationen. Hier lag die Verteilung wie folgt: Oropharynx 37%, Hypopharynx 27%, Larynx 12%, Mundhöhle 11%, Andere 11%. Vermorken et al. zeigten 36% Oropharynx Tumoren, 13% Hypopharynx Tumoren, 27% Larynx Tumoren, 21% Mundhöhlenkarzinome und 4% gehörten einer anderen Lokalisation an (Vermorken et al. 2008).

Die Patienten, die nach EXTREME behandelt wurden, zeigten in der vorliegenden Arbeit ein schlechteres Gesamtüberleben, als Patienten, die anders behandelt wurden. Wie oben beschrieben, darf dieser Vergleich nicht überinterpretiert werden, da die Indikationsstellung für oder gegen das EXTREME-Schema im Einzelfall nicht nachvollzogen werden kann. Das mediane OS betrug hier 11 Monate, während Patienten, die nicht mittels EXTREME behandelt

worden sind, ein medianes OS von 31 Monaten aufwiesen. Bei Vermorken et al. lag das mediane OS für den EXTREME-Arm bei 10 Monaten. Dies liegt damit etwas geringer als in der vorliegenden Arbeit, jedoch signifikant besser als das mediane OS von einer alleinigen CT mit Platin und 5-FU (OS 7 Monate), mit dem der Cetuximab-Arm in der EXTREME-Studie verglichen wurde (Vermorken et al. 2008). In der Keynote-048-Studie erreichte der EXTREME-Arm ein medianes OS von 11 Monaten, jedoch wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein Plattenepithelkarzinom im Bereich des Oropharynx, der Mundhöhle, des Hypopharynx oder des Larynx hatten. Ebenfalls durften die Patienten nur einen ECOG Performance Status von null bis eins aufweisen (entspricht Karnofsky 70+). Oropharynxkarzinome mussten zusätzlich das Tumorsuppressor-Protein p16 als HPV-Surrogat-Marker exprimieren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Tumorprogress nach kurativer systemischer Therapie innerhalb von sechs Monaten (Burtneß et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit entsprachen 13 Tumoren, die mit EXTREME behandelt wurden, einer anderen Tumorlokalisation. Davon war ein Tumor ein Adenokarzinom anstatt ein Plattenepithelkarzinom. In der TPExtreme-Studie konnte für den EXTREME-Arm ein besseres medianes OS von 13,4 Monaten erreicht werden. In unserer Studie waren neun Patienten, die EXTREME erhielten, älter als in der TPExtreme-Studie. Zugelassen wurden dort Patienten bis einschließlich 70 Jahren. Ebenfalls wurden, wie in der Keynote-048-Studie, nur Plattenepithelkarzinome im Bereich des Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle mit in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien bezogen sich auf die vorangegangene Therapie (Cisplatin >300mg/m<sup>2</sup>, Anti-EGFR-Therapie innerhalb von sechs Monaten vor Therapie, RT und OP bis sechs Wochen vor Therapie, CT bis sechs Monaten vor Therapiebeginn) sowie Nieren-, Leber- und hämatologische Funktion (Studien-Nummer: NCT02268695, (Guigay et al. 2019)). Damit war der Zeitraum in der eine durchgeführte OP bzw. RT zum Ausschluss führte, nochmals um zwei Wochen verlängert im Vergleich zur EXTREME-Studie nach Vermorken et al. Zudem wurden bei Vermorken et al. auch neun Patienten mit einer anderen Tumorlokalisation als Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle eingeschlossen (Vermorken et al. 2008). Dies erklärt die unterschiedlichen Outcomes. Inwieweit Patienten der vorliegenden Arbeit aufgrund körperlicher Funktionen (z. B. Niere, Leber) nicht eingeschlossen wurden, konnte nicht ermittelt werden. Wünschenswert wäre die Ergänzung von entsprechenden Laborparametern, Performance-Status, Datum der letzten Therapie sowie Gründe für die Therapieentscheidung, um die Patientenkollektive besser miteinander vergleichen zu können. Insbesondere für den ECOG-Performance-Status zeigten Nadler et al. große Unterschiede im OS: Für Patienten mit einem ECOG-Performance-Status

von null oder eins lag das OS bei 16,1 Monaten, während ein Status von zwei oder drei das mediane OS auf 9,4 Monate reduzierte. Interessant ist in dieser populationsbezogenen Studie auch die Verteilung der Therapieverfahren. 77% erhielten eine Kombinationstherapie. 63% erhielten eine Therapie aus Taxan, Platin ± 5-FU. Nur 8% erhielten Platin, Cetuximab ± 5-FU. Cetuximab machte mit einem Anteil von 13% von 23% den Hauptteil bei einer Monotherapie in der Erstlinie aus. Das EXTREME-Schema wurde nur in 6% der Fälle angewendet, sodass die Fallzahlen nochmal deutlich geringer sind als in der vorliegenden Arbeit (33%). Die 1-Jahres-Überlebensraten aller Patienten nach Beginn der primären palliativen CT sind mit 56% (Nadler et al. 2019) und 60% (diese Studie) vergleichbar. Unterschiede ergeben sich im OS für die jeweiligen Therapien: Nadler et al. geben für eine Therapie mit Taxan, Platin ± 5-FU ein OS von 17,2 Monaten an. Platin, Cetuximab ± 5-FU kommt auf 10,6 Monate. Cetuximab als Monotherapie auf 11,3 Monate (Nadler et al. 2019). Bei uns ergab sich ein OS von 11,4 Monaten (Taxan, Platin ± 5-FU), 11,5 Monaten (Platin, Cetuximab ± 5-FU) und 26,4 Monaten (Cetuximab). Ursache für die Unterschiede könnten die unterschiedliche Verteilung sein. Bei uns machte eine Therapie mit Taxan, Platin ± 5-FU nur 5% aus, während 43% mit Platin, Cetuximab ± 5-FU behandelt wurden. Ähnlich war allerdings der Anteil an Patienten, die mit Cetuximab-mono versorgt wurden (13% versus 10% der vorliegenden Arbeit). Bei Nadler et al. waren die Patienten bei Beginn der primären palliativen CT etwas älter (62 Jahre versus 59,5 Jahre). Zudem wurden nur Patienten mit einer Lokalisation im Oropharynx, Larynx, Hypopharynx, Lippe und Mundhöhle zugelassen. Auffällig ist besonders die hohe Anzahl (72%) an Patienten mit guten Performance-Status von null bis eins, die bei Nadler et al. als Ursache für die hohe Zahl von Patienten mit Taxan, Platin ± 5-FU diskutiert wurde (Nadler et al. 2019).

In der TPExtreme-Studie zeigte sich für den TPExtreme-Arm ein medianes OS von 14,5 Monaten, welches sich nicht signifikant von den 13,4 Monaten des EXTREME-Arms unterschied (HR 0,87, 95% CI: 0,71-1,05). Toxizitäten von Grad  $\geq 4$  lagen für TPExtreme bei 34% und für EXTREME bei 50% (Guigay et al. 2019). Da erst 2019 erste Ergebnisse der Studie publiziert wurden, wurden in Thüringen im untersuchten Zeitraum keine Patienten nach dem Schema behandelt. Angaben zur Toxizität fehlen in der vorliegenden Arbeit. Von den Patienten, die nach dem EXTREME-Schema behandelt wurden, brachen drei Personen aufgrund von Nebenwirkungen und 15 Patienten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands die Therapie ab.

Bereits 2017 wurde das TPExtreme-Schema als zweiwöchentliche Therapie von Fuchs et al. vorgestellt. Es wurde ein medianes OS von 10,8 Monaten erreicht. Das mediane

progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 6,3 Monaten. Die ORR betrug 50%. Die unterschiedlichen OS ergeben sich durch die verschiedenen Anwendungen (Fuchs et al. 2018). Bei Guigay et al. erhielten die Patienten vier Zyklen der CT, dabei wurde wöchentlich 75mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, 75mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und eine Anfangsdosis von 400mg/m<sup>2</sup> Cetuximab zusammen mit einem Granulozyten-stimulierenden Faktor verabreicht. Zweiwöchentlich fand eine Cetuximab-Erhaltungstherapie mit 500mg/m<sup>2</sup> statt (Guigay et al. 2019). Fuchs et al. behandelten ihre Patienten zweiwöchentlich mit 50mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, 50mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und 500mg/m<sup>2</sup> Cetuximab (Fuchs et al. 2018).

