

**Behandlungsergebnisse von Hypopharynxkarzinomen**  
**Eine retrospektive Single-Center-Analyse**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Fischer, Yvonne-Christine  
aus Langenhagen

Gießen 2021

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Gutachterin: Prof. Dr. med. U. Bockmühl

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Arens

Tag der Disputation: 02.06.2022

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Epidemiologie .....	1
1.2	Ätiologie.....	2
1.3	Anatomie des oberen Digestivtraktes .....	2
1.3.1	Makroanatomie.....	2
1.3.2	Histologie .....	4
1.3.3	Lymphsystem des Halses .....	4
1.4	Wachstumsverhalten des Hypopharynxkarzinoms .....	5
1.5	TNM- und UICC Klassifikation .....	7
1.6	Symptome und Diagnostik.....	8
1.7	Karnowsky-Index.....	9
1.8	Therapie .....	10
1.8.1	Chirurgische Therapie des Primärtumors.....	10
1.8.2	Neck dissection .....	11
1.8.3	Strahlentherapie.....	12
1.8.4	Chemotherapie .....	13
1.8.5	Immuntherapie .....	14
1.9	Nachsorge.....	14
2	Fragestellung .....	15
3	Material und Methode .....	16
3.1	Patienten.....	16
3.2	Methode .....	16
3.3	Statistische Auswertung.....	21
4	Ergebnisse .....	22
4.1	Alter und Geschlecht.....	22
4.2	Risikofaktoren.....	22

4.3	Karnowsky-Index (KI).....	23
4.4	Tumorlokalisation .....	24
4.5	Histologie und Grading .....	25
4.6	TNM-Klassifikation .....	26
4.7	UICC-Tumorstadium .....	29
4.8	Therapie .....	29
4.9	Lokalrezidive .....	31
4.10	Metachrone lokoregionäre Lymphknotenmetastasen .....	34
4.11	Metachrone Fernmetastasen.....	38
4.12	Metachrone Zweitkarzinome .....	42
4.13	Überlebensanalyse .....	43
4.13.1	Gesamtüberleben.....	44
4.13.2	Rezidivfreies Überleben.....	50
4.13.3	Metastasenfreies Überleben .....	56
4.14	Multivariate Cox-Regression .....	62
5	Diskussion .....	65
5.1	Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich mit den Literaturangaben.....	65
5.1.1	Alter und Geschlecht.....	65
5.1.2	Risikofaktoren .....	65
5.1.3	Histologie .....	65
5.1.4	Lokalisation und Stadienverteilung.....	65
5.2	Therapieschemata der Primärtumoren .....	67
5.3	Häufigkeit von Lokalrezidiven, metachronen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sowie syn- und metachronen Zweitkarzinomen.....	68
5.4	Gesamtüberlebensrate und krankheitsfreie Überlebensrate .....	72
5.5	Korrelation zwischen Tumorcharakteristika und Überleben .....	74
5.6	Korrelation Therapiemodalität und Gesamtüberleben .....	75
5.7	Unabhängige prognostische Marker für das Überleben.....	79

5.8	Zukunftsperspektiven in der Tumorthherapie.....	80
6	Schlussfolgerung .....	83
7	Zusammenfassung .....	85
7.1	Summary .....	86
8	Abbildungsverzeichnis .....	87
9	Tabellenverzeichnis.....	90
10	Literaturverzeichnis.....	92
11	Anhang .....	103
12	Erklärung zur Dissertation .....	109
13	Danksagung.....	110

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie

Hypopharynxkarzinome gehören zu den Kopf-Hals-Malignomen, deren heterogene Gruppe auch die bösartigen Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx und des Larynx umfasst. Weltweit rangieren Malignome der Kopf-Hals-Region mit ca. 500.000 Neuerkrankungen unter den 10 häufigsten bösartigen Neubildungen [19][32]. Die Hypopharynxkarzinome haben daran einen Anteil von 5-8% [8][6] [40][60]. Die Inzidenz des Hypopharynxkarzinoms variiert stark von Land zu Land. Besonders häufig sind sie in Asien, speziell in Indien beschrieben. Hier wird ein Zusammenhang mit dem Konsum von Kautabak, Stachel- und Betelnüssen diskutiert [77]. In den USA wird die Anzahl von Neuerkrankungen jährlich auf 2450 geschätzt, wobei sie zwischen 1973 und 2010 um ca. 2% jährlich abgenommen hat [50]. Dies wird vor allem mit einem Rückgang des Nikotin- und Alkoholkonsums in Zusammenhang gebracht [60][80]. Im europäischen Vergleich liegt die höchste Inzidenz an Hypopharynxkarzinomen in Süd-Europa, vor allem in Frankreich [7]. Nach Angaben des Deutschen Krebsregisters gibt es für Deutschland keine gesicherten Inzidenzdaten für das isolierte Hypopharynxkarzinom, aber im Jahr 2010 erkrankten an bösartigen Tumoren der Mundhöhle und des Rachens 9340 Männer und 3490 Frauen [72]. Häufig wird das Hypopharynxkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium festgestellt und dann als Larynxkarzinom klassifiziert [80][8]. Der Haupterkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Dabei erkranken Männer 4-10-mal häufiger als Frauen [8][19].

Ca. 70% der Hypopharynxkarzinome gehen vom Sinus piriformis aus, 15-20% von der Postkrikoidregion und 10-15% von der Hypopharynxhinterwand [64].

Gekennzeichnet sind Hypopharynxkarzinome durch eine lange Symptomfreiheit der Patienten, durch ein frühes submuköses Wachstum und durch hohe Raten an regionären Metastasen und Fernmetastasen [30][50]. 70-80% der Patienten stellen sich erstmals im Stadium III oder IV der Erkrankung vor. Bei Erstdiagnose findet sich bereits in über 60% eine lymphogene Metastasierung. Okkulte Metastasen werden auf 30-40% geschätzt. Fernmetastasen werden bei Erstdiagnose in 10-30% der Fälle diagnostiziert [73]. Außerdem weist das Hypopharynxkarzinom unter allen Kopf-Hals-Malignomen die höchste Rate an Zweitkarzinomen auf, insbesondere in der Lunge und dem Ösophagus [5][63]. Hypopharynxkarzinome weisen die schlechteste Prognose aller Kopf-

Hals-Malignome auf. Die 5 Jahres-Überlebensraten variierten in der Literatur zwischen 10 und 60% [14].

## **1.2 Ätiologie**

Nikotin und Alkohol sind die dominantesten Risikofaktoren der Kopf-Hals-Malignome, wobei für die Entstehung der Hypopharynxkarzinome der chronische Alkoholkonsum als stärkster Risikofaktor gilt [60]. Der gemeinsame Alkohol- und Nikotinkonsum hat einen synergistischen, multiplizierenden Effekt. Es besteht eine Dosis-Effekt-Beziehung bezüglich des Risikos der Malignomentstehung [96] [80][79][10].

Als weitere Risikofaktoren werden industrielle Toxine wie Chrom, Nickel und Radium angesehen. Das humane Papillomavirus spielt in der Karzinogenese des Hypopharynxkarzinoms, im Gegensatz zum Oropharynxkarzinom, eher eine untergeordnete Rolle [60]. Studien von Joo et al., Wendt et al. und Wilson et al. [44][92][94] konnten nur in max. 11% der Fälle eine HPV-16 Assoziation unter den Hypopharynxkarzinomen nachweisen.

## **1.3 Anatomie des oberen Digestivtraktes**

### **1.3.1 Makroanatomie**

Der Hypopharynx bildet den untersten und längsten Abschnitt der oberen Schluckstraße auf Höhe des Kehlkopfskelettes. Er umfasst den Raum von der Oberkante der Epiglottis bis zum Ringknorpel und geht am Ösophagusmund in den Ösophagus über (s. Abb.1). Man unterscheidet folgende drei anatomische Unterbezirke:

Hypopharynxhinterwand: liegt vor dem 3.-6. Halswirbelkörper.

Postkrikoidregion: von der Hinterwand des Kehlkopfes bis zur Unterkante des Ringknorpels reichend.

Recessus piriformis: Schleimhauttasche beidseitig zwischen Schildknorpel und aryepiglottischer Falte.

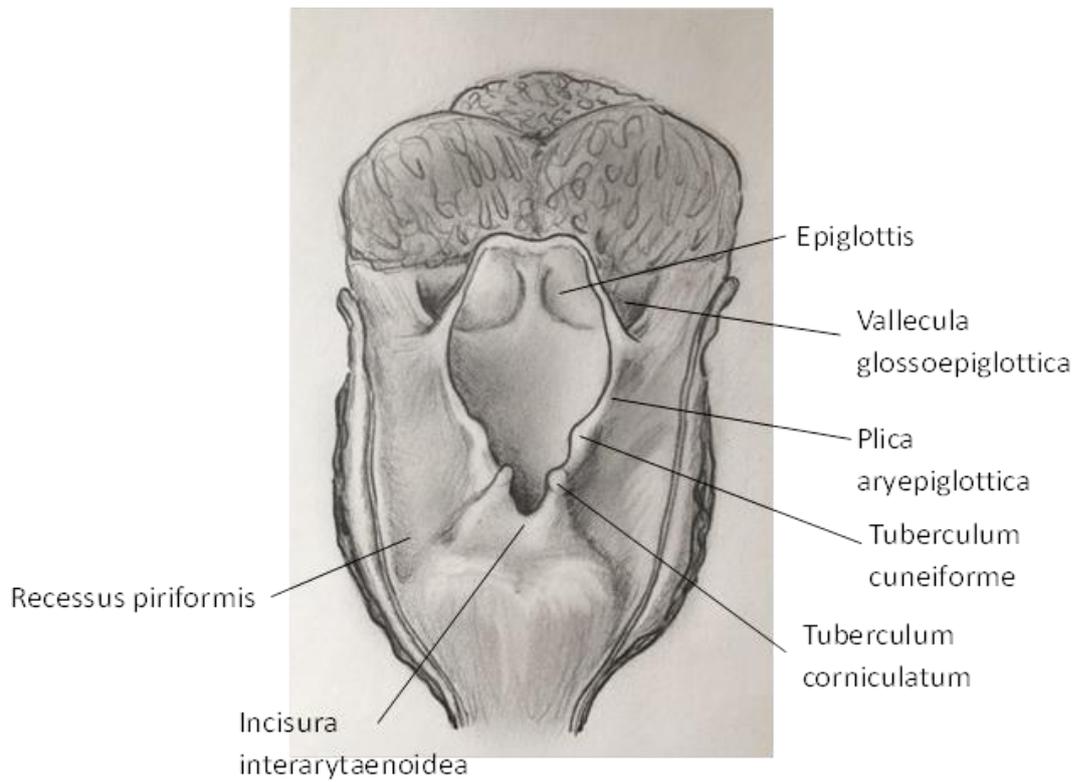


Abb. 1: Zeichnung des anatomischen Aufbaus des Hypopharynx

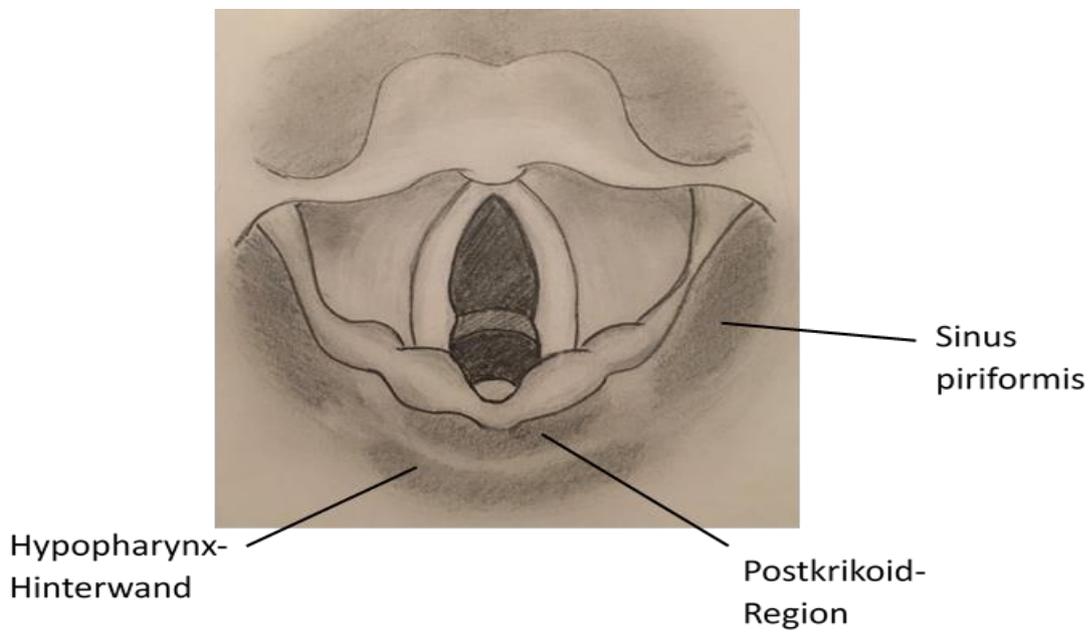


Abb. 2: Zeichnung der anatomischen Unterbezirke des Hypopharynx

Histomorphologisch ist der Hypopharynx ein Muskelschlauch, der innen von einer Schleimhaut aus geschichtetem unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet ist. Als Regio digestoria des Pharynx sind fast ausschließlich muköse Drüsen in der Schleimhaut vorhanden. Der große Anteil an lymphatischem Gewebe innerhalb der Mukosa spielt aus pathomorphologischer Sicht beim Vorliegen eines Malignoms eine wichtige Rolle. Die Blutversorgung des Pharynx erfolgt arteriell hauptsächlich über das Stromgebiet der A. carotis externa (Äste der A. facialis, A. maxillaris und A. pharyngea ascendens). Das venöse Blut mündet über den dorsal gelegenen Plexus pharyngeus direkt und indirekt in die Vena jugularis interna.

Der Nervus glossopharyngeus sowie der Nervus vagus sind über den Plexus pharyngeus maßgeblich an der motorischen, sensiblen und vegetativen Innervation des Hypopharynx beteiligt [69].

### **1.3.2 Histologie**

Mehr als 90% der malignen Tumoren des Hypopharynx sind Plattenepithelkarzinome [19]. Sehr selten finden sich lymphoepitheliale Karzinome, Malignome der kleinen Speicheldrüsen oder maligne Lymphome [30].

### **1.3.3 Lymphsystem des Halses**

Der Lymphabfluss im Kopf-Hals-Bereich erfolgt über ca. 300 Lymphknoten, die über ein komplexes Lymphgefäßsystem in Verbindung stehen. Die Lymphe drainiert entlang konstanter Lymphbahnen in bestimmte Lymphknotengruppen.

Die Lokalisation der Lymphknoten wird entsprechend der Klassifikation des „Committee for Neck Dissection Classification“ der „American Head and Neck Society“ [71] angegeben.

Diese unterteilt sechs Hals-Level:

Level I:        Submentale (Ia) und submandibuläre (Ib) Lymphknoten

Zwischen Os hyoideum und M. mylohyoideus bis zum hinteren Rand der Gl. submandibularis; Nll. submentales liegen vor dem vorderen Bauch des M. digastricus, Nll. submandibulares postolateral

Level II:      Obere juguläre Lymphknoten

Zwischen der Schädelbasis und dem Os hyoideum, hinter der Gl. submandibularis bis zum hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus; unterschieden wird IIa (anterior, lateral oder medial der V. jugularis interna) von IIb (dorsal der V. jugularis interna)

Level III:      Mittlere juguläre Lymphknoten

Zwischen Os hyoideum, Ringknorpel, Hinterrand des M. omohyoideus und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus

Level IV:      Untere juguläre Lymphknoten

Zwischen Ringknorpel, Klavikula, Hinterrand des M. sternohyoideus und Hinterrand des M. sternocleidomastoideus

Level V:      Hinteres Halsdreieck

Von der Schädelbasis bis zur Klavikula; hinter dem M. sternocleidomastoideus; unterschieden wird Va (oberhalb des Ringknorpels) von Vb (unterhalb des Ringknorpels)

Level VI:      Vorderes Halsdreieck

Vom Os hyoideum, Manubrium sterni und ventral der V. jugularis interna

Neben den 6 Lymphknotengruppen gibt es noch die retroaurikulären, subokzipitalen, parotidealen und retropharyngealen Lymphknoten.

Der Lymphabfluß des Hypopharynx erfolgt hauptsächlich über die Lymphknoten der Level II und III, seltener IV. Die Lymphe der Hypopharynxhinterwand gelangt über die retropharyngealen Lymphknoten zu den Lymphknoten der Level II und III [12][41].

#### **1.4 Wachstumsverhalten des Hypopharynxkarzinoms**

Karzinome des Sinus piriformis neigen zur frühen Tumorausdehnung nach lateral und apikal mit Invasion des Knorpels und submuköser Ausdehnung von mehr als 10 mm. Bei Tumoren der Hypopharynxlateralwand kommt es zu 55% zur Schildknorpelinvasion, v.a. dorsal. Tumoren der Hypopharynxhinterwand weisen aufgrund der submu-

kösen Ausbreitung und Infiltration der prävertebralen Faszie die schlechteste Prognose auf [38].

Bei Erstdiagnose finden sich bereits in 60-80% Lymphknotenmetastasen, und die Zahl der kontralateralen okkulten Metastasen wird bis auf 40% geschätzt [86]. Eine Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und der Inzidenz von lokoregionären Metastasen konnte in verschiedenen Untersuchungen nicht hergestellt werden. Entscheidend sind Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad des Primärtumors. Gering oder undifferenzierte Karzinome gehen häufiger mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen einher [88]. Ein großer Teil der zervikalen Lymphknotenmetastasen hat bei ihrer operativen Ausräumung bereits die Kapsel durchbrochen und das umgebende Weichteilgewebe infiltriert [89]. Beim Vorliegen eines solchen Metastasierungsmusters ist die Gesamtprognose erheblich eingeschränkt [49].

Beim Hypopharynxkarzinom besteht die höchste Inzidenz von Fernmetastasen unter allen Malignomen des oberen Aerodigestivtrakts. Bei bis zu 60% aller Patienten mit einem diagnostizierten Hypopharynxkarzinom können Fernmetastasen bei Erstdiagnose oder im Verlauf beobachtet werden [48]. In retrospektiven Studien von Spector et al. und Duprez lag eine Fernmetastasierung im Verlauf von 24% bzw. 21% vor. Im Falle einer Fernmetastasierung werden am häufigsten pulmonale Metastasen diagnostiziert [81][27]. Es kommen aber auch Leber- und Knochenmetastasen sowie Haut- und Hirnmetastasen vor [33].

Neben einer Regional- und Fernmetastasierung ist die Entstehung eines Zweitkarzinoms keine Seltenheit. Der weitaus größte Anteil der Zweitkarzinome findet sich mit ca. 36% im Kopf- und Halsbereich [87]. In einer großen multizentrischen Studie wird der Anteil der Hypopharynxkarzinom-Patienten, bei denen ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde, mit 14,2 % angegeben [42]. Zweittumoren kommen häufig in der Lunge und im Ösophagus vor [42][56]. Neben supraglottischen Larynxkarzinomen weisen Hypopharynxkarzinome (23%) die höchste Rate an Zweitkarzinomen der Lunge auf [61]. Dafür verantwortlich ist die identische exogene Belastung der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtrakts mit ähnlichem lokalen Immunstatus bei gleicher intraindividuellem genetischer Prädisposition. [14][61][53].

Die Tumorausdehnung sowie der Metastasenstatus werden beim Hypopharynxkarzinom ebenso wie bei allen anderen Malignomen durch das TNM-System klassifiziert.

## 1.5 TNM- und UICC Klassifikation

Die Einteilung der Hypopharynxkarzinome nach Größe (T- Klassifikation), Befall der Halslymphknoten (N-Status) und Fernmetastasen (M1) erfolgte nach der offiziellen TNM-Klassifikation von 2010, sowie nach der Stadieneinteilung nach UICC (gültig ab 1997) [95].

<b>T-Klassifikation</b>	
<b>T1</b>	Tumor auf einen Unterbezirk begrenzt und maximal 2cm groß
<b>T2</b>	Invasion von mehr als einem Unterbezirk, Invasion eines angrenzenden Bezirkes, oder Tumorgröße größer als 2cm bis maximal 4cm
<b>T3</b>	Tumor größer als 4 cm, oder Fixation des Hemilarynx
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Schildknorpel, Ringknorpel, Weichteile des Halses, Schilddrüse, Ösophagus
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert prävertebrale Faszie oder Muskel, Mediastinum, A. carotis interna/externa

<b>N-Klassifikation</b>	
<b>N1</b>	Solitäre Lymphknotenmetastase, maximal 3cm
<b>N2a</b>	Solitäre Lymphknotenmetastase über 3cm, maximal 6cm
<b>N2b</b>	Mehrere Lymphknotenmetastasen ipsilateral, keine über 6cm
<b>N2c</b>	Lymphknotenmetastasen bilateral oder kontralateral, keine über 6cm
<b>N3</b>	Lymphknotenmetastase über 3cm

<b>M-Klassifikation</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

<b>L-Klassifikation</b>	
<b>L0</b>	Keine Invasion von Lymphgefäßen
<b>L1</b>	Invasion von Lymphgefäßen

<b>V-Klassifikation</b>	
<b>V0</b>	Keine Veneninvasion von Tumorzellen
<b>V1</b>	Veneninvasion von Tumorzellen

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

## 1.6 Symptome und Diagnostik

Aufgrund primär eher unspezifischer Symptome wie Fremdkörpergefühl oder Dysphagie wird die Mehrzahl der Hypopharynxkarzinome erst im fortgeschrittenen Tumorstadium und/oder dem Vorhandensein von regionären Metastasen gestellt, nämlich dann, wenn tumorbedingte Beschwerden wie Schmerzausstrahlung ins Ohr, gelegentliche Aspiration von Speichel und Nahrung oder Stimmstörungen oder gar Luftnot hinzutreten.

Zu den diagnostischen Standardverfahren gehören die HNO-Spiegeluntersuchung, inklusive der Lupenlaryngoskopie mit Beurteilung des Hypopharynx und Larynx, sowie der Stimmlippenbeweglichkeit. Das entspricht der klinischen Ersterfassung der Tumorausdehnung, die mit der Panendoskopie in Narkose komplettiert wird. In dieser werden die Trachea und Bronchien sowie der Ösophagus in Narkose untersucht, um die genaue Tumorausdehnung zu bestimmen und eventuelle Zweitkarzinome zu sichern bzw. aus-

zuschließen. Zur genauen Feststellung des Tumorstadiums wird das sog. Staging durch die radiologische Diagnostik, bestehend aus Sonographie des Halses, Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie des Halses (MRT) sowie CT vom Thorax und Sonographie des Abdomens, vervollständigt [9][68][90].

## 1.7 Karnowsky-Index

Der Karnowsky-Index dient der Einschätzung symptombezogener Einschränkungen bezüglich der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Patienten mit malignen Erkrankungen, beschrieben durch David A. Karnowsky im Jahr 1949 [62]. Anhand einer Skala mit Abstufungen in 10-Punkt Schritten von 100% bei keinerlei Beschwerden bis 0% (Tod) kann die Prognose sowie die Lebensqualität einheitlich eingestuft werden.

<b>Karnowsky-Index (%)</b>	
<b>100</b>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
<b>90</b>	Fähig zur normalen Aktivität, kaum oder geringe Symptome
<b>80</b>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
<b>70</b>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
<b>60</b>	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
<b>50</b>	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
<b>40</b>	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
<b>30</b>	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
<b>20</b>	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
<b>10</b>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
<b>0</b>	Tod

## 1.8 Therapie

Die Wahl der Erstbehandlung wird u.a. durch Kriterien der technischen Resektabilität des Tumors bestimmt, sowie in Abhängigkeit vom Wunsch des Patienten nach Funktions- und Organerhalt fallbezogen individuell in der interdisziplinären Tumorkonferenz auf der Basis der NCCN–Leitlinien [[www.nccn.org](http://www.nccn.org)] diskutiert und festgelegt. Als Standardtherapie gilt für resezierbare Tumore die komplette Resektion mit anschließender Strahlentherapie oder Radiochemotherapie und für nicht oder schwer resektable Tumoren die primäre kombinierte Radiochemotherapie, die durch die verbesserten strahlentherapeutischen Techniken, insbesondere die intensitätsmodulierte Strahlentherapie an Bedeutung gewonnen haben [36].

### 1.8.1 Chirurgische Therapie des Primärtumors

Die operative Tumorentfernung ist nach wie vor die Therapie der ersten Wahl. Dabei stehen die klassischen transzervikalen chirurgischen Eingriffe und transoralen laserchirurgischen Techniken zur Verfügung.

Je nach Tumorausdehnung und –lokalisierung werden nachfolgende operative Eingriffe durchgeführt.

#### 1.8.1.1 Transorale mikrolaryngoskopische CO<sub>2</sub>-Laserresektion

So wie bei den Larynxkarzinomen hat sich die transorale mikrolaryngoskopische CO<sub>2</sub>-Laserchirurgie in der organerhaltenden Therapie kleinerer und mittlerer Hypopharynxkarzinome durchgesetzt [1][82]. Die Voraussetzung für eine sichere Tumorsektion ist dabei die optimale Exposition des Kehlkopfes und des Sinus piriformis. Günstig sind verschiebliche Tumore des Recessus piriformis ohne Infiltration des paraglottischen Raumes mit frei einsehbarem Apex des Sinus piriformis, freiem Aryknorpel (aryepiglottische Falte) und frei beweglichen Stimmlippen. Die relativ selten vorkommenden Karzinome der Hypopharynxhinterwand können laserchirurgisch reseziert werden, wenn eine Infiltration in das Ligamentum longitudinale praevertebrale bzw. eine Tumorfixation am Wirbelkörper ausgeschlossen werden kann [3]. Kontraindikationen für die transorale Laserchirurgie sind das schwer einstellbare Postkrikoidkarzinom, die Infiltration des Ösophaguseinganges und des Endolarynx. Karzinome des Sinus piriformis können blockweise reseziert werden, wodurch die lokale Infiltration des Tumors erkennbar wird. Die Resektionsränder sollten einen Sicherheitsabstand zum Tumor von

2-3cm haben. Die Resektion kann, falls erforderlich, auf den Oropharynx und die angrenzenden Halsweichteile ausgedehnt werden. Die in sano Resektion wird intraoperativ immer durch Schnellschnitt-Untersuchungen gesichert [45][59][90].

#### 1.8.1.2 Larynx-Pharynxteilresektion

Zu den konventionellen Tumorresektionen gehören die transzervikale partielle Pharyngektomie und die partielle Laryngopharyngektomie. Zu letzterer zählen die suprakrikoidale Hemilaryngopharyngektomie und die supraglottische Hemipharyngolaryngektomie [1].

#### 1.8.1.3 Laryngo-Pharyngektomie

Bei ausgedehnten Tumoren (T3-T4) mit ausgedehnter Infiltration der Hypopharynxhinterwand oder der Postkrikoidregion kann eine Pharyngektomie in Kombination mit einer Laryngektomie erforderlich werden. Die Pharynxdefekte können mit verschiedenen Lappenplastiken, z.B. dem gestielten myokutanen Pectoralis-major-Insellappen oder dem freien mikrovaskulär gestielten Unterarm-Hautlappen gedeckt werden. Im Falle einer Tumorausdehnung auf den proximalen Ösophagus ist dessen Resektion mit einem Magenhochzug und dem freien mikrovaskulär anastomosierten Jejunuminterponat möglich [3].

Palliative chirurgische Maßnahmen haben das Ziel die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Dies kann in Form eines Tumordebulkings oder einer Tracheotomie bei verlegten Atem- und Schluckwegen erfolgen [10].

### **1.8.2 Neck dissection**

Je nach Tumorstadium ist eine ein- oder beidseitige Ausräumung der Lymphknotenstationen des Halses erforderlich. Es wird zwischen einer radikalen, modifiziert radikalen und selektiven Vorgehensweise unterschieden (siehe Tab. 1). Welches Verfahren angewandt wird, hängt im Wesentlichen von der Primärtumorlokalisation und dem Tumorstadium ab [84].

Tab. 1: Übersicht der Arten einer Neck dissection

<b>Art der Neck diss.</b>	<b>Auszuräumende Lymphknotenlevel</b>	Nicht lymphatische Strukturen ( <b>N. accessorius, V. jugularis int., M. sternocleidomastoideus</b> )
<b>Radikal</b>	<b>I-V</b>	<b>Alle</b> der nicht lymphatischen Strukturen werden <b>entfernt</b>
<b>Modifiziert radikal</b>	<b>I-V</b>	<b>Mind. eine</b> nicht lymphatische Struktur wird <b>belassen</b>
<b>Selektiv</b> supraomohyoidal lateral posterolateral anterior anterolateral	<b>I-III</b> <b>II-IV</b> <b>II-V</b> <b>VI</b> <b>I-IV</b>	<b>Alle</b> der nicht lymphatischen Strukturen werden <b>belassen</b>

### 1.8.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Hypopharynxkarzinome. Sie kann als alleinige kurative Therapie von kleinen Tumoren oder adjuvant nach Resektion oder sekundär bei Rezidiven eingesetzt werden. Häufig wird die Strahlentherapie mit einer Operation, einer Chemotherapie (simultan oder sequentiell) und mit monoklonalen Antikörpern kombiniert eingesetzt.

Das Prinzip der Strahlentherapie beruht auf der Zerstörung der Tumorstammzellen durch energiereiche Strahlung. Der limitierende Faktor ist das umgebende Normalgewebe, das nur eine Strahlendosis unterhalb der Grenze der reversiblen Akuttoxizität erhalten darf, damit irreversible Spättoxizitäten vermieden werden. Deshalb wird die Strahlendosis räumlich möglichst nur dort deponiert, wo sich makroskopisch Tumor befindet bzw. mikroskopischer Tumor vermutet wird.

Das gelingt am besten mit der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT), die die 3D-konformale Strahlentherapie in den letzten 15 Jahren sukzessive abgelöst hat.

Außerdem wird die Strahlendosis fraktioniert, d.h. in der Regel 2 Gray (Gy) pro Fraktion (pro Tag), an 5 Tagen die Woche über einen Zeitraum von 5-7 Wochen. Neben dieser Standardfraktionierung gibt es alternative Fraktionierungen, die der unterschiedlichen Zellproliferation Rechnung tragen sollen, wie z.B. die "akzelerierte Strahlentherapie"

(= 70 Gy in nur 5 Wochen) oder die "hyperfraktionierte Strahlentherapie (= 70 Gy nicht in 35, sondern in 40-45 Fraktionen) oder die "hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie" (= 70 Gy in 5 Wochen mit 2x tgl. Applikation).

Im HNO-Bereich liegen die typischen Gesamtdosen für die Tumorregion bei einer primären kombinierten Radiochemotherapie zwischen 60 und 70 Gy, wobei N0-Lymphknotenregionen, die ein hohes Befallsrisiko haben, mit 50-54 Gy bestrahlt werden. Bei einer adjuvanten Radiochemotherapie nach R0-Resektion erfolgt die Bestrahlung zweier unterschiedlicher Zielvolumina mit 50 bzw. 60 Gy, was früher in 2 Stufen erfolgte (50 Gy in einem großen Feld und danach weitere 10 Gy auf ein verkleinertes Feld). Mit der IMRT lassen sich Teilvolumina simultan applizieren durch sog. "simultan integrierte Boosts", wodurch eine Vereinfachung des Bestrahlungsablaufes und eine bessere Anpassung der Dosis an die Zielvolumina erreicht wird [93].