In der vorliegenden Studie zeigten die 17 Patienten, die in der Erstlinie mit Cetuximab und Docetaxel behandelt wurden, die zweitbeste 12-Monats-Überlebensrate von 83%. Das mediane OS lag bei 44 Monaten. Das Ergebnis liegt deutlich besser als bei Posch et al., bei denen die 1-Jahres-Überlebensrate 26% und das mediane OS acht Monate betrug. Zugelassen wurden 31 Patienten mit Plattenepithelkarzinome des Larynx, Oropharynx, Hypopharynx und der Mundhöhle. Das mediane Alter entsprach mit 59 Jahren dem Alter der vorliegenden Arbeit (59,5 Jahre). Mit 88% Männern und 12% Frauen lag der Männeranteil der vorliegenden Studie etwas höher als bei Posch et al. (Männer= 81%, Frauen= 19%). Die Patienten bei Posch et al. tranken (63%) und rauchten (93%) mehr als bei uns (47% bzw. 35%). Wir zeigten deutlich mehr Oropharynxkarzinome als Posch et. al (41% versus 29%). Mundhöhlenkarzinome waren mit 12% zu 36% deutlich weniger vertreten. Bei Hypopharynxkarzinomen war der Unterschied geringer (hier: 24%, Posch et al: 26%). Larynxkarzinome wurden in der vorliegenden Arbeit nicht mit Cetuximab und Docetaxel therapiert (Posch et al.: 10%), stattdessen waren Tumoren im Nasopharynx (12%) und der Maxilla (12%) vertreten (Posch et al. 2016). Nicht nachvollzogen werden kann die Art des Therapieprotokolls in unserer Studie. Bei Posch et al. erhielten die Patienten zweiwöchentlich 50mg/m<sup>2</sup> Docetaxel, welches mit 250ml Kochsalzlösung verdünnt und über 90 Minuten intravenös verabreicht wurde, sowie 500mg/m<sup>2</sup> Cetuximab. Dieses wurde den Patienten über 120 Minuten intravenös verabreicht (Posch et al. 2016).

Bahl et al. verglichen retrospektiv verschiedene palliative CT mit oder ohne Cetuximab. 61% der Patienten erhielten eine Therapie mit Cetuximab, 39% eine Therapie ohne Cetuximab. Es ergab sich ein deutlicher Vorteil im OS für den Cetuximab-Arm im Vergleich zu einer CT ohne Cetuximab (11,8 versus 8,0 Monate). Auch das PFS und die RR stiegen (PFS= 8,1 versus 6,1 Monate; RR=77,1 versus 44,9 Monate) (Bahl et al. 2020).

Neben der Wirksamkeit dürfen auch die Aspekte hinsichtlich Toxizität und Wirtschaftlichkeit nicht unberücksichtigt bleiben. Das EXTREME-Schema ist aufgrund der Toxizität für

Patienten mit einem gutem Allgemeinzustand geeignet. In der Ursprungsstudie von Vermorken et al. lag der Anteil von Grad drei oder vier Toxizitäten bei 82% (Vermorken et al. 2008). In der TPExtreme-Studie kam der EXTREME-Arm für Grad  $\geq 4$  Toxizitäten auf 50% im Vergleich zu 34% des TPExtreme-Arms (Guigay et al. 2019). Besonders häufig kam es zu Neutropenie, Leukopenie, Mukositis, Übelkeit und Erbrechen (Zech et al. 2019). Die Behandlung von therapie-induzierte Toxizitäten ist mit hohen Kosten verbunden. Lafuma et al. untersuchten die Kosten einer palliativen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in Frankreich und kamen auf eine Gesamtsumme von 53000€. Im ambulanten Bereich machen sie die Neutropenie mit 766€ pro Patient als teuerste Toxizität aus. Die Versorgung von Übelkeit und Erbrechen kostet im Durchschnitt 136€ pro Person. Stationär fällt der größte Anteil (1513€/Person) auf die Behandlung von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, gefolgt von Infektionen und Verseuchung mit 1180€ pro Person (Lafuma et al. 2019). Aufgrund der guten Wirksamkeit von EXTREME untersuchten Surmeli et al. die zweiwöchentliche Anwendung des EXTREME-Schemas auf Effizienz, Sicherheit und Verträglichkeit um Krankenhausaufenthalte und Kosten zu senken (Surmeli et al. 2019). Tabelle 6.2.4.1 zeigt den Vergleich der EXTREME-Studie nach Vermorken et al. und der zweiwöchigen Anwendung nach Surmeli et al.

Tab. 6.2.4.1 Vergleich des EXTREME-Protokolls nach Vermorken et al. und Surmeli et al. (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate)

Therapie	Medianes OS [Monate]	TTP [Monate]	RR [%]	DCR [%]	Grad $\geq 3$ Toxizität [%]
EXTREME Standard (Vermorken et al. 2008)	10,1	5,6	36	81	82
Zweiwöchiges Protokoll (Surmeli et al. 2019)	13,3	6,8	53,3	66,6	43,3

Unterschiede ergeben sich in den Dosierungen und Verabreichungszeiträumen. Bei Vermorken et al. erhalten die Patienten 100mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (oder Carboplatin 5 Area under the Curve (AUC)) am Tag eins und 1000mg/m<sup>2</sup> 5-FU (Tag eins bis vier) alle drei Wochen sowie eine initiale Dosis von 400mg/m<sup>2</sup> Cetuximab mit nachfolgend 250mg/m<sup>2</sup> Cetuximab wöchentlich (Vermorken et al. 2008). Surmeli et al. verabreichen alle zwei Wochen 500mg/m<sup>2</sup> Cetuximab, 40mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (oder Carboplatin 3,5 AUC), 400mg/m<sup>2</sup> 5-FU am Tag eins gefolgt von 2400mg/m<sup>2</sup> 5-FU über 46 Stunden und zusätzlich 400mg/m<sup>2</sup> Folinsäure (Surmeli et al. 2019). Obwohl die Patienten bei Surmeli et al. älter (Median 60,5 Jahre versus 56 Jahre) waren und

einen schlechteren ECOG Performance aufwiesen, wurden deutlich weniger Grad drei oder vier Toxizitäten festgestellt. Davon dominierten Neutropenie (28%), Leukopenie (13%) und Erschöpfung (12%) (Surmeli et al. 2019). Die Patienten von Vermorken et al. hatten ebenfalls überwiegend eine Neutropenie (22%), gefolgt von Anämie (13%) und Thrombozytopenie (11%) (Vermorken et al. 2008). Surmeli et al. zeigten mit der zweiwöchigen Anwendung also verbesserte Ergebnisse im Vergleich zur EXTREME-Studie, jedoch handelt es sich um eine retrospektive Studie mit nur 60 Studienteilnehmern, sodass das Protokoll in prospektiven Untersuchungen weiter erforscht werden muss.

Nivolumab ist im Falle von Platinversagen zugelassen. Untersucht wurde Nivolumab in der CheckMate-141-Studie von Ferris et al. im Vergleich zur Standard-Therapie mittels Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel (Ferris et al. 2016). Ein 1-Jahres-Update erfolgte von Gillison et al. (Gillison et al. 2018). Voraussetzung zum Studieneinschluss war ein Plattenepithelkarzinom des Pharynx, Larynx oder der Mundhöhle. Auch nachgewiesen werden musste ein Tumorprogress innerhalb von sechs Monaten nach platinhaltiger Therapie (Ferris et al. 2016, Gillison et al. 2018). Neun Patienten unserer Studie erhielten in der Erstlinie Nivolumab. Es zeigte sich ein 1-Jahres-OS von 76%. Ferris et al. erzielten eine Rate von 36%, Gillison et al. kamen auf 39%. Die Patienten der vorliegenden Arbeit, die Nivolumab erhielten, waren im Schnitt 3,5 Jahre älter als Gillison et al. (Median 61 Jahre versus 57,5 Jahre) und zwei Jahre älter als bei Ferris et al. (Median 59 Jahre). Die Patienten die Nivolumab erhielten waren bei uns zu 56% ehemalige oder aktuelle Raucher (Ferris et al. 80%, Gillison et al. 77%). Deutlich unterschieden sich die Tumorlokalisationen: Bei Gillison et al. dominierten mit 45% Mundhöhlenkarzinome gefolgt von 38% Pharynxkarzinomen (Gillison et al. 2018, Ferris et al. 2016). In der vorliegenden Arbeit kamen wir auf 67% Pharynxtumoren. Tumoren der Mundhöhle lagen bei Patienten, die Nivolumab als Erstlinie erhalten haben, nicht vor. Die geringe Patientenzahl (9) sowie die unterschiedlichen Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich zu der Studie von Gillison et al. und Ferris et al. könnten Ursache für die großen Unterschiede der Überlebensraten sein.

Neben der verbesserten Überlebensrate von 19% für Nivolumab im Vergleich zum Standard-Arm wiesen Ferris et al. auch eine Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung von Nebenwirkungen für den Nivolumab-Arm nach: Toxizitäten vom Grad drei oder vier lagen im Nivolumab-Arm bei 13%, während der Standard-Arm einen Anteil von 35% zeigte. Im Standard-Arm kam es zu bedeutend verschlechterten körperlichen und sozialen Funktionen sowie vermehrt zu Schmerz und sensorischen Problemen im Vergleich zum Nivolumab-Arm (Ferris et al. 2016). Harrington et al. untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität im

Nivolumab- und Standard-Arm anhand von Fragebögen. 53% der getesteten Domänen des Fragebogens QLQ-C30 zeigten im Standard-Arm eine bedeutsame Verschlechterung von 10 oder mehr Punkten. Im EORTC QLQ-H & N35 Fragebogen zeigte sich im Standard-Arm eine Verschlechterung von 44% der Domänen. Für Nivolumab konnte in beiden Fällen keine Verschlechterung festgestellt werden. Unterschiede wurden vor allem bei Müdigkeit, Appetitverlust, soziale Funktion, Dyspnoe, Schmerz und sensorische Probleme festgestellt (Harrington et al. 2017). Im Falle von Platinversagen wurden auch Cetuximab (Vermorken et al. 2007), Zalutumumab (Machiels et al. 2011), Methotrexat und Afatinib (Machiels et al. 2015a) getestet (Vergleich Tab. 6.2.4.2).

Tab. 6.2.4.2 Therapie nach Platinversagen (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate; Standard-Arm = Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel, NA = not applicable)

Therapie	Medianes OS [Monate]	TTP [Monate]	RR [%]	DCR [%]	Grad $\geq 3$ Toxizität [%]
Cetuximab (Vermorken et al. 2007)	5,9	2,3	13	46	NA
Methotrexat (Machiels et al. 2015a)	6,0	1,7	6	39	63
Afatinib (Machiels et al. 2015a)	6,8	2,6	10	49	67
Zalutumumab (Machiels et al. 2011)	6,7	2,3	6,3	48	15
Best supportive Care (Machiels et al. 2011)	5,2	1,9	1,1	27	8
Nivolumab (Ferris et al. 2016)	7,5	2,0	13,3	NA	13,1
Standard-Arm (Ferris et al. 2016)	5,1	2,3	5,8	NA	35,1

Cetuximab wurde als Monotherapie in der vorliegenden Arbeit 28 Mal als Erstlinie verwendet. Es zeigte sich ein bedeutend besseres medianes OS von 26 Monaten im Vergleich zu 6 Monaten, die bei Vermorken et al. erzielt wurden. Die Patienten sind bei uns sieben Jahre älter (Median 64 Jahre versus 57 Jahre). Bei uns waren mehr Tumoren im Pharynx lokalisiert (57% statt 38%) und weniger im Larynx (11% statt 20%). Neun unserer Patienten wurden nicht mit Platin behandelt und fallen so aus den Einschlusskriterien, da ein Platinversagen innerhalb von 30 Tagen Voraussetzung bei Vermorken et al war. Mindestens mussten dort zwei Zyklen Platin verabreicht worden sein, aber nicht mehr als sechs. Entsprechende Angaben wurden bei uns

nicht vorgenommen. Der letzte Tag einer verabreichten CT oder RT wurde nicht erhoben, sodass Ausschlusskriterien hinsichtlich vorangegangener Therapie nicht verglichen werden können. Vermorken et al. nahmen nur Patienten auf, die keine CT oder RT innerhalb der letzten drei Wochen vor Therapiebeginn erhalten haben (Vermorken et al. 2007). Bei uns könnten es sich auch um platinsensible Patienten und Patienten, die nicht den Einschlusskriterien von Vermorken et al. entsprochen haben, handeln.

Cetuximab wurde auch in Kombination mit Paclitaxel als Therapieverfahren bei Versagen einer platinhaltigen RCT getestet (Enokida et al. 2018). Damit wurde eine Disease Control Rate (DCR) von 83% erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug sieben Monate, das mediane OS 16,3 Monate. Die ORR lag bei 52% (Enokida et al. 2018). Die Ergebnisse zeigen sich in allen Punkten besser als bei Nivolumab (siehe Tab. 6.2.4.2), jedoch handelt es sich bei der Studie von Enokida et al. um eine retrospektive Studie mit nur 23 Patienten. Ein Kontroll-Arm fehlt ebenso. Wünschenswert wäre eine prospektive Studie, in der die beiden Verfahren miteinander verglichen werden, um eine bessere Aussagekraft erzielen zu können. Bei uns wurde nur ein Patient in der primären palliativen CT mit Cetuximab und Paclitaxel therapiert, wodurch ein Vergleich limitiert wird. Paclitaxel wurde in einer Phase-II-Studie auch in Kombination mit Buparlisib getestet. Es wurde ein medianes OS von 10,4 Monaten sowie ein PFS von 4,6 Monaten erreicht. Die ORR lag bei 39%, Grad drei oder vier Toxizitäten wurden in 82% der Fälle festgestellt. Die Vorteile gegenüber dem Placebo-Arm (Placebo + Paclitaxel) zeigten sich nur bei HPV-negativen Patienten (Soulières et al. 2017). Da es sich nur um eine Phase-II-Studie mit einem geringeren Anteil von Patienten (79 statt 240) als in der Studie von Ferris et al. handelt, müssen die Ergebnisse in weiterführenden Studien weiter untersucht werden. Die Wirkung des EXTREME-Schemas bei platinrefraktären Patienten im Vergleich zu platinsensiblen Patienten wurde 2019 von Sato et al. untersucht. Das mediane OS betrug bei den platinrefraktären Patienten 10,6 Monate. Signifikant besser war das OS mit 19,9 Monaten im sensiblen Arm. Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die RR, DCR und PFS (Vergleich Tab. 6.2.4.3). Mit den 10,6 Monaten lag das OS zwar schlechter als im sensiblen Arm, aber war vergleichbar mit den oben genannten Ergebnissen. Das EXTREME-Schema könnte also auch für platinrefraktäre Patienten geeignet sein. Die Fallzahl ist mit 32 Patienten jedoch gering. Des Weiteren wurde bei Sato et al. die Therapie ausschließlich als Erstlinie verwendet, während in der CheckMate-141-Studie die Hälfte der Patienten zwei oder mehr andere Therapien vor Nivolumab erhielten (Sato et al. 2019, Ferris et al. 2016). Das EXTREME-Schema als Therapie bei platinrefraktären Patienten gilt weiter zu überprüfen.

Tab. 6.2.4.3 EXTREME bei platinsensiblen und platinrefraktären Patienten (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate)

	Medianes OS [Monate]	TTP [Monate]	RR [%]	DCR [%]
Platinsensibel	19,9	7,2	53	80
Platinresistent	10,6	6,4	24	76
p-Wert	0,02	0,24	0,16	1

Szturz et al. untersuchten ebenfalls den Nutzen von Cetuximab nach Platinversagen und gingen dabei auf den HPV-Status ein. Sie zeigten, dass Cetuximab als Monotherapie einen schlechten Nutzen im Sinne der ORR bei HPV-positiven Tumoren hat. So lag die ORR in zwei der verglichenen Studien ((Fayette et al. 2016, Vokes et al. 2015)) bei 0%. Sie forderten weitere klinische, prospektive Studien die den Aspekt des HPV-Status mit einbeziehen, um den Einsatz von Cetuximab bei platinrefraktären Patienten zu rechtfertigen (Szturz et al. 2017).

Neben Nivolumab wurde mittlerweile ein weiterer PD-1/PD-L1-Inhibitor nach Platinversagen klinisch geprüft. Pembrolizumab wurde in der KEYNOTE-040-Studie mit den bereits bekannten Monotherapien mittels Methotrexat, Docetaxel und Cetuximab verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Überleben (medianes OS 8,4 Monate versus 6,9 Monate beim Standard-Arm). Für Pembrolizumab lag das PFS bei 2,1 Monaten. Die ORR betrug 14,6%, der Anteil von Grad 3/4 Toxizitäten lag bei 13% (Cohen et al. 2019). Im Vergleich zur CheckMate-141-Studie wurden nur Patienten zugelassen, die innerhalb von drei bis sechs Monaten nach platinhaltiger Therapie ein Progress erlitten, während die CheckMate-141-Studie alle Patienten aufnahm, bei denen es innerhalb von sechs Monaten zum Progress kam. Für die Patienten der KEYNOTE-040-Studie könnte sich damit eine bessere Prognose ergeben. Trotz dieses Unterschieds ergab sich ein ähnliches 1-Jahres-Überleben von 36% bzw. 37% für Nivolumab bzw. Pembrolizumab (Cohen et al. 2019, Ferris et al. 2016).

Neben einer Therapie bei Platinversagen wurde Pembrolizumab auch als Alternative zur EXTREME-Studie in der Erstlinie getestet. In der KEYNOTE-048-Studie wurde Pembrolizumab als Mono- und Kombinationstherapie der Therapie mit EXTREME gegenübergestellt (Burtneß et al. 2019). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.2.4.4 und 6.2.4.5 dargestellt.