Zu den gravierenden akuten Nebenwirkungen einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich zählen die Mukositis, die mit Schmerzen und Schluckbeschwerden einhergeht und die orale Nahrungsaufnahme einschränkt sowie die Dermatitis, die zu offenen Hautpartien führen kann. Außerdem treten chronische Nebenwirkungen auf, die in ihrem Ausmaß dosisabhängig sind. Dazu können Xerostomie, Dysphagie, Osteonekrosen, Geschmacksverlust und Wundheilungsstörungen zählen [76].

#### **1.8.4 Chemotherapie**

Die Chemotherapie ist der dritte Pfeiler in der Behandlung von Hypopharynxkarzinomen, wobei im Wesentlichen folgende Substanzen zur Anwendung kommen:

- Platinderivate wie Carboplatin und Cisplatin, die als Schwermetallkomplexe zur Vernetzung der DNA-Stränge führen;
- 5-Fluorouracil, das als Antimetabolit in die DNS-Synthese der Zellen integriert wird und deren weiteres Voranschreiten hemmt;
- Methotrexat, welches als zytostatisches Folsäureanalog die Bildung von Tetrahydrofolsäure blockiert;
- Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel sind natürlich vorkommende bzw. teilsynthetisierte Zytostatika, die am Spindelapparat angreifen und so die Zellteilung hemmen.

Die genannten Substanzen können initial als Induktionschemotherapie oder als kurative primäre bzw. adjuvante simultane Radiochemotherapie eingesetzt werden. Sie können als Monotherapie oder in Kombinationen, auch in Palliativsituationen, verabreicht werden, um einen synergistischen Effekt auszunutzen. Die Ansprechrate ist bei einer Kombination verschiedener Substanzen höher, als bei der Monotherapie, wobei jede zusätzliche Substanz auch die Toxizität der Chemotherapie erhöht. Die Nebenwirkungen reichen von Mukositis, Dermatitis, Nephro-, Oto-, Myelo-, Pulmo- und Hepatotoxizität bis zu peripheren Neuropathien und gastrointestinalen Beschwerden [43].

### **1.8.5 Immuntherapie**

Unter dem Begriff „targeted therapy“ versteht man Substanzen (sog. „small molecules“), die auf ein bestimmtes molekulares Angriffsziel gerichtet sind und inhibitorischen Einfluss auf intrazelluläre Signalwege der Tumorzelle nehmen und diese am Wachstum hindern. Cetuximab ist ein monoklonaler Anti-EGFR-Antikörper, der am EGF-Rezeptor bindet und ihn blockiert, sodass keine Aktivierung stattfindet. Hierdurch wird die Signalkaskade zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren nicht in Gang gesetzt und somit ein antiproliferierender Effekt erzielt. Dies funktioniert, da bei Tumorzellen des Kopf-Hals-Bereichs der EGF-Rezeptor regelmäßig überexprimiert ist. Cetuximab (Erbix®) ist seit 2006 als Kombination mit einer Radiotherapie und seit 2008 als zusätzliches Medikament für die Chemotherapie bei fortgeschrittenen Tumorstadien zugelassen [43].

Ein weiteres Beispiel ist der jüngst zugelassene „Checkpoint-Inhibitor“ Nivolumab (Opdivo®), der eine Immunevasion der Krebszellen verhindert, indem er den Rezeptor für die PD-L1 Liganden auf den T-Zellen blockiert. Nivolumab (Opdivo®) wurde im Jahr 2016 für die Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms bei Erwachsenen mit einer Progression nach einer platinbasierten Therapie zugelassen [18].

## **1.9 Nachsorge**

Nach den deutschen Leitlinien von 2004 wird die Tumornachsorge im 1. Jahr mindestens alle 3 Monate, im 2. Jahr mindestens alle 4 bis 6 Monate und in den Jahren 3 bis 5 mindestens alle 6 Monate empfohlen. Danach sollte die ambulante hno- ärztliche Nachsorge in jährlichen Abständen erfolgen.

## 2 FRAGESTELLUNG

Karzinome des Hypopharynx zeichnen sich gegenüber anderen Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege durch ihre besonders schlechte Prognose aus. Diese liegt weniger in einer geringen Kontrollierbarkeit des Primärtumors, als in der hohen Inzidenz von regionären und fernen Metastasen sowie der häufigen Entstehung von Zweitkarzinomen begründet.

Zur Verlängerung der tumorfreien Überlebenszeit und Verbesserung der posttherapeutischen Lebensqualität wurden innerhalb der letzten zwei Jahrzehnten in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Kassel, wie auch in vielen anderen HNO-Abteilungen, vermehrt schonendere, teilweise multimodale Therapiekonzepte eingesetzt, so beispielsweise die transorale Laserchirurgie und die primär kurative simultane Radiochemotherapie. Um einen Überblick über die onkologischen Resultate der behandelten Patienten zu gewinnen, wurden retrospektiv die Krankenakten und Ambulanzkarten der zwischen 1990 und 2012 behandelten Hypopharynxkarzinom-Patienten hinsichtlich Einflussgrößen auf die tumorfreie Gesamtüberlebenszeit sowie die rezidiv- und metastasenfreie Überlebenszeit ausgewertet.

Dabei sollen im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche epidemiologischen und histopathologischen Charakteristika weisen die in Kassel therapierten Hypopharynxkarzinome auf ?
2. Bei welchen Tumoren wurden welche Therapieschemata angewendet ?
3. Wie hoch ist die Häufigkeit von Rezidiven sowie von syn- und metachronen Metastasen und Zweitkarzinomen?
4. Wie hoch ist die Gesamtüberlebensrate?
5. Wie hoch ist die rezidiv- und metastasenfreie Überlebensrate?
6. Welche Faktoren beeinflussen das Überleben?
7. Gibt es unabhängige prognostische Marker für das Überleben der Patienten?

### **3 MATERIAL UND METHODE**

#### **3.1 Patienten**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zwischen 1990 und 2012 ein neu diagnostiziertes Hypopharynxkarzinom in der HNO-Klinik des Klinikums Kassel therapiert worden ist.

Die Patientendaten wurden aus dem Tumorregister der Tumordatenbank separiert. Ergänzt wurden Daten aus den digitalen und handschriftlichen Patientenakten sowie mit Hilfe der Auskunft durch niedergelassene Ärzte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit lückenhafter Dokumentation und unklarem Behandlungsverlauf.

#### **3.2 Methode**

Es wurden von jedem Patienten folgende Parameter erfasst:

- Datum der Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Risikofaktoren
- Tumorlokalisierung
- Tumorstadium (TNM/ UICC-Klassifikation)
- Histologie und Grading
- Datum und Art der synchronen Metastasen
- Datum und Art der Zweitkarzinome
- Karnowsky-Index prä- und posttherapeutisch
- Datum und Art der Therapie
- Datum des lokoregionären Tumorrezidivs
- Datum und Art der metachronen Metastasen
- Todesdatum, Todesursache
- Datum der letzten Nachsorge

##### *Zu Risikofaktoren*

Es wurden ausschließlich Nikotin und Alkohol erfasst, da die Bestimmung von p16 und HPV im Beobachtungszeitraum noch nicht routinemäßig durchgeführt worden war.

### *Zu Tumorlokalisation*

Anhand der Stagingdokumentation erfolgte die Einteilung in Karzinome des Sinus piriformis, der Postkrikoidregion und der Hypopharynxhinterwand, entsprechend der dokumentierten Tumormasse.

### *Zur TNM-Klassifikation*

Alle Tumore wurden nach der 5., 6. oder 7. Auflage der TNM-Systems klassifiziert. Daraus ergab sich ein Unterschied in den T4-Angaben, die erst ab der 6. Auflage (2002) in T4a und T4b unterschieden wurden. Deshalb wurden die T4a und T4b Karzinome unter T4 zusammengefasst. In der vorliegenden Auswertung wurden die pTNM-Ergebnisse zugrunde gelegt, außer wenn nur cTNM angegeben war, weil keine Tumorsektion stattgefunden hatte bzw. die Patienten primär nicht operiert, sondern strahlentherapeutisch oder radiochemotherapiert worden waren.

### *Zu Karnowsky-Index*

Der Karnowsky-Index wurde vor und nach der Primärtherapie erhoben. Zum besseren Vergleich wurden Patienten mit einem Karnowsky-Index über 70 einem ausreichend guten Allgemeinzustand zugeschrieben, im Gegensatz zu Patienten mit einem Karnowsky-Index unter 70.

### *Zu Art der Therapie*

#### *Operation*

Es wurden alle Operationsmethoden erfasst, von der transoralen laserchirurgischen Hypopharynxteilresektion über die transzervikale partielle Pharyngektomie und die suprakrikoidale Hemilaryngopharyngektomie sowie die supraglottischen Hemipharyngolaryngektomie bis hin zur Pharyngolaryngektomie.

#### *Radiatio*

Im Klinikum Kassel wird seit 2005 grundsätzlich die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) angewandt.

Bei der primären kurativen Radiatio und/oder Radiochemotherapie wurden die Patienten akzeleriert, hyperfraktioniert mit einer Gesamtdosis von 72 Gray (Gy) über 5,5 Wochen (mit Boost von 1,5 Gy in der 4. und 5. Woche an den Tagen 1-5 und an den Tagen 1-2 in der 6. Woche) bestrahlt.

Im Rahmen einer adjuvanten Radiatio und/oder Radiochemotherapie wurde die Primärtumorregion fraktioniert mit 60 Gy bestrahlt.

Bei fehlenden Lymphknotenmetastasen (N0-Status) erfolgte die Bestrahlung der Lymphabflusswege mit 50 Gy, bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N+) mit über ~60 Gy.

### Chemotherapie

Bis 2010 wurde als Chemotherapeutikum Carboplatin eingesetzt, danach erfolgte aufgrund der besseren Strahlensensibilität die Umstellung auf Cisplatin.

Im Rahmen von Studienprotokollen zum Organerhalt (Larynxerhalt) wurde bis 2007 das DeLOS I Studienprotokoll angewandt. Dieses sah eine Induktionschemotherapie mit Paclitaxel (200mg/m<sup>2</sup>) und Cisplatin (100mg/m<sup>2</sup>) jeweils an Tag 1 und 22 gefolgt von einer akzelerierten, hyperfraktionierten Radiotherapie (69,9 Gy in 5,5 Wochen mit Boost von 1,5Gy in der 4. und 5. Woche an den Tagen 1-5 und an den Tagen 1-2 in Woche 6) vor. Danach, von 2007 bis 2009, folgte die Induktionschemotherapie dem ursprünglichen DeLOS-II-Studienprotokoll (s. Abb. 3). Nach 2009 bis 2012 wurde die Induktion aufgrund mehrerer Todesfälle infolge der hohen Toxizität von 5-Fluorouracil umgestellt, woraus das geänderte DeLOS-II-Studienprotokoll entstand (siehe Abb. 4), das dann auch in Kassel zur Anwendung kam [21].

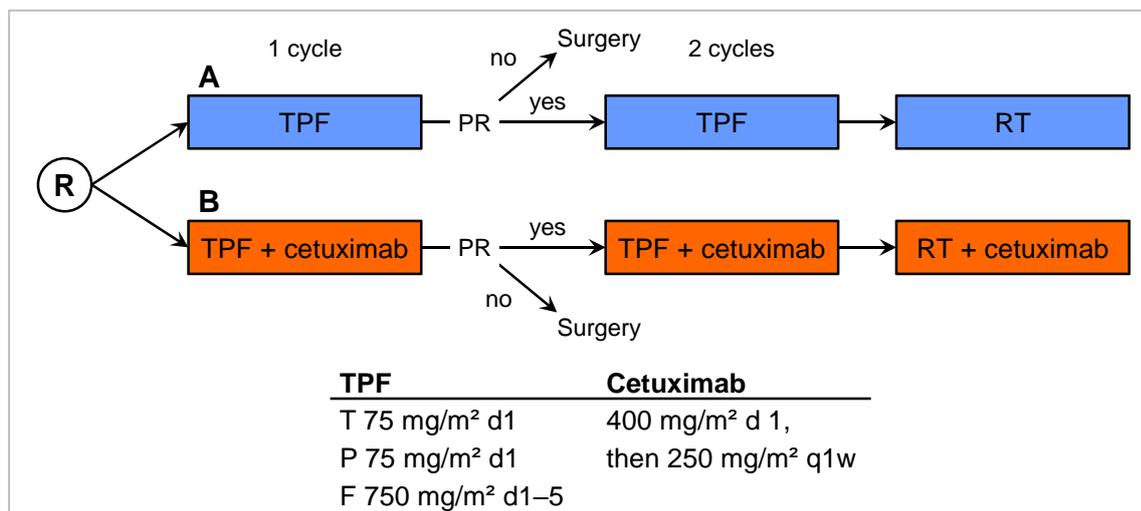


Abb. 3: DeLOS-II-Schema mit 5-Fluorouracil nach Dietz et al. [22]  
 TPF= Paclitaxel (Taxan)/ Cisplatin/ 5-Fluorouracil

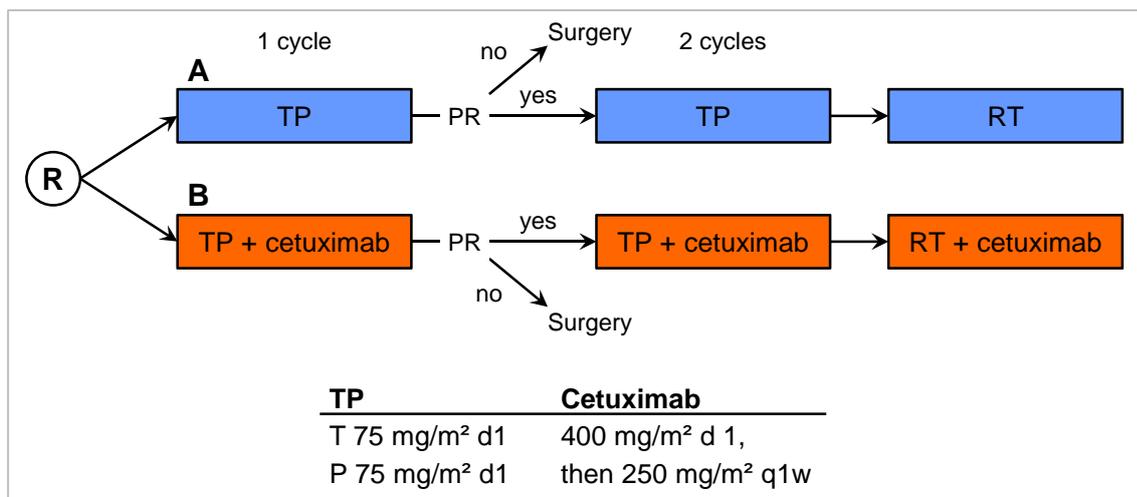


Abb. 4: DeLOS-II-Schema ohne 5-Fluorouracil nach Dietz et al. [22]

TPF= Docetaxel (Taxan)/ Cisplatin

Die bei Hypopharynxkarzinom- Patienten durchgeführten Chemotherapiekonzepte des Klinikums Kassel sind in Tabelle 2 zusammenfassend aufgelistet.

#### *Zu Todesdatum / Datum der letzten Nachsorge*

Der Zeitpunkt des Versterbens wurde mit Hilfe der Patientenakten und durch die Auskunft der betreuenden niedergelassenen Ärzte sowie durch Angehörige der Patienten ermittelt. Die Todesursache wurde auf die Frage nach dem tumorbedingten Tod beschränkt.

Die erfassten Patienten wurden über die eigentliche 5-jährige Tumornachsorge hinaus weiter beobachtet. Als Nachbeobachtungsendpunkt wurde der 30.03.2012 gewählt.

Tab. 2: Chemotherapieschemata der Hypopharynxkarzinom- Patienten des Klinikums Kassel

<b>Art</b>	<b>Zytostatika</b>	<b>Dos. (mg/m<sup>2</sup>/KOF pro Woche)</b>	<b>Zeitraum</b>
<b>Kurativ (primäre o. adjuvante komb. RChTh)</b>	Cisplatin	40	5 Wochen (kumulierte Gesamtdosis = 200mg/m <sup>2</sup> /KOF)
	Carboplatin	Berechnung nach AUC und Krea- Clearance	5 Wochen
<b>Induktions- chemotherapie</b>	Paclitaxel + Cisplatin <b>(DeLOS I)</b>	200 100	3 Wochen (Tag 1 und 22)
	Docetaxel (Taxotere) + Cisplatin + 5-FU + Cetuximab (Erbix) <b>(DeLOS II)</b>	75 75 750 400	3 Wochen (Applikation Tag 1)
	Docetaxel (Taxotere) + Cisplatin + Cetuximab (Erbix) <b>(DeLOS II)</b>	75 75 400	3 Wochen (Applikation Tag 1)
	Docetaxel (Taxotere) + Cisplatin + Cetuximab (Erbix) <b>(DeLOS II)</b>	75 75 400	3 Wochen (Applikation Tag 1)
<b>Palliativ</b>	Carboplatin +	Berechnung nach AUC und Krea- Clearance	6 Wochen
	Docetaxel (Taxotere) Gemcitabin (Gemzar) und Vinorelbin (Navelbine)	35 1000 25	6 Wochen

### 3.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und aufbereitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Datenanalyseprogramm SPSS Statistics® for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc. Neben der Beschreibung der einzelnen Parameter durch Häufigkeitstabellen, Grafiken und statistische Maßzahlen, wurde der Zusammenhang von jeweils zwei Faktoren in Form von Kreuztabellen dargestellt und mit dem Pearson- $\chi^2$ -Test statistisch überprüft. Um den Einfluss der aufgenommenen Faktoren auf den Krankheitsverlauf, d.h. das Gesamt- sowie rezidiv- und metastasenfreie Überleben zu ermitteln, wurden Kaplan-Maier- und die Regressionsmethode nach dem Cox-Modell angewendet. Dabei wurde das Gesamtüberleben als die Zeit vom Tag der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraums definiert. Das rezidiv- und metastasenfreie Überleben wurde als der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase bzw. dem Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraums definiert. Ein Teil der Beobachtungen lag nur in (rechts-)zensierter Form, d.h. ohne Kenntnis des Zeitraums bis zum tatsächlichen Eintritt des „Events“, also dem (Tumor)Tod bzw. dem Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen, vor. Diese Fälle wurden zensiert. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des log-Rank-Testes auf statistische Signifikanz überprüft.

Um den Effekt der klinisch-pathologischen Faktoren unter Berücksichtigung weiterer relevanter Einflussgrößen zu quantifizieren und Prognosen zu ermöglichen wurde die Cox-Regression durchgeführt. Dieses multiple Verfahren basiert auf der Hazard-Funktion, d.h. der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Events zu einer bestimmten Zeit. Während keine besondere Verteilungsform der Daten nötig ist, wird vorausgesetzt, dass die Effekte auf das Überleben über die Zeit konstant sind. Die Regressionskoeffizienten  $b$  der Variablen sind ein Maß für ihre Bedeutung, der Hazard ( $=\exp(b)$ ) quantifiziert das Risiko im Vergleich zur Basisfunktion bei der die Einflüsse der Faktoren herausgerechnet sind [97]. Zur Auswahl der wichtigen Variablen für die Cox-Regression wurde die Methode „forward“ angewandt. Faktoren wurden in Abhängigkeit ihrer Bedeutung, d.h. je geringer die Wahrscheinlichkeit  $p$  für einen zufälligen Effekt ist, solange schrittweise eingefügt, bis alle Kovariaten mit einem deutlichen Einfluss ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) in der Modellgleichung enthalten waren.

Die Verfahren der Überlebensanalysen wurden auf Grund der multiplen Testproblematik nur explorativ genutzt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 264 Patienten im Alter von 40 bis 88 Jahren (Alter bei Erstdiagnose).

Der Anteil der Männer lag über 90% (Männer-Frauen-Verhältnis 12:1). Das mittlere Alter aller Patienten lag bei ~60 Jahren. Das Erkrankungsalter differierte zwischen Männern und Frauen nicht wesentlich. Die Einzelheiten sind in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

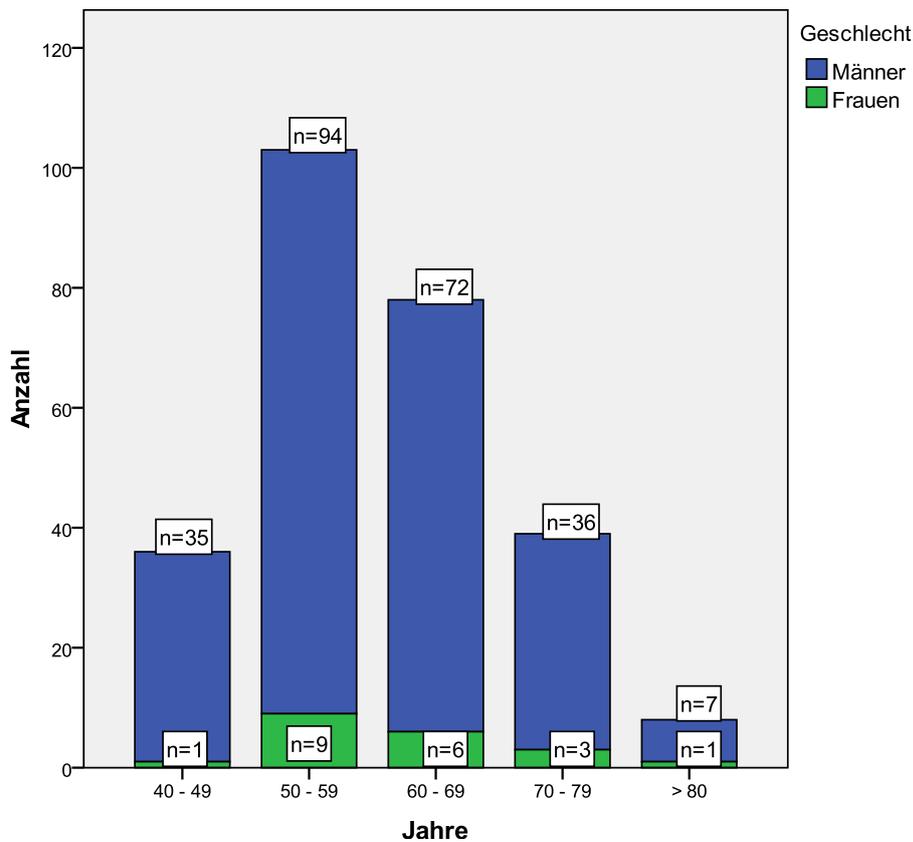


Abb. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten bei Erstdiagnose

### 4.2 Risikofaktoren

Insgesamt konsumierten 12% der Patienten (n=32) regelmäßig Alkohol. Eine Nikotinabhängigkeit lag bei 21% der Untersuchten (n=55) vor. Ein gemeinsamer regelmäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum wurde von 43% der Patienten (n=114) angegeben. Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren ist in Abbildung 6 veranschaulicht.

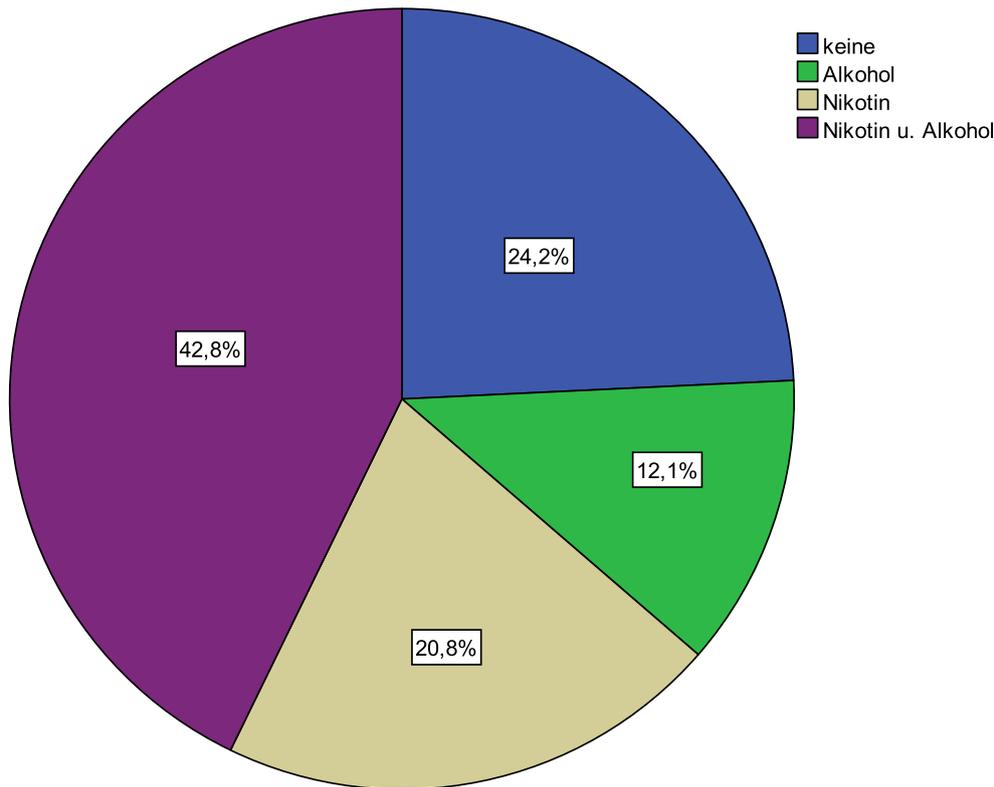


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der konsumierten Noxen

### 4.3 Karnowsky-Index (KI)

Während prätherapeutisch 10% des gesamten Patientengutes (264 Patienten) einen Index  $<70$  hatten, mussten posttherapeutisch 16% einem Karnowsky-Index  $<70$  zugeordnet werden.

Bei 172 (93,5%) der 184 kurativ therapierten Patienten (operativ sowie auch strahlen- und chemotherapeutisch) lag nach Abschluss der Behandlung der KI unverändert bei  $\geq 70$ . In 10 (5,4%) Fällen verschlechterte sich der Index im Verhältnis zum Therapiebeginn unter die Schwelle von 70. Dabei war kein Unterschied in der posttherapeutischen Verschlechterung des KI zwischen den Kollektiven der primär operierten und der primär radiochemotherapierten Patienten erkennbar.

Bei den beiden Patienten mit einem niedrigen prä-therapeutischen KI ( $<70$ ) blieb der reduzierte Allgemeinzustand nach Therapie erhalten. Die Einzelheiten sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3: Karnowsky-Index prä- und posttherapeutisch aller Patienten mit kurativem Behandlungskonzept

Karnowsky-Index (KI)	Prä-therapeutisch		Post-therapeutisch	
	n	%	n	%
< 70	2	1,1	12	6,5
≥ 70	182	98,9	172	93,5
Σ	<b>184</b>	<b>100</b>	<b>184</b>	<b>100</b>

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Karnowsky-Index und Tumorgröße. Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (T3/T4) gaben prätherapeutisch in 12% und posttherapeutisch in 18% einen Karnowsky-Index <70 an. Patienten mit Tumoren im Anfangsstadium (T1/T2) gaben in ~7% prätherapeutisch und in ~10% posttherapeutisch einen Karnowsky-Index <70 an (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Karnowsky-Index prä- und posttherapeutisch nach Tumorgröße

Karnowsky-Index (KI)		Tumorgröße			
		T1 + T2		T3 + T4	
		N	%	n	%
Prä-therapeutisch	< 70	4	<b>6,8</b>	24	<b>11,7</b>
	≥ 70	55	93,2	181	88,3
Post-therapeutisch	< 70	6	<b>10,2</b>	38	<b>18,5</b>
	≥ 70	53	89,8	167	81,5
Σ		59	100	205	100

#### 4.4 Tumorlokalisation

In 72% (n=190) der Fälle befand sich der Primärtumor im Bereich des Sinus piriformis (SP), in 16% (n=43) im Bereich der Postkrikoidregion (PC), und in ~12% (n=31) der Fälle handelte es sich um ein Karzinom der Hypopharynxhinterwand (HH), siehe Abbildung 7.

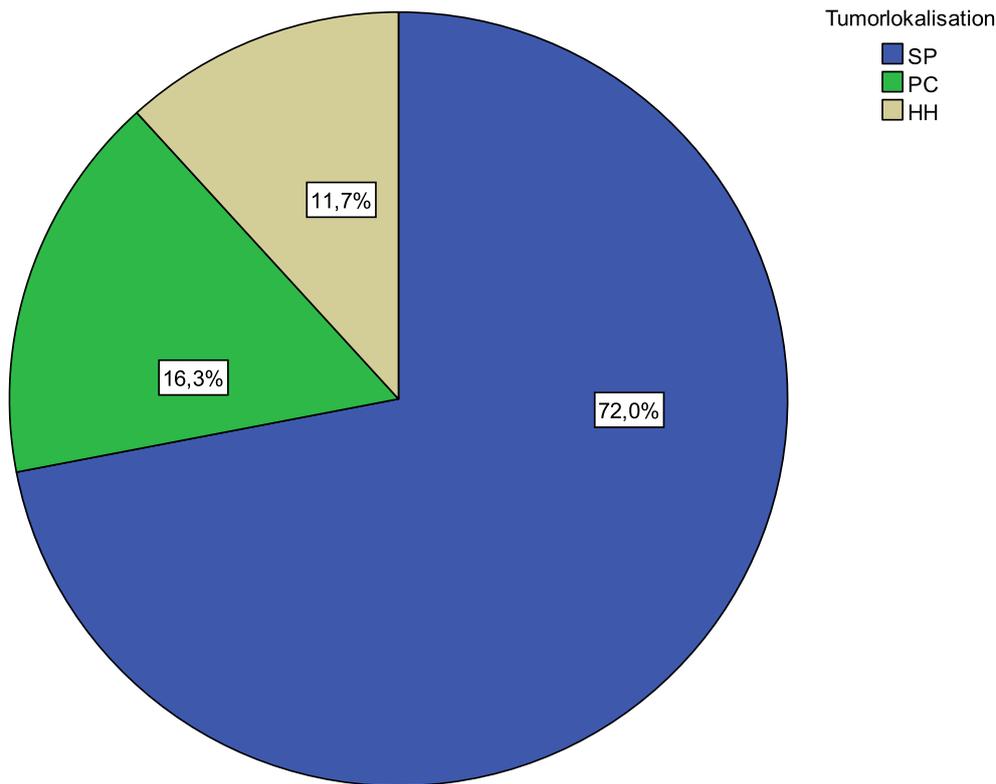


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Tumorlokalisationen

#### 4.5 Histologie und Grading

Histologisch handelte sich in 99,6% der 264 Fälle um Plattenepithelkarzinome. Lediglich in einem Fall wurde ein lymphoepitheliales Karzinom diagnostiziert.

Das Grading ergab in 13 Fällen (4,9%) gut differenzierte (G1), in 175 Fällen (66,3%) mittelgradig differenzierte (G2) und in 76 Fällen (28,8%) schlecht differenzierte (G3) Plattenepithelkarzinome.