Tab. 6.2.4.4 Overall Survival in Monaten der KEYNOTE-048-Studie (CPS=kombinierter positive Score; 5-FU= 5-Fluoruracil)

Population	Pembrolizumab	Cetuximab + Platin + 5-FU	Pembrolizumab + Platin + 5-FU	Cetuximab + Platin + 5-FU
CPS $\geq$ 1	12,3	10,3	13,6	10,4
CPS $\geq$ 20	14,9	10,7	14,7	11
Gesamte	11,6	10,7	13	10,7

Tab. 6.2.4.5 Progression-free-survival in Monaten der KEYNOTE-048-Studie (CPS=kombinierter positive Score; 5-FU= 5-Fluoruracil)

Population	Pembrolizumab	Cetuximab + Platin + 5-FU	Pembrolizumab + Platin + 5-FU	Cetuximab + Platin + 5-FU
CPS $\geq$ 1	3,2	5,0	5,0	5,0
CPS $\geq$ 20	3,4	5,0	5,8	5,2
Gesamte	2,3	5,2	4,9	5,1

Das OS ist mit 10,7 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen (10,1 Monate) der EXTREME-Studie von Vermorken et al. Das OS wurde in der Pembrolizumab-Gruppe für einen CPS  $\geq$ 1 und  $\geq$ 20 im Vergleich zum EXTREME-Arm signifikant verbessert. Für die Kombination aus Pembrolizumab und CT ergab sich in allen Untergruppen ein signifikant verbessertes OS gegenüber EXTREME. Das PFS konnte sowohl in der Monotherapie als auch Kombinationstherapie im Vergleich zum EXTREME-Arm nicht verbessert werden. Grad  $\geq$ 3 Toxizitäten waren im Pembrolizumab-Arm mit 55% am geringsten (Pembrolizumab+CT= 85%; EXTREME= 83%) (Burtneß et al. 2019). Da die Studie nicht auf einen Vergleich zwischen Pembrolizumab-mono und Pembrolizumab plus CT ausgelegt ist, gilt es weitere Untersuchungen durchzuführen, insbesondere im Hinblick auf den CPS. Unklar bleibt die Frage, welche Therapie bei einem CPS  $<$ 1 folgen sollte und in wie weit ein Vorteil der Kombinationstherapie (Pembrolizumab + CT) gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab besteht. Mögliche Behandlungsoptionen stellen bei platinensiblen Patienten und einem CPS  $\geq$  1 und  $\geq$  20 sowohl Pembrolizumab-mono als auch Pembrolizumab plus CT dar. Platinsensible Patienten mit einem CPS  $<$ 1 haben die Wahl zwischen EXTREME, TPExtreme und Pembrolizumab plus CT. Bei platinrefraktären Patienten steht Nivolumab und Pembrolizumab-mono zur Verfügung. Im Falle von multiplen Komorbiditäten und einem schlechten Allgemeinzustand kann auch an ein BSC gedacht werden (Zech et al. 2019).

Abhängig von der Wahl der Erstlinie ist auch die Zweitlinientherapie. Bei Einsatz von PD-1-Inhibitoren in der Erstlinie, könnte das EXTREME-Schema oder eine Kombination aus einem Taxan, Platin und Cetuximab folgen. Alternativ können die Patienten in neue klinische Studien

eingeschlossen werden. Bei Einsatz von EXTREME oder einer individualisierten CT folgt anschließend eine Therapie mit PD-1-Inhibitoren. Zu beachten ist, dass bei Einsatz einer Kombinationstherapie in der Erstlinie bereits zwei potente Therapien ausgeschöpft sind und folglich nicht mehr zur Verfügung stehen. Für die Zweitlinie stehen also Mono- oder Kombinationstherapien ± Nivolumab, Pembrolizumab oder Cetuximab zur Verfügung (Szturz und Vermorken 2020, Pogorzelski und Grünwald 2019). Laban et al. untersuchten die palliative CT im Jahr 2013-2014 in deutschsprachigen Ländern. Für die Zweitlinie gaben 66% der Befragten eine individuelle CT abhängig vom Performance-Status und vorangegangener Therapie an. Die häufigste Standardtherapie war mit 12% ein BSC, gefolgt von einer Monotherapie (9%), Poly-CT (7%) und klinischen Studien (7%) (Laban et al. 2016). Im März 2020 veröffentlichten Mehra et al. eine Studie über die Behandlungsstrategien von Patienten, die eine Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhielten. Betrachtet wurden 416 Patienten, die zu Beginn der Immuntherapie zu 97% mittels Monotherapie behandelt wurden. 58% davon wurden mit Pembrolizumab versorgt. 28% der Patienten erhielten eine nachfolgende Therapie, wovon 50% eine alleinige CT bekamen. Dabei waren 28% der 50% war eine CT aus einer therapeutischen Klasse. Mehra et al. definierten die therapeutischen Klassen wie folgt: Therapeutische Klassen umfassen platinbasierte Mittel (Carbo-/Cisplatin), Taxane (Docetaxel/ Paclitaxel), Antimetaboliten (Apecitabine, 5-FU, Gemcitabine, Hydroxyurea, Methotrexate oder Pemetrexed) und andere CT. 15% erhielten eine CT zusammen mit einem EGFR-Inhibitor, 9% eine alleinige EGFR-Inhibitor-Therapie. In 23% der Fälle wurde eine weitere Immun-Mono-Therapie angesetzt, wobei 81% dieselbe Monotherapie bekamen, mit der begonnen wurde (Mehra et al. 2020).

Bei uns erhielten 33% eine zweite palliative CT. Davon waren 53% Monotherapien und 47% Kombinationstherapien. Bei Grünwald et al. erhielten 39% der Patienten eine zweite palliative CT. Der Anteil von Mono- und Kombinationstherapie war mit 54% bzw. 46% vergleichbar zu unserer Studie. Von den 54% der Monotherapien machten Taxane 24% und Methotrexat 12% aus. Cetuximab wurde nur in 5% der Fälle verwendet. Bei uns zeigten sich in der Zweitlinie vor allem Nivolumab und Cetuximab (je 20%). Bei einer Kombinationstherapie wurden bei Grünwald et al. mehrheitlich (29%) platinbasierte Kombinationen gewählt, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit (38%) (Grünwald et al. 2020). Bei Nadler et al. erhielten 53% der Patienten eine Zweitlinie, wobei dort deutlich mehr Patienten (74%) mittels Monotherapie behandelt wurden. Platin war sowohl in der Monotherapie (36%) als auch in der Kombinationstherapie (22%) das Mittel der Wahl (Nadler et al. 2019).

Angaben zur Drittlinietherapie oder weiteren nachfolgenden Therapielinien fehlen in der Literatur weitestgehend. Szturz und Vermorken geben für diesen Fall lediglich die Wahl zwischen Mono- und Kombinationstherapien sowie klinischen Studien an (Szturz und Vermorken 2020). Bei uns fand eine Drittlinietherapie in 11%, eine Viertlinie in 5% und eine Fünftlinie in 1% der Fälle statt. Grünwald et al. zeigten einen Anteil von 13% (Drittlinie) und 4% für die Viertlinie (Grünwald et al. 2020). Nivolumab wurde bei uns in der Dritt- und Viertlinie als Einzeltherapie am häufigsten verwendet (Drittlinie 30%; Viertlinie 47%).

## 7 Schlussfolgerungen

Trotz aller ergriffenen kurativen Maßnahmen kommt es bei Patienten mit behandelten Kopf-Hals-Tumoren im Verlauf in 65% der Fälle zu einem lokoregionären und fernmetastasierenden Wachstum (Chow 2020). Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die nicht kurativ behandelt werden können, ist begrenzt. Die Therapieauswahl stellt den Behandler vor eine schwierige Aufgabe. Es steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung, eine einheitliche Leitlinie existiert nicht.

Diese Arbeit bestätigt das große Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland. Aufgrund der Diversität der Therapie und den damit verbundenen geringen Patientenzahlen bei einzelnen Schemata, lässt sich kein Mittel der Wahl ausmachen. Obgleich das EXTREME-Schema im Zeitraum der Datenerhebung als Goldstandard angesehen wurde, gab es eine Reihe von Fällen, bei denen nicht nachvollzogen werden konnte (schließt man Studienpatienten aus), warum sich gegen das Schema entschieden wurde. Auch wenn dieses Schema nur bei einem Drittel als Erstlinientherapie Anwendung fand, war es doch die Therapieoption, die als einzelne Therapie die meisten Patienten aufwies. In Thüringen scheinen die Empfehlungen zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren im gewissen Grad also umgesetzt zu werden. Noch diverser erscheint die Folgetherapie (Zweitlinie, Drittlinie). Neuerdings zeigte sich ein eindeutiger Trend zur Immuntherapie für eine Folgetherapie.

Für eine genauere Analyse wäre eine zusätzliche Datenerhebung hinsichtlich HPV-Status wünschenswert und sollte in Zukunft stets mit in die Standarddiagnostik aufgenommen werden. Ob ein Einfluss des HPV-Status auf die Effektivität einer palliativen CT bzw. Immuntherapie hat, gilt zu überprüfen. Unter diesem Aspekt muss auch die neue Erstlinientherapie mittels Pembrolizumab untersucht werden. Mit der seit 2019 geltenden neuen Erstlinientherapie wäre eine weiterführende Studie hinsichtlich der Umsetzung dieser wünschenswert. Insbesondere die Frage, in welchem Maße sich die Immuntherapie auf Patienten mit einem CPS < 1 auswirkt, gilt näher zu erforschen. Es ist also zu empfehlen, dass nicht nur der HPV-Status in der Rezidivsituation, sondern auch immer die Immuninfiltration, z.B. mit dem CPS-Score, erhoben wird. Des Weiteren bleibt offen, ob zukünftig eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder eine Kombination mit einer Chemotherapie den Vorzug erhält.