#### *Lymphangiosis oder Hämangiosis carcinomatosa (L- bzw. V-Status)*

Eine Lymphangiosis bzw. eine Hämangiosis carcinomatosa ließ sich nur im histologischen Tumorpräparat nach einer Tumoroperation diagnostizieren. Von 110 operierten Patienten wiesen 37 (34%) einen positiven L- und/oder V-Status auf. Davon hatten 31 Patienten (28%) einen positiven L-Status, ein Patient (1%) einen positiven V-Status und 5 Patienten (5%) die Kombination von positivem L- und V-Status. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen zunehmender Tumorgöße und dem Auftreten einer Lymphangiosis carcinomatosa, der auch statistisch signifikant war ( $p=0,034$ ). Die

geringen Fallzahlen für die Hämangiosis carcinomatosa ließen keine sicheren statistischen Rückschlüsse zu.

#### 4.6 TNM-Klassifikation

Bei 131 Patienten (49,6%) befand sich das Hypopharynxkarzinom bei Erstdiagnose bereits im Stadium T4. Am zweithäufigsten lag mit 28% (74 Patienten) ein T3-Stadium vor, gefolgt von 49 Patienten (18,6%) im Stadium T2. Nur 10 Patienten (3,8%) hatten bei Diagnosestellung ein T1-Hypopharynxkarzinom.

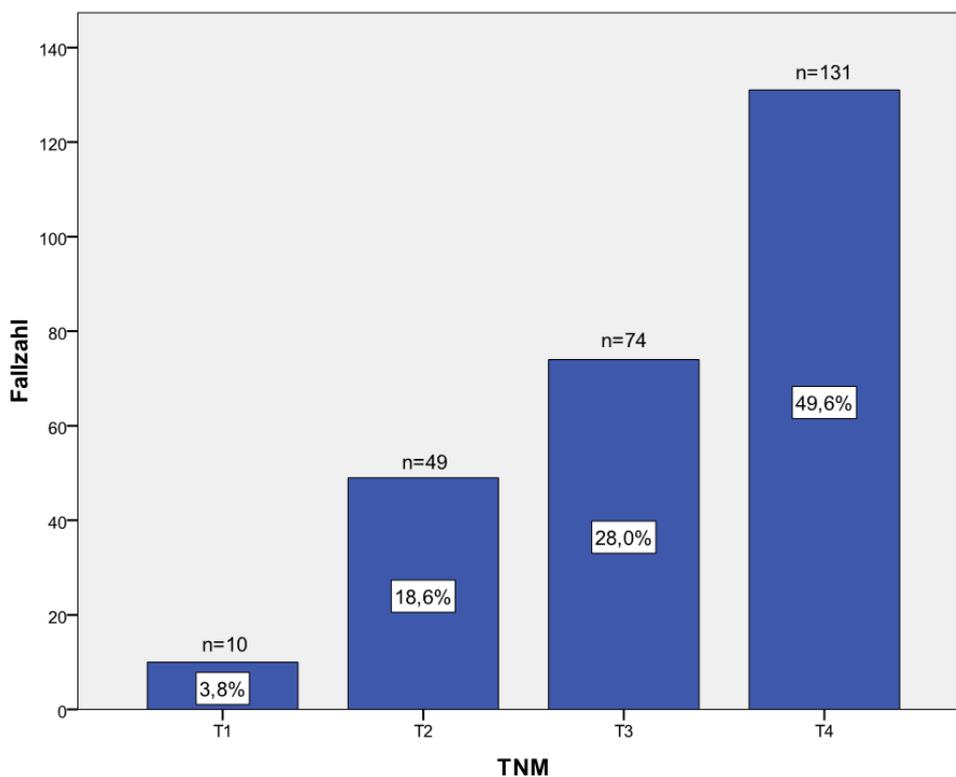


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien

Bezüglich der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung hatten über 50% der Patienten ein N2-Stadium, wobei in dieser Gruppe ein ipsilaterales Auftreten von mehr als einer Lymphknotenmetastase kleiner 6cm (N2b) dominierte. Im fortgeschrittenen N3-Stadium befanden sich 32 Patienten (12%). Bei 13,6% (36 Patienten) konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Lymphknotenmanifestation nachgewiesen werden.

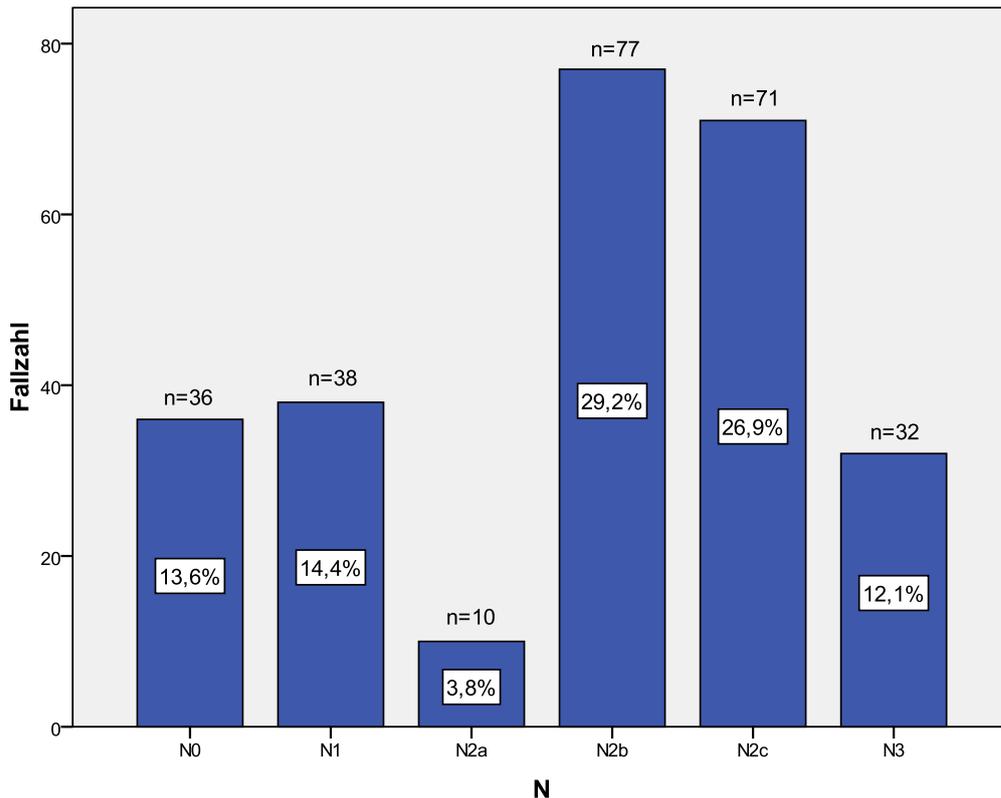


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Lymphknotenstatus

Fernmetastasen fanden sich bei Erstdiagnose bei 27 Patienten (10,2%), hauptsächlich pulmonal (20 Patienten). Bei 5 Patienten waren Leberfiliae auffällig, jeweils ein weiterer Patient hatte bereits Lungen- und Knochenmetastasen sowie Leber- und Lungenmetastasen. Die Häufigkeitsverteilung von Primärtumorgröße und Lymphknotenstatus sind in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt. Die Tabelle der lokalisationsbezogenen Häufigkeit der synchronen Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach T- und N-Stadien (Tab. 37) befindet sich im Anhang.

Ein Zweitkarzinom bei Erstdiagnose wiesen 5 (2%) Patienten auf, jeweils in Form eines Hypopharynxkarzinoms der Gegenseite, eines Bronchialkarzinoms, eines Larynxkarzinoms und in Form von zwei Oropharynxkarzinomen auf.

Die nachfolgende Tabelle 5 stellt die Beziehung zwischen Tumorausdehnung und Lymphknotenstatus für die einzelnen Tumorlokalisationen dar. Die großen Tumore mit fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung finden sich hauptsächlich in der Gruppe der Sinus-piriformis-Karzinome.

Tab. 5: Aufschlüsselung der T- und N-Stadien nach der Tumorlokalisation

Lokalisation	Primärtumorgröße				$\Sigma$	
	T1	T2	T3	T4	n	%
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>190</b>	<b>72,0</b>
N0	1	4	6	13	24	9,1
N1	5	5	9	6	25	9,5
N2a		3	1	3	7	2,7
N2b	2	17	13	31	63	23,9
N2c		4	8	38	50	18,9
N3	1	4	7	9	21	8,0
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>43</b>	<b>16,3</b>
N0			4		4	1,5
N1			4	5	9	3,4
N2a			2		2	0,8
N2b		4	4	3	11	4,2
N2c		1	5	3	9	3,4
N3		1	1	6	8	3,0
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>31</b>	<b>11,7</b>
N0	1	2	3	2	8	3,0
N1		1	1	2	4	1,5
N2a			1		1	0,4
N2b		1		2	3	1,1
N2c		2	4	6	12	4,5
N3			1	2	3	1,1
$\Sigma$	<b>10</b>	<b>49</b>	<b>74</b>	<b>131</b>	<b>264</b>	<b>100</b>

## 4.7 UICC-Tumorstadium

Entsprechend der TNM-Klassifikation bestätigte sich in den UICC-Stadien ein deutliches Überwiegen des fortgeschrittenen Stadiums IV in 83% der Fälle (218 Patienten), gefolgt von 38 Patienten (14%) im Stadium III (siehe Abbildung 10).

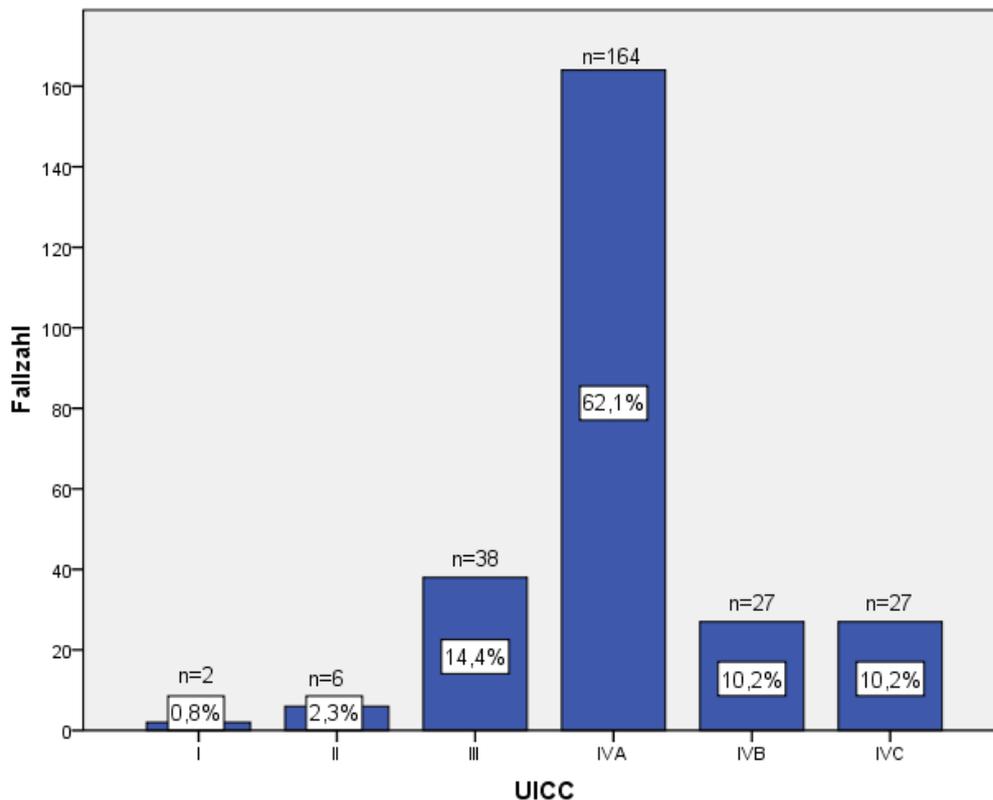


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien

## 4.8 Therapie

Von insgesamt 264 Patienten erhielten 241 Patienten (91%) eine tumorspezifische Therapie. Mit einem kurativen Behandlungskonzept wurden 184 Patienten (70%) behandelt. Eine Therapie mit einem palliativen, lebensverlängernden Behandlungsziel wurde bei 57 Patienten (21%) angewandt.

Die Standardtherapien waren die primäre Operation mit adjuvanter Radiotherapie (9,5% der Patienten) oder mit adjuvanter Radiochemotherapie (20% der Patienten) oder die primäre kombinierte Radiochemotherapie (26% der Patienten).

Patienten, die lediglich operiert worden waren, stellten eine heterogene Gruppe dar: bei 2 Patienten mit T1-Tumoren ohne lymphogene Metastasierung war das Behandlungsziel

kurativ. 7 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren lehnten eine empfohlene adjuvante Therapie ab, während weitere 9 Patienten wegen des stark reduzierten Allgemeinzustandes keine weiterführende Therapie erhielten (siehe Tabelle 6).

Dreiundzwanzig Patienten (9%) erhielten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand oder mangelnder Compliance keine tumorspezifische Therapie, sondern ausschließlich „best supportive care“.

Tab. 6: Verteilung der Therapiemodalitäten nach dem UICC-Stadium

Therapie	UICC						$\Sigma$ n	%
	I	II	III	IVA	IVB	IVC		
<b><i>Kurativ</i></b>							<b>184</b>	<b>69,7</b>
Alleinige OP	2						2	0,8
OP+ Radiatio		3	9	12	1		25	9,5
OP + komb. RCT			9	36	6	2	53	20,1
Komb. RCT			3	50	13	2	68	25,8
Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)			11	21	1	3	36	13,6
<b><i>Palliativ</i></b>							<b>57</b>	<b>21,6</b>
Alleinige OP		3	1	7	3	2	16	6,1
OP + Chemo			3	10		1	14	5,3
Alleinige Radiatio			1	14	1		16	6,1
Palliative Chemo				2		9	11	4,2
<b><i>keine Therapie</i></b>							<b>23</b>	<b>8,7</b>
<b><i>ohne</i></b>			1	12	2	8	<b>23</b>	<b>8,7</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>38</b>	<b>164</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>264</b>	<b>100</b>

## 4.9 Lokalrezidive

Von 264 Patienten entwickelten nach abgeschlossener Tumorthherapie im Verlauf 97 Patienten (37%) ein Lokalrezidiv. Davon waren 6 Frauen (6%) und 91 Männer (94%) betroffen. Das mediane Alter bei Rezidivdiagnose betrug bei den Männern 59 Jahre und bei den Frauen 60 Jahre. Das Rezidiv trat im Mittel (Median) bei den Männern 8 Monate nach der Erstdiagnose auf, bei Frauen nach 6 Monate.