## 8 Literaturverzeichnis

- Al-Mamgani A, Tans L, Van rooij PH, Noever I, Baatenburg de jong RJ, Levendag PC. 2009. Hypofractionated radiotherapy denoted as the "Christie scheme": an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. *Acta Oncologica*, 48 (4):562-570.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. 2010. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 363 (1):24-35.
- Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren 18.03.2020. Aufgaben von Tumorzentren in der regionalen onkologischen Versorgung [https://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Aufgaben%20von%20Tumorzentren%20in%20der%20regionalen%20onkologischen%20Versorgung.pdf](https://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Aufgaben%20von%20Tumorzentren%20in%20der%20regionalen%20onkologischen%20Versorgung.pdf).
- Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee J-W, Sachidanandam K, Kolesar JM, Burtneß B, Forastiere AA. 2013. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31 (11):1405-1414.
- AstraZeneca 18.03.2020. AZD9150 <https://openinnovation.astrazeneca.com/azd9150.html>.
- Bahl A, Bhatia K, Choudhary P, Singhla S, Shrivastava G, Bal J, Anand AK, Chaturvedi H, Dua B. 2020. Palliative chemotherapy with or without cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Indian tertiary care retrospective analysis. *Head & Neck*, n/a (n/a).
- Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 Robert Koch-Institut.
- Bayer O, Kruger M, Koutsimpelas D, Emrich K, Rensing M, Zeissig SR, Simon C, Singer S. 2015. [Changes in Incidence and Mortality Trends of Head and Neck Cancer in Rhineland-Palatinate, 2000-2009]. *Laryngorhinootologie*, 94 (7):451-458.
- Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon JP. 2011. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and Oncology*, 100 (1):33-40.
- Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. 2010. Aktuelle Therapieoptionen bei rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren. *HNO*, 58 (8):762-769.
- Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. 2006. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International journal of cancer*, 119 (4):884-887.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England Journal of medicine*, 354 (6):567-578.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68 (6):394-424.
- Brockstein BE, Vokes EE 18.03.2020. Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer?search=Treatment%20of%20metastatic%20and%20recurrent%20head%20and%20neck%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer?search=Treatment%20of%20metastatic%20and%20recurrent%20head%20and%20neck%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., Psyrris A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N,

- Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong R-L, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D, Investigators K-. 2019. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 394 (10212):1915-1928.
- Chan JY, To VS, Wong ST, Wei WI. 2013. Quality of dying in head and neck cancer patients: the role of surgical palliation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270 (2):681-688.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruze S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. 2011. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29 (32):4294-4301.
- Chen D, Cheng J, Yang K, Ma Y, Yang F. 2013. Retrospective analysis of chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *OncoTargets and therapy*, 6:1507-1514.
- Chow LQM. 2020. Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382 (1):60-72.
- Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, Berger R, Eder JP, Burtness B, Lee S-H, Keam B, Kang H, Muro K, Weiss J, Geva R, Lin C-C, Chung HC, Meister A, Dolled-Filhart M, Pathiraja K, Cheng JD, Seiwert TY. 2016. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34 (32):3838-3845.
- Ciardello F, Ma B. 2005. [EGF receptor blockade with monoclonal antibodies and so-called "small molecules"]. *Onkologie*, 28 Suppl 4:18-24.
- Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, Soria A, Machiels J-P, Mach N, Mehra R, Burtness B, Zhang P, Cheng J, Swaby RF, Harrington KJ, Acosta-Rivera M, Adkins DR, Aghmesheh M, Ahn M-J, Airolidi M, Aleknavicius E, Al-Farhat Y, Algazi AP, Almokadem S, Alyasova A, Bauman JR, Benasso M, Berrocal A, Bray V, Burtness BA, Caponigro F, Castro A, Cescon TP, Chan K, Chaudhry A, Chauffert B, Cohen E, Csoszi T, De Boer JP, Delord J-P, Dietz A, Dinis J, Dupuis C, Digue L, Erfan J, Escobar Alvarez Y, Evans M, Fidler MJ, Forster MD, Friesland S, Ganti AK, Geoffrois L, Grant C, Gruenwald V, Harrington K, Hoffmann T, Horvai G, Inciura A, Jang R, Jankowska P, Jimeno A, Joseph M, Juarez Ramiro A, Karaszewska B, Kawecki A, Keilholz U, Keller U, Kim S-B, Kocsis J, Kotecki N, Kozloff MF, Lambea J, Landherr L, Lantsukhay Y, Lazarev SA, Lee LW, Le Tourneau C, Licitra L, Lifirenko ID, Mach N, Martincic D, Matorin OV, McGrath M, Machiels J-P, Mehra R, Misiukiewicz K, Morris JC, Mufazalov FF, Niu J, Pamoorthy Srinivasan D, Perez Segura P, Rauch D, Ribeiro ML, Rodriguez C, Rolland F, Russo A, Ruzsa A, Sanches F, Shin S-W, Shtiveland M, Soulieres D, Soria A, Specenier P, Szekanecz E, Szota J, van Herpen CML, Velez-Cortes HA, Walsh WV, Wilop S, Winterhalder R, Wojtukiewicz M, Wong D, Zandberg D. 2019. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 393 (10167):156-167.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD. 2008. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *International journal of cancer*, 122 (12):2811-2819.

- Cramer JD, Burtneß B, Ferris RL. 2019. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncology*, 99:104460.
- Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA, et al. 1995. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *American journal of industrial medicine*, 28 (2):151-166.
- Dyckhoff G. 2010. Therapie der Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals. *TumorDiagnostik und Therapie*, 31 (2):74-77.
- ECIS - European Cancer Information System 18.03.2020. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018, for all countries <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
- Enokida T, Okano S, Fujisawa T, Ueda Y, Uozumi S, Tahara M. 2018. Paclitaxel Plus Cetuximab as 1st Line Chemotherapy in Platinum-Based Chemoradiotherapy-Refractory Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Frontiers in oncology*, 8:339-339.
- Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML. 2008. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 100 (4):261-269.
- Fayette J, Wirth L, Oprean C, Udrea A, Jimeno A, Rischin D, Nutting C, Harari PM, Csozsi T, Cernea D, O'Brien P, Hanley WD, Kapp AV, Anderson M, Penuel E, McCall B, Pirzkall A, Vermorken JB. 2016. Randomized Phase II Study of Duligotuzumab (MEHD7945A) vs. Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (MEHGAN Study). *Frontiers in oncology*, 6:232-232.
- Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Docampo LCI, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Lynch M, Jayaprakash V, Li L, Gillison ML. 2018. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral oncology*, 81:45-51.
- Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. 2016. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*, 375 (19):1856-1867.
- Food and Drug Administration (FDA) 18.03.2020. Nivolumab for SCCHN <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/nivolumab-scchn>.
- Food and Drug Administration (FDA) 18.03.2020. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of head and neck squamous cell carcinoma <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>.
- Fuchs H, Pammer J, Minichsdorfer C, Posch D, Kornek G, Aretin M-B, Fuehrer T. 2018. Modified biweekly cisplatin, docetaxel plus cetuximab (TPEx) as first-line treatment for patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 35 (3):32-32.
- Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maniglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. 2013. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngol*, 79 (2):239-247.
- Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J, Zaridze D, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Schwartz SM, Rudnai P, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, Matos E, Bucur A, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Kelsey K, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Paula Curado M,

- Chen C, Castellsague X, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M. 2010. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *International Journal of Epidemiology*, 39 (4):1091-1102.
- Gauler T, Grünwald V. 2014. Tumorrezidive der Kopf-Hals-Region nach Primärtherapie. *Der Onkologe*, 20 (2):152-158.
- Gillison ML, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Li L, Ferris RL. 2018. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *The oncologist*, 23 (9):1079-1082.
- Grünwald V, Chirovsky D, Cheung WY, Bertolini F, Ahn M-J, Yang M-H, Castro G, Berrocal A, Sjoquist K, Kuyas H, Auclair V, Guillaume X, Joo S, Shah R, Harrington K. 2020. Global treatment patterns and outcomes among patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results of the GLANCE H&N study. *Oral Oncology*, 102:104526.
- Guidi A, Codecà C, Ferrari D. 2018. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 35 (3).
- Guigay J, Fayette J, Mesia R, Lafond C, Saada-Bouazid E, Geoffrois L, Martin L, Cupissol D, Capitain O, Castanie H, Vansteene D, Schafhausen P, Dubos Arvis C, Even C, Sire C, Delhommeau M, Michel C, Bourhis J, Keilholz U, Auperin A. 2019. TPEXtreme randomized trial: TPEX versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Journal of Clinical Oncology*, 37 (15\_suppl):6002-6002.
- Guntinas-Lichius O, Rühlow S, Veelken F, Klussmann JP. 2009. Quality of life during first-line palliative chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer with weekly cisplatin and docetaxel. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 135 (7):901-908.
- Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, Muller A, Schultze-Mosgau S, Schlattmann P, Schmalenberg H. 2014. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncology*, 50 (12):1157-1164.
- Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. 2016. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 44:10-16.
- Hanna GJ, Lizotte P, Cavanaugh M, Kuo FC, Shivdasani P, Frieden A, Chau NG, Schoenfeld JD, Lorch JH, Uppaluri R, MacConaill LE, Haddad RI. 2018. Frameshift events predict anti-PD-1/L1 response in head and neck cancer. *JCI insight*, 3 (4):e98811.
- Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. 2017. 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. *The Lancet Oncology*, 18 (8):1104-1115.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Maso LD, Daudt AW, Fabianova E, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N,

- Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang Z-F, Berthiller J, Boffetta P. 2007. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 99 (10):777-789.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. 2009. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 18 (2):541-550.
- Iocca O, Farcomeni A, Di Rocco A, Di Maio P, Golusinski P, Pardin Lopez S, Savo A, Pellini R, Spriano G. 2018. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncology*, 80:40-51.
- John U, Hanke M. 2018. Trends of Tobacco and Alcohol Consumption over 65 Years in Germany. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 80 (2):160-171.
- Keilholz U. 2014. Behandlungsalgorithmen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *Der Onkologe*, 20 (2):113-115.
- Klinghammer K, Gauler T, Dietz A, Grünwald V, Stöhlmacher J, Knipping S, Schroeder M, Guntinas-Lichius O, Frickhofen N, Lindeman HW, Fietkau R, Haxel B, Große-Thie C, Maschmeyer G, Zipfel M, Martus P, Knoedler M, Keilholz U. 2019. Cetuximab, fluorouracil and cisplatin with or without docetaxel for patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CeFCiD): an open-label phase II randomised trial (AIO/IAG-KHT trial 1108). *European Journal of Cancer*, 122:53-60.
- Koutcher L, Sherman E, Fury M, Wolden S, Zhang Z, Mo Q, Stewart L, Schupak K, Gelblum D, Wong R, Kraus D, Shah J, Zelefsky M, Pfister D, Lee N. 2011. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81 (4):915-922.
- Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, Möckelmann N, Kurzweg T. 2016. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries. *HNO*, 64 (7):487-493.
- Lafuma A, Cotté F-E, Le Tourneau C, Emery C, Gaudin A-F, Torreton E, Gourmelen J, Bonastre J. 2019. Economic burden of chemotherapy-treated recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in France: real-world data from the permanent sample of national health insurance beneficiaries. *Journal of medical economics*, 22 (7):698-705.
- Ledeboer QCP, van der Schroeff MP, Pruyn JFA, de Boer MF, Baatenburg de Jong RJ, van der Velden L-A. 2011. Survival of patients with palliative head and neck cancer. *Head & neck*, 33 (7):1021-1026.
- León X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF, Amellal N, Bessa EH, Bourhis J. 2005. A Retrospective Analysis of the Outcome of Patients with Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Refractory to a Platinum-based Chemotherapy. *Clinical Oncology*, 17 (6):418-424.
- Li Q, Guan J, Zhang Y, Chen M, Li L, Xiao N, Yang M, Dai Y, Zhang C, Chen L. 2015. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in

- moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Journal of Clinical Oncology*, 33 (15\_suppl):6036-6036.
- Linden Nvd, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, Boer JPd, Graeff Ad, Herpen CMLv, Jong RJBd, Groot CAU-d. 2016. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273 (2):455-464.
- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang Z-F, Winn D, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Rudnai P, Neto JE, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Maso LD, Curado MP, Chen C, Castellsague X, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M, Hayes RB. 2009. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology*, 170 (8):937-947.
- Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. 2014. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 14:187.
- Machiels J-P, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, Sørensen P, Nielsen T, Lisby S, Clement PMJ. 2011. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 12 (4):333-343.
- Machiels J-PH, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorcken JB, Clement PM, Gauler T, Cupissol D, Grau JJ, Guigay J, Caponigro F, de Castro G, de Souza Viana L, Keilholz U, del Campo JM, Cong XJ, Ehrnrooth E, Cohen EEW. 2015a. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16 (5):583-594.
- Machiels J-PH, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorcken JB, Clement PM, Gauler T, Cupissol D, Grau JJ, Guigay J, Caponigro F, de Castro G, Jr., de Souza Viana L, Keilholz U, Del Campo JM, Cong XJ, Ehrnrooth E, Cohen EEW, Lux H, investigators N. 2015b. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16 (5):583-594.
- Manos M, Giralt J, Rueda A, Cabrera J, Martinez-Trufero J, Marruecos J, Lopez-Pousa A, Rodrigo JP, Castelo B, Martinez-Galan J, Arias F, Chaves M, Herranz JJ, Arrazubi V, Baste N, Castro A, Mesia R. 2017. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1). *Oral Oncology*, 70:58-64.
- Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. 2016. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *Journal of laryngology and otology*, 130 (s2):S181-S190.
- Mehra R, Huang H, Seal B, Tse J, Shenolikar RA, Burudpakdee C. 2020. Real-world treatment patterns for patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immuno-oncology therapy. *Head & Neck*, n/a (n/a).
- Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Burtness B, Tahara M, Keam B, Kang H, Muro K, Geva R, Chung HC, Lin C-C, Aurora-Garg D, Ray A, Pathiraja K, Cheng J, Chow LQM, Haddad R. 2018. Efficacy and safety of pembrolizumab in

- recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *British journal of cancer*, 119 (2):153-159.
- Nadler E, Joo S, Boyd M, Black-Shinn J, Chirovsky D. 2019. Treatment patterns and outcomes among patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Future oncology (London, England)*, 15 (7):739-751.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, Ahrlund-Richter S, Marklund L, Romanitan M, Lindquist D, Ramqvist T, Lindholm J, Sparén P, Ye W, Dahlstrand H, Munck-Wikland E, Dalianis T. 2009. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *International journal of cancer*, 125 (2):362-366.
- Nguyen NT, Doerwald-Munoz L, Zhang H, Kim DH, Sagar S, Wright JR, Hodson DI. 2015. 0-7-21 hypofractionated palliative radiotherapy: an effective treatment for advanced head and neck cancers. *British Journal of Radiology*, 88 (1049):20140646.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5 (6):649-655.
- Palma DA, Nichols AC. 2014. Human papillomavirus in head and neck cancer. *Canadian Medical Association Journal*, 186 (5):370.
- Patil V, Joshi A, Noronha V, Deodhar J, Bhattacharjee A, Dhumal S, Chandrakanth MVK, Karpe A, Talreja V, Chandrasekharan A, Turkar S, Ramaswamy A, Prabhash K. 2016. Expectations and preferences for palliative chemotherapy in head and neck cancers patients. *Oral Oncology*, 63:10-15.
- Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Dunphy F, Eisele DW, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Haughey BH, Hicks WL, Jr., Hitchcock YJ, Jimeno A, Kies MS, Lydiatt WM, Maghami E, Martins R, McCaffrey T, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rodriguez CP, Samant S, Schuller DE, Shah JP, Weber RS, Wolf GT, Worden F, Yom SS, McMillian NR, Hughes M. 2014. Head and neck cancers, Version 2.2014. *Clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 12 (10):1454-1487.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. 2009. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology*, 92 (1):4-14.
- Piñeros M, Parkin DM, Ward K, Chokunonga E, Ervik M, Farrugia H, Gospodarowicz M, O'Sullivan B, Soerjomataram I, Swaminathan R, Znaor A, Bray F, Brierley J. 2019. Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. *The Lancet Oncology*, 20 (2):e103-e111.
- Pogorzelski M, Grünwald V. 2019. Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (SCCHN). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 144 (24):1691-1696.
- Posch D, Fuchs H, Kornek G, Grah A, Pammer J, Aretin M-B, Fueereder T. 2016. Docetaxel plus cetuximab biweekly is an active regimen for the first-line treatment of patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Scientific Reports*, 6 (1):32946.
- Price KAR, Cohen EE. 2012. Current Treatment Options for Metastatic Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 13 (1):35-46.
- Radbruch L, Payne S. 2009. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe : part 1. *European Journal of Palliative Care*, 16:278-289.
- Raj SK, Extermann M, AnnKish J, Sehovic M. 2013. A study of the impact of palliative chemotherapy and the effect of age on the quality of life of patients with recurrent or metastatic squamous cell head and neck cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 4:S96.
- Rawat S, Ahlawat P, Kakria A, Kumar G, Rangaraju RR, Puri A, Pal M, Chauhan D, Devnani B, Chadha P. 2017. Comparison between weekly cisplatin-enhanced radiotherapy and cetuximab-enhanced radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: first

- retrospective study in Asian population. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 13 (3):195-203.
- Riaz N, Sherman E, Koutcher L, Shapiro L, Katabi N, Zhang Z, Shi W, Fury M, Wong R, Wolden S, Rao S, Lee N. 2016. Concurrent Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *American journal of clinical oncology*, 39 (1):27-31.
- Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, Heideman DAM, Braakhuis BJM, Hesselink AT, Witte BI, Baatenburg de Jong RJ, Meijer CJLM, Snijders PJF, Brakenhoff RH. 2013. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *International journal of cancer*, 132 (7):1565-1571.
- Robert Koch-Institut. 2019. Krebs in Deutschland 2015/2016. Krebs in Deutschland.
- Roland NJ, Bradley PJ. 2014. The role of surgery in the palliation of head and neck cancer. *Current Opinion in Otolaryngology and Head Neck Surgery*, 22 (2):101-108.
- Salzwimmer M. 2008. Best supportive care in head and neck cancer. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 158 (9-10):278-282.
- Sato H, Tsukahara K, Okamoto I, Katsube Y, Shimizu A, Kondo T, Hanyu K, Fushimi C, Okada T, Miura K. 2019. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy plus cetuximab for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: comparison between platinum-sensitive and platinum-resistant patients. *Acta Oto-Laryngologica*, 139 (2):201-205.
- Scheufele R, Wilsdorf-Köhler H, Stabenow R 18.03.2020. Krebs in Thüringen, 2014/2015 <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/landesberichte/>.
- Schmitz S, Ang KK, Vermorken J, Haddad R, Suarez C, Wolf GT, Hamoir M, Machiels J-P. 2014. Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head and neck: current knowledge and future directions. *Cancer treatment reviews*, 40 (3):390-404.
- Shishodia NP, Divakar DD, Al Kheraif AA, Ramakrishnaiah R, Pathan AA, Parine NR, Chandroth SV, Purushothaman B. 2015. End stage palliative care of head and neck cancer: a case study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16 (3):1255-1258.
- Sindhu SK, Bauman JE. 2019. Current Concepts in Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 31 (1):145-154.
- Soulières D, Faivre S, Mesía R, Remenár É, Li S-H, Karpenko A, Dechaphunkul A, Ochsenreither S, Kiss LA, Lin J-C, Nagarkar R, Tamás L, Kim S-B, Erfán J, Alyasova A, Kasper S, Barone C, Turri S, Chakravarty A, Chol M, Aimone P, Hirawat S, Licitra L. 2017. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18 (3):323-335.
- Strieth S, Ernst BP. 2017. Aktuelle Entwicklung der molekular zielgerichteten Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 96 (03):185-198.
- Surmeli ZG, Ozveren A, Arslan C, Degirmenci M, Karaca B, Uslu R. 2019. Biweekly cetuximab in combination with platinum and 5-fluorouracil in metastatic head and neck carcinoma. *Indian Journal of Cancer*, 56 (1):4-8.
- Szturz P, Vermorken JB. 2020. Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: Raising the bar a step higher. *Oral oncology*, 101:104492-104492.
- Szturz P, Seiwert TY, Vermorken JB. 2017. How Standard Is Second-Line Cetuximab in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer in 2017? *Journal of Clinical Oncology*, 35 (20):2229-2231.
- Tiwana MS, Wu J, Hay J, Wong F, Cheung W, Olson RA. 2014. 25 year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: population-based outcomes from a Canadian province. *Oral Oncology*, 50 (7):651-656.

- Vermorken JB, Licitra L, Stöhlmacher-Williams J, Dietz A, Lopez-Picazo JM, Hamid O, Hossain AM, Chang SC, Gauler TC. 2013a. Phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin and cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Journal of Cancer*, 49 (13):2877-2883.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schueler A, Baselga J. 2007. Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab As a Single Agent in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (16):2171-2177.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. 2008. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 359 (11):1116-1127.
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, Foa P, Rottey S, Skladowski K, Tahara M, Pai VR, Faivre S, Blajman CR, Forastiere AA, Stein BN, Oliner KS, Pan Z, Bach BA, investigators S. 2013b. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 14 (8):697-710.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, Sitas F, Smith J, Stayner L, Straif K, Thun MJ, Wichmann HE, Wu AH, Zaridze D, Peto R, Doll R. 2004. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 96 (2):99-106.
- Vokes EE, Worden FP, Adkins D, Bauman JE, Lim D, Sukari A, Rao KA, Wagner SA, Curtis KK, Gitlitz BJ, Price KAR, Wade JL, Villaflor VM, De Souza JA, Karrison T, Stadler WM, Seiwert TY. 2015. A randomized phase II trial of the MET inhibitor tivantinib + cetuximab versus cetuximab alone in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33 (15\_suppl):6060-6060.
- Wang J, Sun H, Zeng Q, Guo XJ, Wang H, Liu HH, Dong ZY. 2019. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, 9:10.
- Wittekind C. 2016. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. John Wiley & Sons.
- Wolff K-D, Bootz F, Beck J, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B, Gauler T, Germann G, Gittler-Hebestreit N, Grötz K, Horch R, Ihrler S, Keilholz U, Lell M, Lübke A, Mantey W, Nusser-Müller-Busch R, Pistner H, Paradies K, Reichert T, Reinert S, Schliephake H, Schmitter M, Singer S, Westhofen M, Wirz S, Wittlinger M 18.03.2020. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-100OLI\\_S3\\_Mundh%C3%B6hlenkarzinom\\_122012-122015-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLI_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf).
- World Health Organisation 18.03.2020. WHO Definition of Palliative Care <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
- Worsham MJ. 2011. Identifying the risk factors for late-stage head and neck cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11 (9):1321-1325.
- Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. 2015. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncology*, 51 (8):727-730.
- Zandberg DP, Skinner H, Ferris RL. 2019. KEYNOTE-048: A Phase III Study of First-Line Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *ASCO Daily News*.

- Zech HB, Laban S, Schafhausen P, Bussmann L, Betz C, Busch CJ. 2019. Therapie der rezidierten und fernmetastasierten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. *HNO*, 67 (12):898-904.
- Zeng XT, Deng AP, Li C, Xia LY, Niu YM, Leng WD. 2013. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 8 (10):e79017.

## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 5.2.1.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve aller Patienten ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie.....	64
Abb. 5.2.1.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Bezug auf den Alkoholkonsum ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,002).....	64
Abb. 5.2.2.1 Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf den pathologischen (p) T-Status des Primärtumors ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,015) .....	66
Abb. 5.2.2.2 Kaplan-Meier-Kurve bezogen auf das Vorkommen von Nierenmetastasen ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p<0,0001).....	68
Abb. 5.2.2.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe von 5-Fluoruracil (5-FU) als Primärtherapie bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,008).....	69
Abb. 5.2.2.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe eines Taxans als Primärtherapie bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,003).....	70
Abb. 5.2.3.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Lokalisation des Rezidivs im Oropharynx ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,008) .....	71
Abb. 5.2.3.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe von 5-Fluoruracil (5-FU) bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums in der Rezidivtherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,023).....	75
Abb. 5.2.3.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Gabe eines Taxans bei Gabe eines Chemo-/ Immuntherapeutikums in der Rezidivtherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p<0,0001) .....	75
Abb. 5.2.4.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Verwendung des EXTREME-Protokolls als 1. palliative Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p<0,0001) .....	77
Abb. 5.2.4.2 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf den Abbruch der 1. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p<0,0001) .....	79

Abb. 5.2.4.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf den Wechsel zur 2. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p<0,0001) .....	79
Abb. 5.2.4.4 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die Dauer der 1. palliativen Chemotherapie in Tagen ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,039).....	80
Abb. 5.2.5.1 Kaplan-Meier-Überlebenskurve bezogen auf die verwendeten Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie ab dem Beginn der primären palliativen Chemotherapie (p=0,009).....	82

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 4.1.1. Kliniken der Datenerhebung in Erfassungsreihenfolge.....	25
Tab. 5.1.1.1 Verteilung der Patienten nach Geschlecht .....	31
Tab. 5.1.1.2 Erkrankungsalter in Jahren bei Diagnosestellung .....	31
Tab. 5.1.1.3 Häufigkeiten der Komorbiditäten .....	32
Tab. 5.1.1.4 Alkoholkonsum.....	33
Tab. 5.1.1.5 Anzahl der ethanolhaltigen Getränke pro Tag .....	33
Tab. 5.1.1.6 Nikotinkonsum.....	33
Tab. 5.1.2.1 Anzahl der Tumoren, die beim Patienten insgesamt diagnostiziert wurden.....	34
Tab. 5.1.2.2 Häufigkeiten der Tumorlokalisationen .....	34
Tab. 5.1.2.3 Histologie des Primärtumors.....	35
Tab. 5.1.2.4 Grading, klinischer (c) und pathologischer (p) TNM-Status, UICC-Stadien des Primärtumors.....	36
Tab. 5.1.2.5 Häufigkeiten klinischer oder pathologischer Fernmetastasen; Lymphknotenmetastasen .....	38
Tab. 5.1.2.6 Therapie des Primärtumors .....	39
Tab. 5.1.2.7 Häufigkeiten der verwendeten Chemotherapeutika der Primärtherapie .....	39
Tab. 5.1.3.1 Häufigkeiten der Rezidiv-/Progressentstehung, Anzahl der Rezidive, Lokalisation des Rezidivs und erzielte Tumorfreiheit pro Lokalisation .....	40
Tab. 5.1.3.2 Lokalisation des 1. Rezidivs, Lokalisation des nicht mehr kurativ behandelbaren Tumors .....	42
Tab. 5.1.3.3 Histologie, Grading, TNM-Klassifikation, UICC-Stadien des Rezidivs oder Progresses .....	43