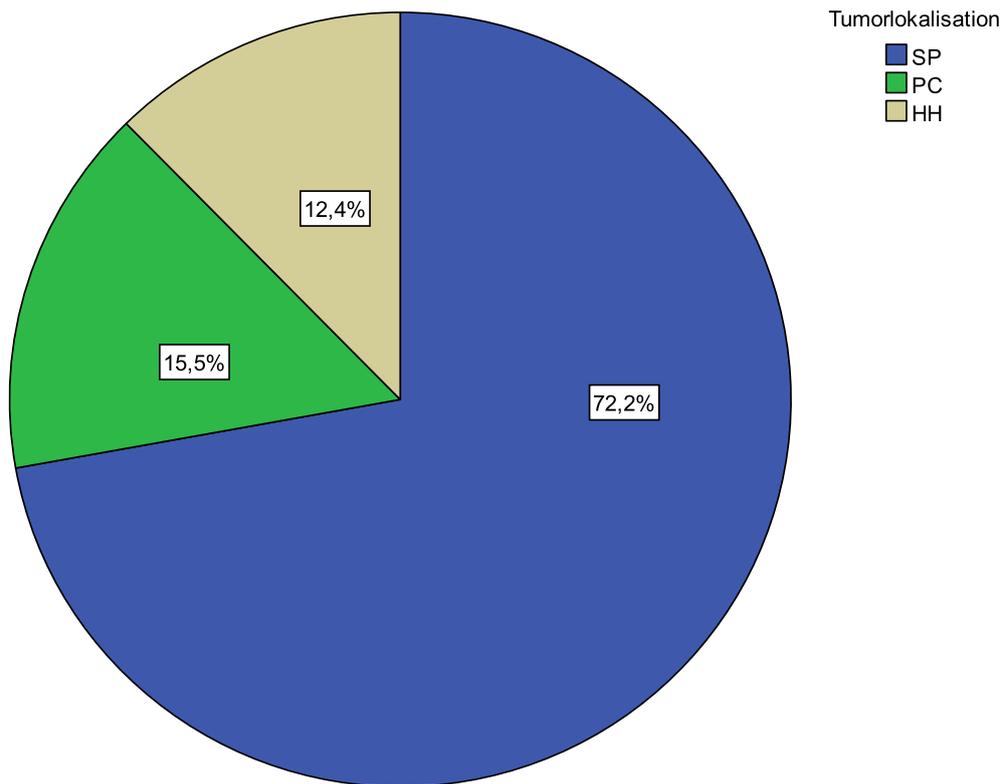


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf die Primärtumorlokalisation

Hypopharynxkarzinome ausgehend vom Sinus piriformis (SP) hatten die höchsten Rezidivraten (n=70 Patienten, 72,2%). Postkrikoidkarzinome (PC) rezidierten in 15,5% der Fälle. Prinzipiell ähnelte die prozentuale Aufteilung der Lokalrezidive auf die unterschiedlichen Regionen denen der Primärtumoren (siehe Abb. 11).

Es zeigte sich weiterhin, dass die Lokalrezidive zu fast 90% bei den Patienten entstanden, deren Primärtumoren das UICC-Stadium IV hatten (siehe Abb. 12), wobei über die Hälfte der Fälle (59,8%) im Stadium IVA waren. Der Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und Lokalrezidiv war statistisch signifikant ( $p=0,015$ ).

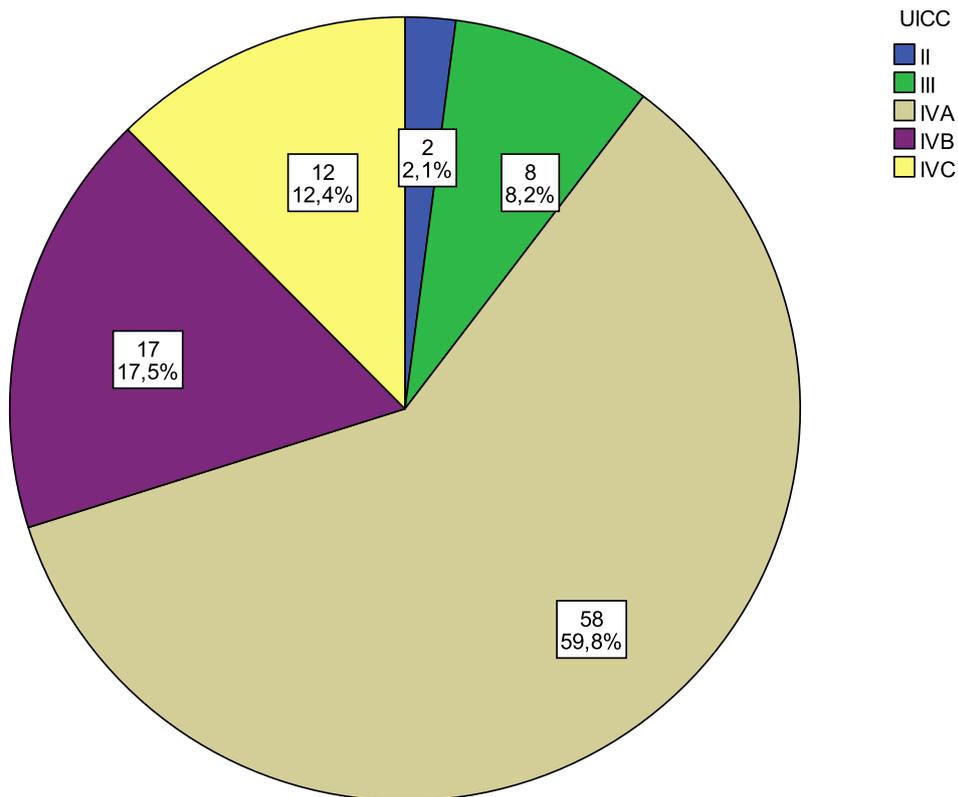


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren

Bezogen auf die Therapie traten die Lokalrezidive in 36% der Fälle am häufigsten nach primärer kurativer kombinierter Radiochemotherapie auf. Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie und nachfolgender Radiatio oder einer Tumoroperation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie behandelt worden waren, wiesen nur eine Rezidivrate von 11% bzw. 13% auf. Unter den Patienten nach einer Tumorresektion mit adjuvanter Radiatio kam es in nur 7% zum Lokalrezidiv. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p=0,00$ ). Die Einzelheiten sind in Abbildung 13 graphisch veranschaulicht.

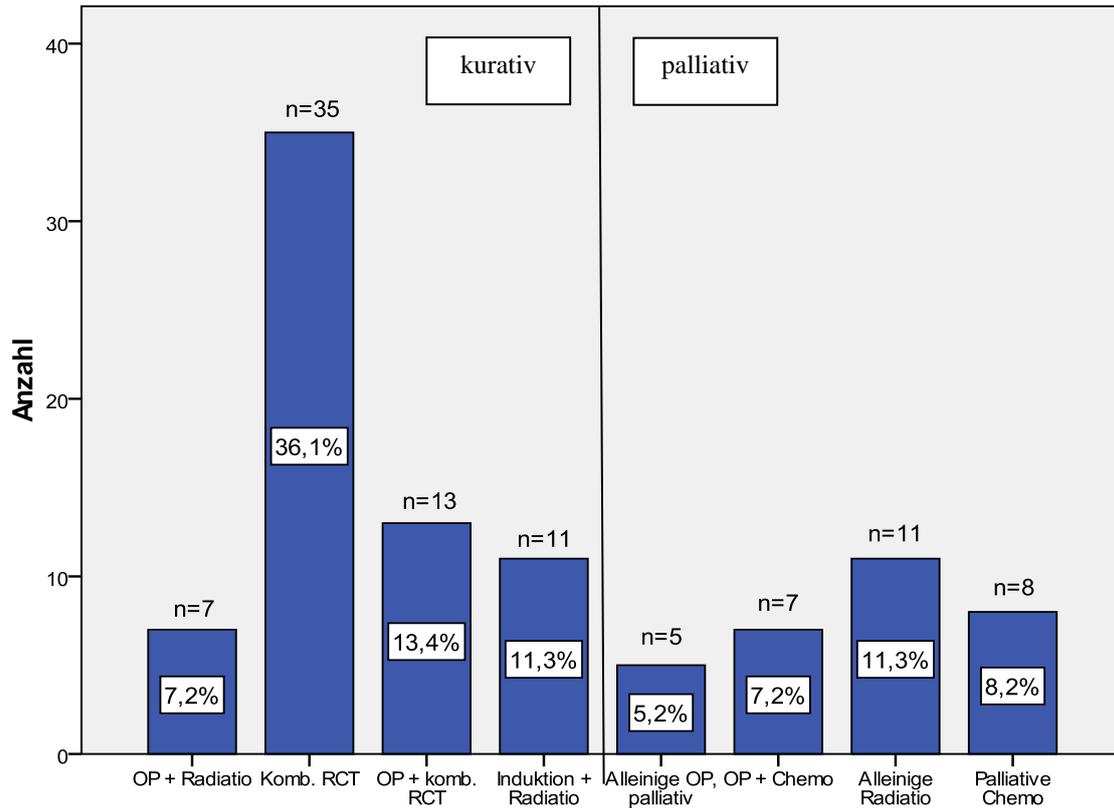


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept

Von den 184 Patienten, die mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert worden waren, entwickelten 66 (36%) ein Lokalrezidiv. Von diesen fanden sich 31 Fälle (47%) in der Gruppe der Patienten mit Sinus-piriformis-Karzinomen im UICC-Stadium IVA. Die Einzelheiten der lokalisationsbezogenen Häufigkeit der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die kurative Therapiemodalität sind in Tabelle 7 aufgeschlüsselt.

Tab. 7: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität

Lokalisation	Kurative Therapiemodalitäten				Σ n	%
	OP + Radiatio	OP + Komb RCT	Komb RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS- Protokoll)		
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>46</b>	<b>25,0</b>
III		1	1	1	3	1,6
IVA	5	4	20	2	31	16,8
IVB	1	2	6		9	4,9
IVC				3	3	1,6
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>12</b>	<b>6,5</b>
III				1	1	0,5
IVA			1	3	4	2,2
IVB		2	4		6	3,3
IVC		1			1	0,5
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>8</b>	<b>4,3</b>
II	1				1	0,5
III		1			1	0,5
IVA		1	3	1	5	2,7
IVB		1			1	0,5
Σ	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>66</b>	<b>35,9</b>

#### 4.10 Metachrone lokoregionäre Lymphknotenmetastasen

Vom erneuten Auftreten von lokoregionären Lymphknotenmetastasen nach Therapieabschluss waren von 264 Patienten insgesamt 36 Patienten betroffen (14%), davon 34 Männer (94%) und 2 Frauen (6%). Das mittlere (Median) Alter betrug bei beiden Geschlechtern 59 Jahre. Die metachronen Lymphknotenmetastasen traten im Mittel (Median) 11 Monate nach der Erstdiagnose auf.

Patienten mit Primärtumoren im Sinus piriformis zeigten in 28 Fällen (78%) die höchste Rate an metachronen Lymphknotenmetastasen, gefolgt von 7 Patienten (19%) mit postkrikoidalen Primärtumoren. Bei nur einem Patienten befand sich der Primärtumor an der Hypopharynxhinterwand. (siehe Abb. 14)

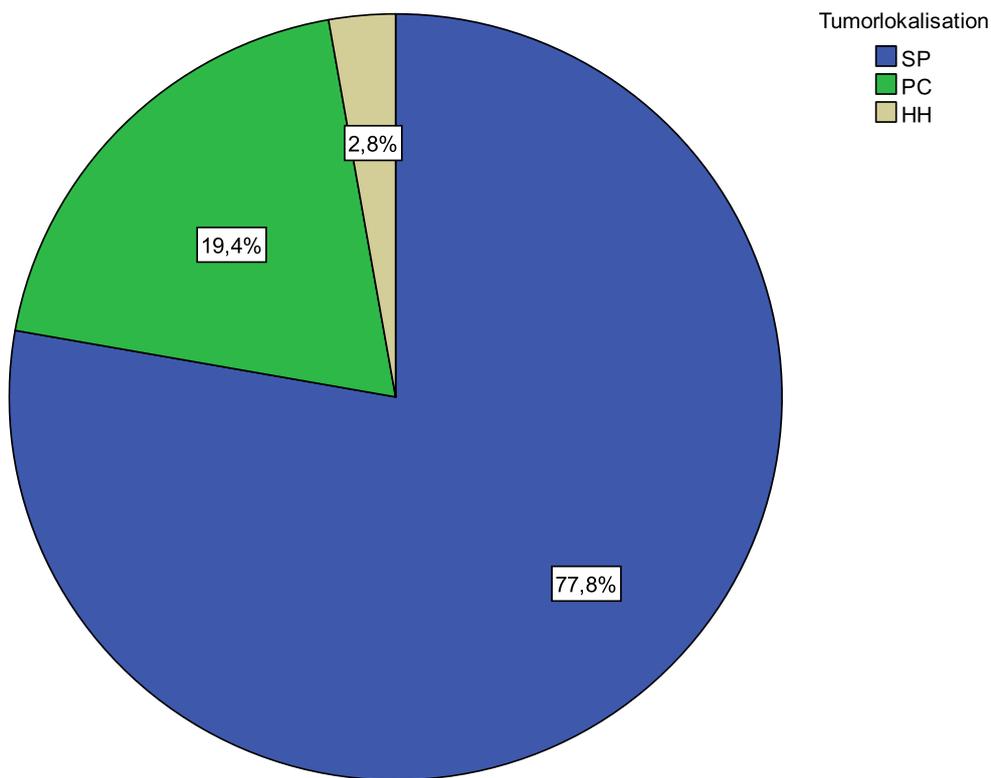


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der metachronen lokoregionäre Lymphknotenmetastasen bezogen auf die Primärtumorlokalisation

Es zeigte sich weiterhin, dass die metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen zu über 90% bei den Patienten entstanden, deren Primärtumoren das UICC-Stadium IV hatten, wobei 69,4% im Stadium IVA waren (siehe Abb. 15). Der Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen war statistisch signifikant ( $p=0,015$ ).

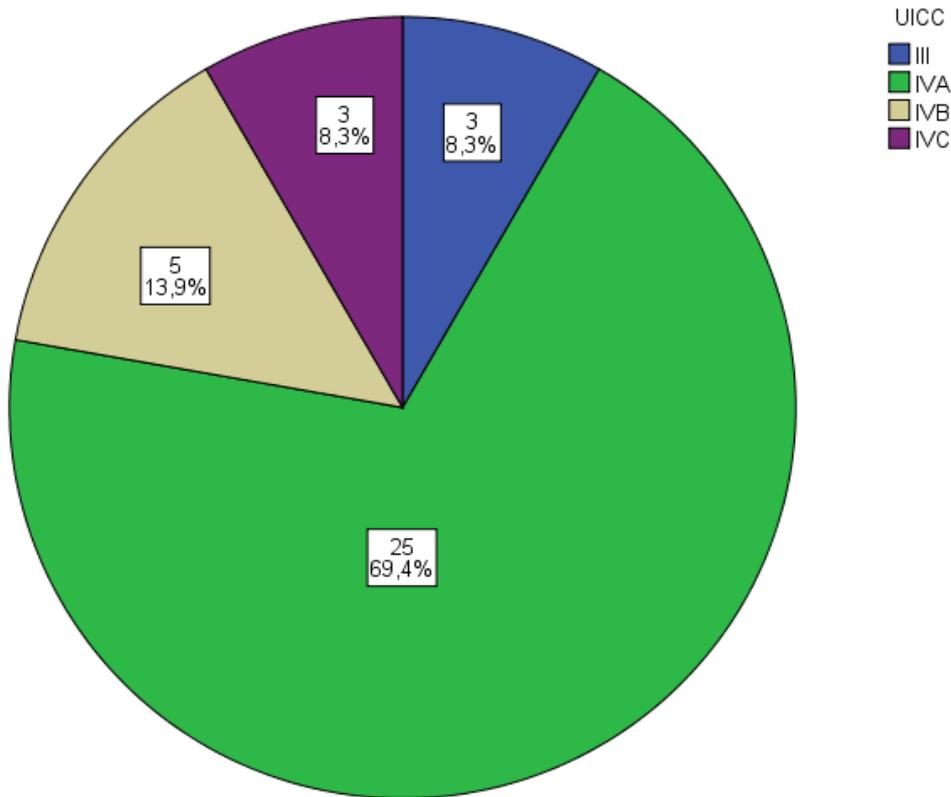


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren

Bezogen auf die Therapie traten, ähnlich wie bei den Lokalrezidiven, die häufigsten metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen nach primärer kurativer kombinierter Radiochemotherapie auf (~42%). Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie und nachfolgender Radiatio oder einer Tumoroperation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie behandelt worden waren, wiesen metachrone Lymphknotenmetastasen in jeweils 14% auf. Die Einzelheiten gibt die Abbildung 16 graphisch wieder. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,055$ ).