Tab. 5.1.3.4 Verteilung der Fernmetastasen des Progresses und Rezidivs, Lymphknotenmetastasierung.....	45
Tab. 5.1.3.5 Therapie des 1. Rezidivs; verwendete Chemo-/Immuntherapeutika der Therapie des 1. Rezidivs (Operation =OP).....	46
Tab. 5.1.4.1 Art der Therapie, Medikamente der 1. palliativen Chemotherapie, EXTREME-Schema .....	47
Tab. 5.1.4.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 1. palliativen Chemotherapie.....	48
Tab. 5.1.4.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 1. palliativen Chemotherapie ....	49
Tab. 5.1.4.4 palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation zusätzlich/ nach 1. Palliativen Chemotherapie .....	50
Tab. 5.1.4.5 Wechsel der 1. palliativen Chemotherapie.....	50
Tab. 5.1.4.6 Dauer der 1. palliativen Chemotherapie in Tagen, Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie in Jahren .....	51
Tab. 5.1.5.1 Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie .....	51
Tab. 5.1.5.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 2. palliativen Chemotherapie.....	52
Tab. 5.1.5.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 2. palliativen Chemotherapie ....	53
Tab. 5.1.5.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 2. palliativen Chemotherapie .....	53
Tab. 5.1.5.5 Wechsel der 2. palliativen Chemotherapie.....	54
Tab. 5.1.5.6 Dauer der 2. palliativen Chemotherapie in Tagen .....	54
Tab. 5.1.6.1 Medikamente der 3. palliativen Chemotherapie .....	54
Tab. 5.1.6.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 3. palliativen Chemotherapie.....	55
Tab. 5.1.6.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 3. palliativen Chemotherapie ....	56
Tab. 5.1.6.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation zusätzlich/ nach 3. palliativen Chemotherapie .....	56
Tab. 5.1.6.5 Wechsel der 3. palliativen Chemotherapie.....	57
Tab. 5.1.6.6 Dauer der 3. palliativen Chemotherapie in Tagen .....	57
Tab. 5.1.7.1 Medikamente der 4. palliativen Chemotherapie .....	57
Tab. 5.1.7.2 Anzahl der durchgeführten Zyklen 4. palliativen Chemotherapie.....	58
Tab. 5.1.7.3 Response, Abbruch, Gründe des Abbruchs der 4. palliativen Chemotherapie ....	58
Tab. 5.1.7.4 Palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 4. palliativen Chemotherapie .....	59
Tab. 5.1.7.5 Wechsel der 4. palliativen Chemotherapie.....	59
Tab. 5.1.7.6 Dauer der 4. Palliativen Chemotherapie in Tagen .....	60

Tab. 5.1.8.1	Medikamente der 5. palliativen Chemotherapie .....	60
Tab. 5.1.8.2	Anzahl der durchgeführten Zyklen, Response, Abbruch, palliative Bestrahlung, best supportive care, palliative Operation (OP) zusätzlich/ nach 5. palliativen Chemotherapie .....	60
Tab. 5.1.9.1	Anzahl der palliativen Chemotherapien die ein Patient insgesamt erhalten hat ..	61
Tab. 5.1.9.2	Grund der palliativen Chemotherapie .....	61
Tab. 5.1.10.1	Anzahl der zum Zeitpunkt der Untersuchung lebenden Patienten.....	62
Tab. 5.1.10.2	Follow-up-Zeit, Überlebenszeit in Tagen .....	62
Tab. 5.2.1.1	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose .....	63
Tab. 5.2.2.1	Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der Tumoren, die ein Patient insgesamt hatte .....	65
Tab. 5.2.2.2	Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation, Histologie, Grading, cTNM, pTNM, UICC-Stadieneinteilung des Primärtumors .....	65
Tab. 5.2.2.3	Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation von Fernmetastasen (M+) des Primärtumors .....	67
Tab. 5.2.2.4	Überlebensraten bezogen auf die Therapie des Primärtumors (Operation =OP). 68	
Tab. 5.2.3.1	Überlebensraten bezogen auf das Auftreten eines Rezidivs/Progresses und Anzahl der Rezidive .....	70
Tab. 5.2.3.2	Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation des Rezidivtumors .....	71
Tab. 5.2.3.3	Überlebensraten bezogen auf den TNM-Status und UICC-Kriterien des Rezidivs .....	72
Tab. 5.2.3.4	Überlebensraten bezogen auf die Lokalisation von Metastasen des inkurablen Tumors (Progress) und Rezidivs .....	73
Tab. 5.2.3.5	Überlebensraten bezogen auf die Therapie des Rezidivs.....	74
Tab. 5.2.4.1	Überlebensraten bezogen auf den Grund, der zur palliativen Chemotherapie geführt hat und Alter bei Beginn der 1. palliativen Chemotherapie.....	76
Tab. 5.2.4.2	Überlebensraten bezogen auf die Art der Therapie und die verwendeten Medikamente der 1. palliativen Chemotherapie.....	76
Tab. 5.2.4.3	Überlebensraten bezogen auf die Anwendung des EXTREME-Protokolls (Cetuximab, 5-Fluoruracil, Platin) als 1. palliative Chemotherapie.....	77
Tab. 5.2.4.4	Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Zyklen der 1. palliativen Chemotherapie.....	78
Tab. 5.2.4.5	Überlebensraten bezogen auf den Abbruch der 1. palliativen Chemotherapie und einen Wechsel zur 2. palliativen Chemotherapie .....	78

Tab. 5.2.4.6 Überlebensraten bezogen auf Response, palliative Bestrahlung, palliative Operation, best supportive care (Operation =OP) .....	80
Tab. 5.2.4.7 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 1. palliativen Chemotherapie .....	81
Tab. 5.2.5.1 Überlebensraten bezogen auf die Medikamente der 2. palliativen Chemotherapie.....	81
Tab. 5.2.5.2 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Zyklen der 2. palliativen Chemotherapie, den Abbruch und den Wechsel zur 3. palliativen Chemotherapie.....	82
Tab. 5.2.5.3 Überlebensraten bezogen auf Response, palliative Bestrahlung, palliative Operation (OP), best supportive care .....	83
Tab. 5.2.5.4 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 2. palliativen Chemotherapie .....	84
Tab. 5.2.6.1 Überlebensraten bezogen auf die bei der 3. palliativen Chemotherapie verwendeten Medikamente.....	84
Tab. 5.2.6.2 Überlebensraten der durchgeführten Zyklen der 3. palliativen Chemotherapie ..	85
Tab. 5.2.6.3 Überlebensraten bezogen auf den Abbruch der 3. palliativen Chemotherapie und Wechsel auf 4. palliative Chemotherapie .....	85
Tab. 5.2.6.4 Überlebensraten bezogen auf die Response auf die 3. palliative Chemotherapie.....	85
Tab. 5.2.6.5 Überlebensraten bezogen auf die Dauer der 3. palliativen Chemotherapie .....	86
Tab. 5.2.7.1 Überlebensraten bezogen auf die Anzahl der palliativen Chemotherapien, die ein Patient insgesamt erhalten hat .....	86
<i>Tab. 5.3.1.1 Inzidenz pro 100000 Einwohner in den Jahren 2015-2018.....</i>	<i>86</i>
<i>Tab. 5.3.2.1 Geschlechtsbezogene Inzidenz pro 100000 Einwohner in den Jahren 2015-2018 .....</i>	<i>87</i>
Tab. 6.2.4.1 Vergleich des EXTREME-Protokolls nach Vermorken et al. und Surmeli et al. (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate) .....	101
Tab. 6.2.4.2 Therapie nach Platinversagen (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate; Standard-Arm = Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel) .....	103
Tab. 6.2.4.3 EXTREME bei platinsensiblen und platinrefraktären Patienten (OS= Overall Survival; TTP= time to progression; RR= Response rate; DCR= disease control rate) .....	105

Tab. 6.2.4.4 Overall Survival in Monaten der KEYNOTE-048-Studie (CPS=kombinierter positive Score; 5-FU= 5-Fluoruracil) ..... 106

Tab. 6.2.4.5 Progression-free-survival in Monaten der KEYNOTE-048-Studie (CPS=kombinierter positive Score; 5-FU= 5-Fluoruracil)..... 106

### 9.3 Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Univ.-Prof. Dr. Guntinas-Lichius für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und die umfassende Betreuung während allen Phasen des Entstehungsprozesses der Arbeit. Stets stand er für alle Fragen und Probleme zur Verfügung und ermöglichte durch seinen fachlichen Rat und kritische Betrachtung die Fertigstellung der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Beteiligten, die für die Zusammenstellung der Datenbank verantwortlich waren, bedanken. Stellvertretend möchte ich dafür die Ansprechpartner der Kliniken in Erfurt, Gera, Suhl und Nordhausen nennen: Dr. Breitenstein, Oberärztin in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde am Helios-Klinikum Erfurt, Prof. Dr. Müller, Chefarzt in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des SRH Wald-Klinikums Gera, Dr. Lochner, leitender Oberarzt in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des SRH Zentralklinikums Suhl und Prof. Dr. Büntzel, Chefarzt in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des Südharzlinikums Nordhausen.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie für die unermüdliche Unterstützung und Motivation bedanken, die mir stets geholfen hat an meinen Zielen und Träumen festzuhalten und diese Promotion erst möglich gemacht haben.

#### 9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. Guntinas-Lichius

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 19.03.2020

Lisa Morkramer