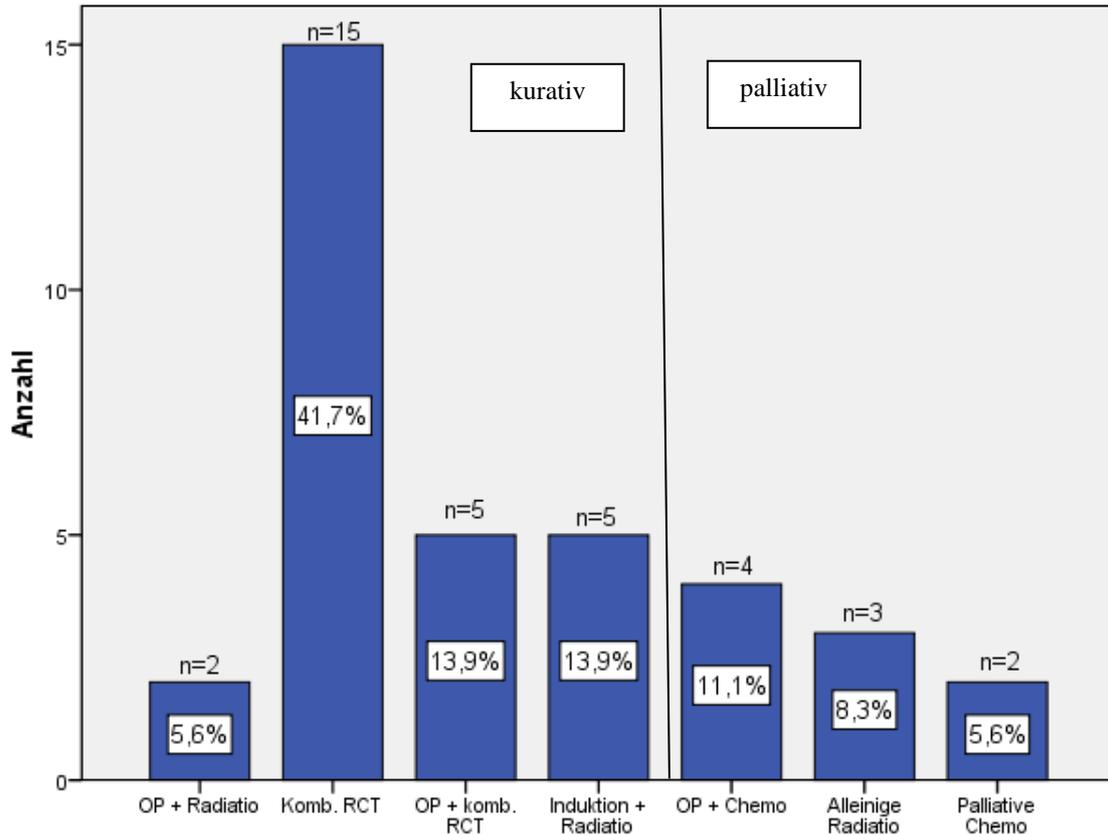


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept

Von den 184 Patienten, die mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert worden waren, entwickelten 27 (15%) metachrone zervikale Lymphknotenmetastasen. Diese fanden sich zu 56% (15 Fälle) in der Gruppe der Patienten mit Sinus-piriformis-Karzinomen im UICC-Stadium IVA. Die Einzelheiten der lokalisationsbezogenen Häufigkeit der metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität

Lokalisation	Kurative Therapiemodalitäten				$\Sigma$	
	OP + Radiatio	OP + komb RCT	Komb RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)	n	% von 184
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>20</b>	<b>10,9</b>
III			1		1	0,5
IVA	2	2	9	2	15	8,2
IVB		1	2		3	1,6
IVC			1		1	0,5
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>6</b>	<b>3,3</b>
III				1	1	0,5
IVA			1	2	3	1,6
IVB		1	1		2	1,1
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>1</b>	<b>0,5</b>
III		1			1	0,5
$\Sigma$	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>27</b>	<b>14,7</b>

#### 4.11 Metachrone Fernmetastasen

Fernmetastasen wurden nach Therapieabschluss der 264 Patienten durch Verlaufsbildgebung bei 50 Patienten (19%) diagnostiziert, wobei davon 47 Männer und 3 Frauen waren. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Fernmetastasen lag bei Männern bei 59 und bei Frauen bei 54 Jahren. Die metachronen Fernmetastasen traten 10 Monate nach der Erstdiagnose auf, wobei Lebermetastasen erst relativ spät, nach durchschnittlich 2 Jahren manifest wurden. Unter den Fernmetastasen fanden sich in 66% der Fälle Lungenmetastasen, in 18% Hirnmetastasen, in 8% Lebermetastasen und in 8% Skelettmetastasen.

Patienten mit Primärtumoren im Sinus piriformis zeigten mit 86% der Fälle (n=43) ebenfalls die höchste Rate an metachronen Fernmetastasen (siehe Abb. 17).

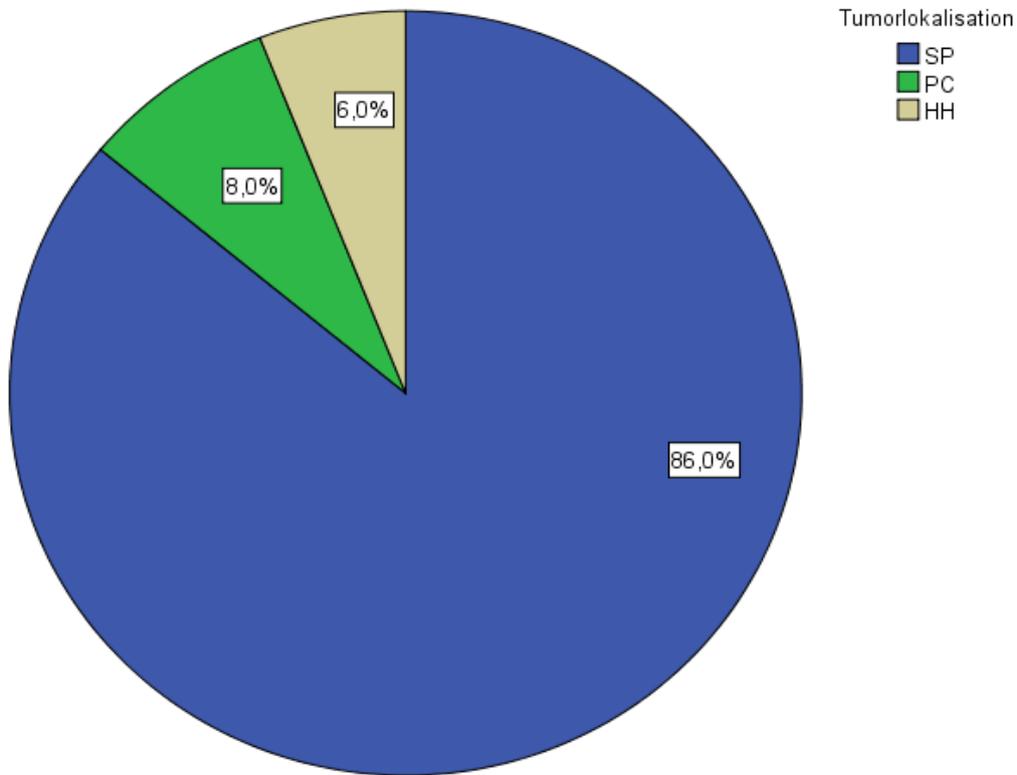


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf die Primärtumorregion

Es zeigte sich weiterhin, dass die metachronen Fernmetastasen ebenfalls zu über 90% bei den Patienten entstanden, deren Primärtumoren das UICC-Stadium IV hatten, wobei 52% im Stadium IVA waren (siehe Abb. 18). Der Zusammenhang zwischen UICC-Stadium und Fernmetastasen war statistisch signifikant ( $p=0,003$ ).

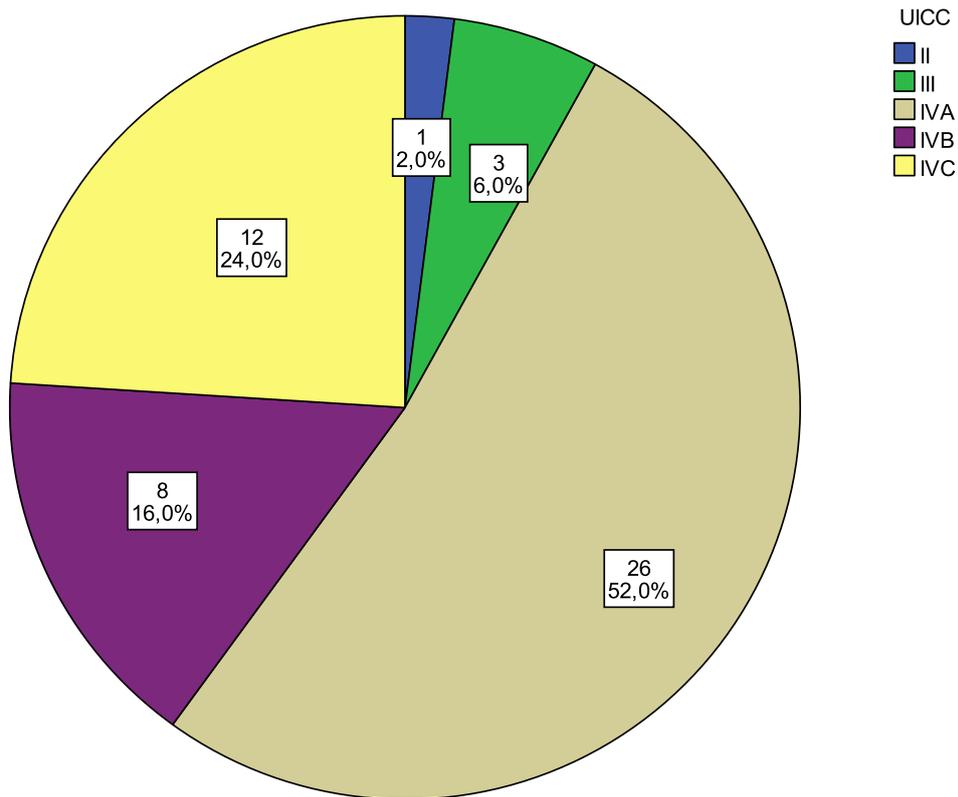


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das UICC- Stadium der Primärtumoren

Bezogen auf die Therapie traten, ähnlich wie bei den Lokalrezidiven und metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen, die häufigsten metachronen Fernmetastasen nach primärer kurativer kombinierter Radiochemotherapie (30%) und nach primärer Operation mit adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie (24%) auf. Bei Patienten, die nach dem DeLOS-Protokoll behandelt worden waren, traten in nur 12% der Fälle Fernmetastasen auf. Wiederum zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die kurativ operiert und adjuvant bestrahlt worden waren mit 8 % die niedrigste Fernmetastasierungsrate, wobei 4 Patienten jeweils ein T2 bzw. T3-Stadium und nur zwei ein T4-Stadium aufwiesen. Die Einzelheiten gibt die Abbildung 19 graphisch wieder.

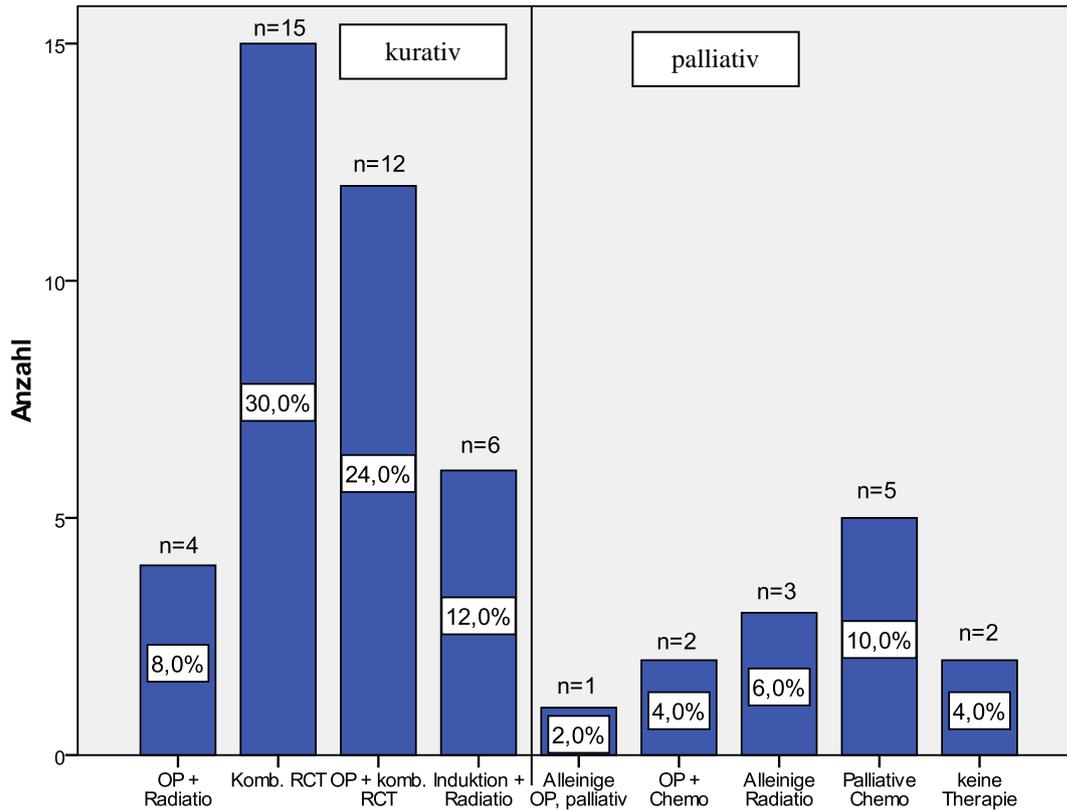


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept

Von den 184 Patienten, die mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert worden waren, entwickelten 37 (20%) metachrone Fernmetastasen. Die metachronen Fernmetastasen fanden sich zu 54% (20 Patienten) in der Gruppe der Patienten mit Tumoren des Sinus piriformis im UICC-Stadium IVA (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität

Lokalisation	Kurative Therapiemodalitäten				$\Sigma$	
	OP + Radiatio	OP + komb. RCT	Komb RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)	n	% von 184
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>31</b>	<b>16,8</b>
III		1		1	2	1,1
IVA	3	7	9	1	20	10,9
IVB	1	2	3		6	3,3
IVC				3	3	1,6
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>4</b>	<b>2,2</b>
IVA			2		2	1,1
IVB			1		1	0,5
IVC		1			1	0,5
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>2</b>	<b>1,1</b>
IVA				1	1	0,5
IVB		1			1	0,5
$\Sigma$	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>37</b>	<b>20,1</b>

#### 4.12 Metachrone Zweitkarzinome

Bei 37 Patienten (14%) wurde ein metachrones Zweitkarzinom diagnostiziert. Am häufigsten fanden sich Bronchial- oder Öophaguskarzinome (siehe Abb. 20).

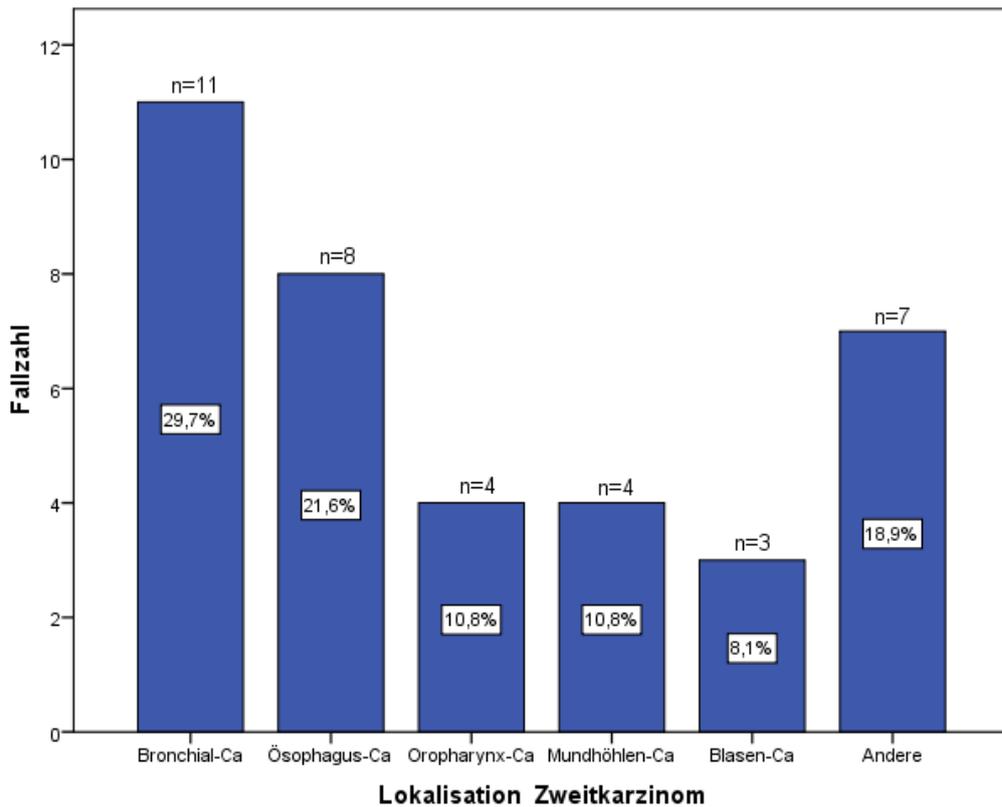


Abb. 20: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der Zweitkarzinome

Von den 184 Patienten, die mit einem kurativen Behandlungsansatz therapiert worden waren, entwickelten 24 (13 %) ein metachrones Zweitkarzinom. Die metachronen Zweitkarzinome fanden sich zu 58% (15 Patienten) in der Gruppe der Patienten mit Tumoren des Sinus piriformis im UICC-Stadium IVA.

Die Tabelle der lokalisationsbezogenen Häufigkeit der metachronen Zweitkarzinome bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität (Tab. 38) befindet sich im Anhang.

#### 4.13 Überlebensanalyse

Im Beobachtungszeitraum waren 144 der 264 Patienten (54,5%) an ihrem Tumorleiden verstorben, 116 am Primärtumor (80,6%) und 28 Patienten (19,4%) am metachronen Zweitkarzinom. Die nicht tumorspezifischen Todesursachen waren sehr inhomogen und wurden nicht weiter analysiert. Im medianen Durchschnitt verstarben die Patienten 18 Monate nach Erstdiagnose an ihrem Tumor.

#### 4.13.1 Gesamtüberleben

In dem untersuchten Gesamt-Patientenkollektiv betrug die tumorspezifische kumulierte 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate (2-J-GÜLR) 61% und die tumorspezifische kumulierte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (5-J-GÜLR) 44% (siehe Abb. 21).

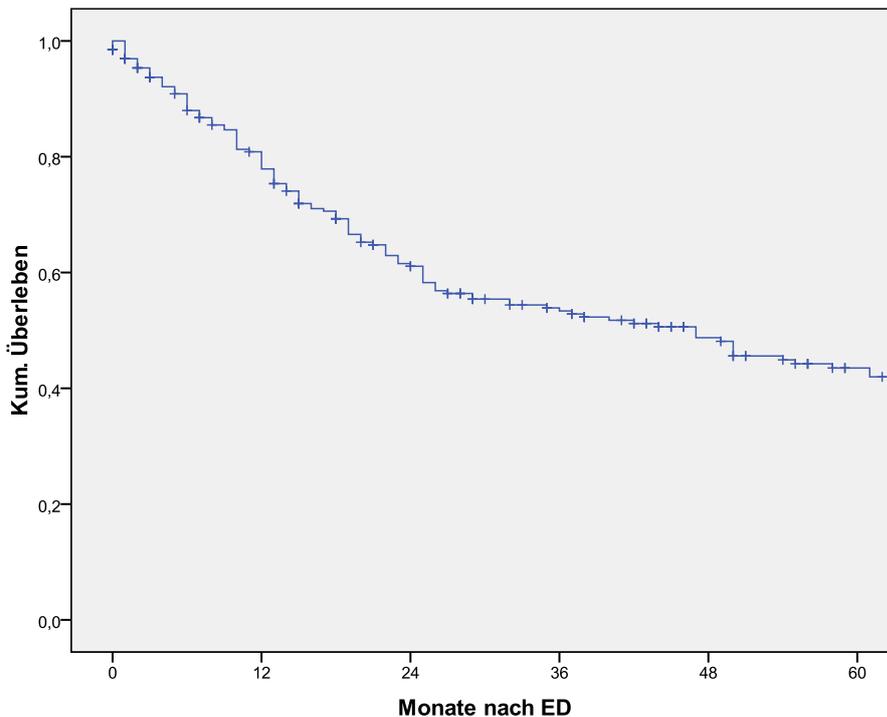


Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des tumorspezifischen Gesamtüberlebens der Hypopharynxkarzinom-Patienten

Als wichtige Einflussfaktoren auf das tumorspezifische Gesamtüberleben erwiesen sich die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, das Vorhandensein von Fernmetastasen, ein mögliches Rezidiv, die Therapiemodalität, das Alter (<60/>60 Jahre), der Differenzierungsgrad des Tumors sowie der Karnowsky-Index (<70/>70) und die Noxen. Keinen Einfluss hatten die Tumorlokalisation und das Geschlecht. Die Kaplan-Meier-Kurven der tumorspezifischen 5-J-GÜLR in Abhängigkeit von Alter (Abb. 39), Noxen (Abb. 40), Karnowsky-Index (Abb. 41) und Tumorlokalisation (Abb. 42) sind im Anhang aufgeführt.

Die Abbildung 22 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgröße. Die kumulierte 5-J-GÜLR betrug bei Patienten mit T1-Karzinomen 69% gegenüber 29% für Patienten mit T4-Karzinomen.

Der Unterschied der Kurvenverläufe ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,000$ ). Die Details sind in Tabelle 10 aufgelistet.

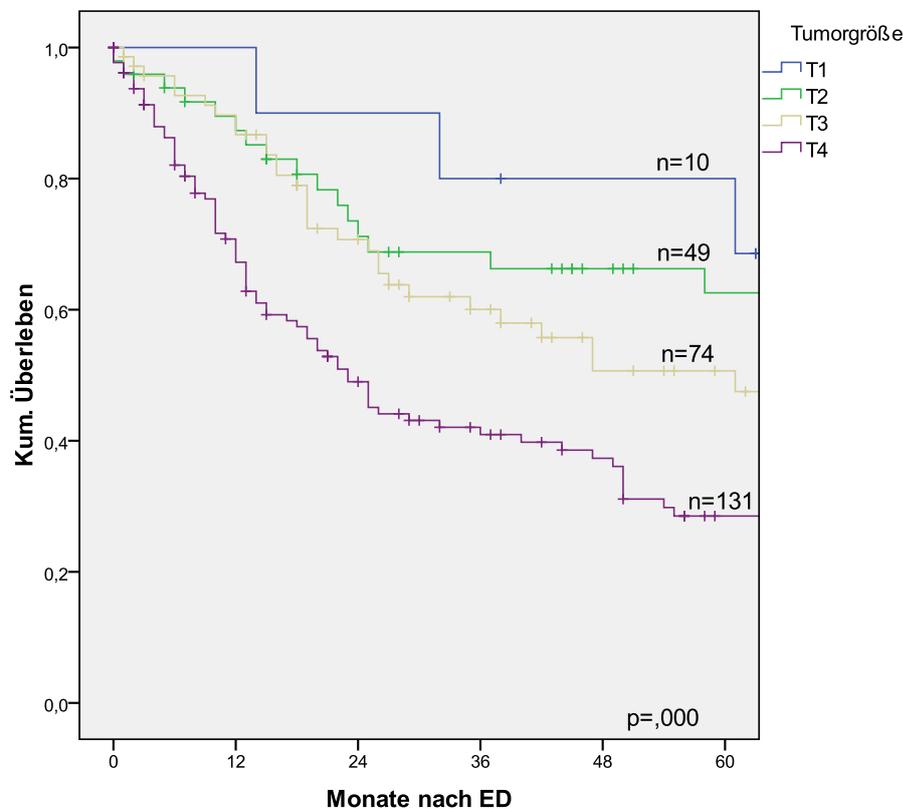


Abb. 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom T-Stadium der Primärtumoren

Tab. 10: Tumorspezifische Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorstadiumgröße

	Tumorstadiumgröße			
	T1	T2	T3	T4
<b>2-J-GÜLR (KM)</b>	90%	71%	71%	49%
<b>5-J-GÜLR (KM)</b>	<b>69%</b>	<b>63%</b>	<b>48%</b>	<b>29%</b>

Die Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus. Die kumulierte 5-J-GÜLR betrug bei Patienten mit N0-Karzinomen 48% gegenüber 13% für Patienten mit N3-Karzinomen. Dabei ist interessant, dass sich die Überlebensraten zwischen N0, N1 und N2 statistisch nicht signifikant unterscheiden. Jedoch ist der Unterschied der Kurvenverläufe von N0, N1 und N2 zu N3 statistisch signifikant ( $p \leq 0,01$ ). Die Details sind in Tabelle 11 aufgelistet.

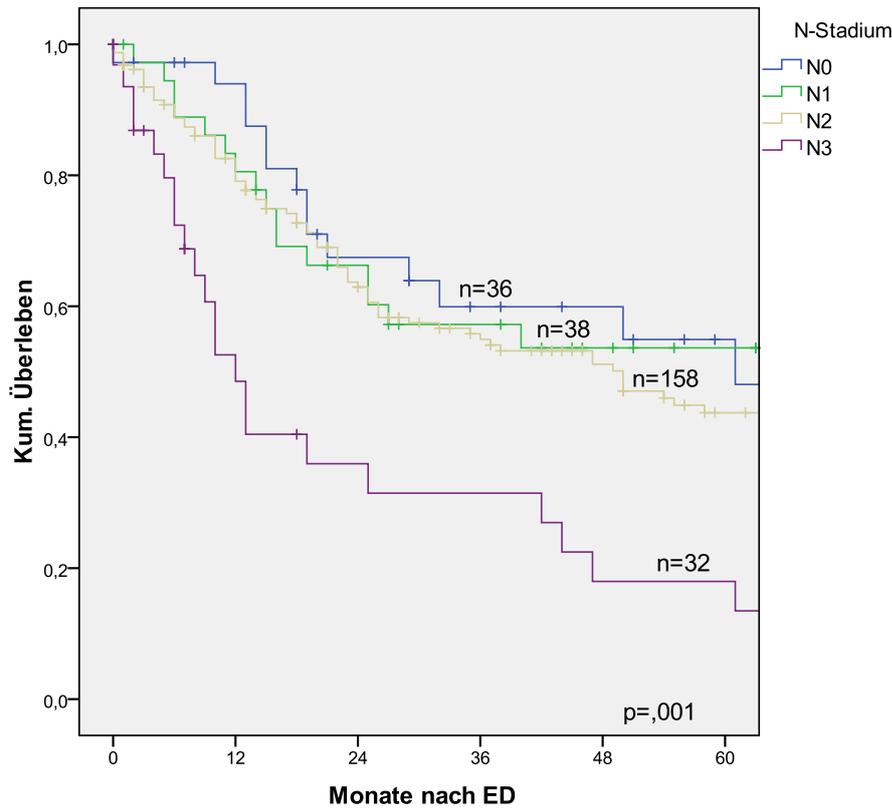


Abb. 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N-Stadium) der Primärtumoren

Tab. 11: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom N-Stadium

	<b>N-Stadium</b>			
	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>2-J-GÜLR (KM)</b>	67%	66%	63%	36%
<b>5-J-GÜLR (KM)</b>	<b>48%</b>	<b>54%</b>	<b>44%</b>	<b>13%</b>

Die Abbildung 24 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von synchronen Fernmetastasen. Die kumulierte 5-J-GÜLR betrug bei Patienten mit Fernmetastasen nur 12% gegenüber 47%, wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Fernmetastasen vorhanden waren. Der Unterschied der Kurvenverläufe ist statistisch signifikant ( $p = 0,000$ ).

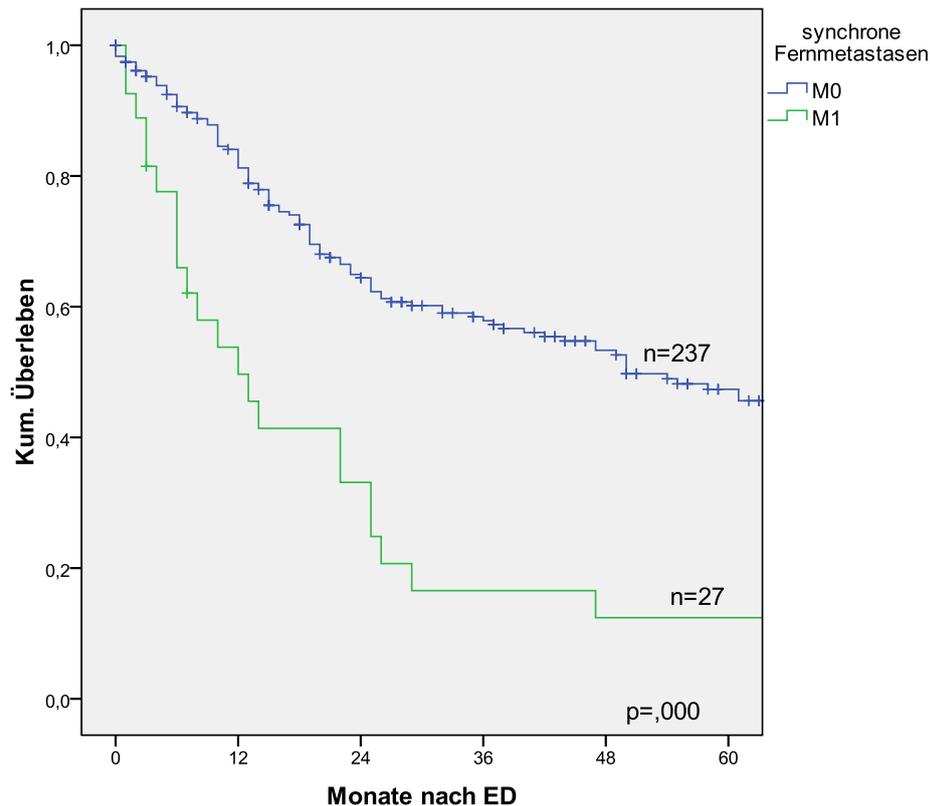


Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Vorhandensein synchroner Fernmetastasen

Die Abbildung 25 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium. Es zeigt sich, dass die kumulierte 5-J-GÜLR mit zunehmendem Tumor-Stadium sinkt und mit 12% bzw. 16% in den Stadien IVB und IVC am schlechtesten ist. Der Unterschied der Kurvenverläufe ist statistisch signifikant zwischen dem Stadium III und allen IVer Stadien ( $p < 0,003$ ) sowie zwischen dem Stadium IVA und IVB-C ( $p=0,000$ ). Die Details sind in Tabelle 12 aufgelistet.

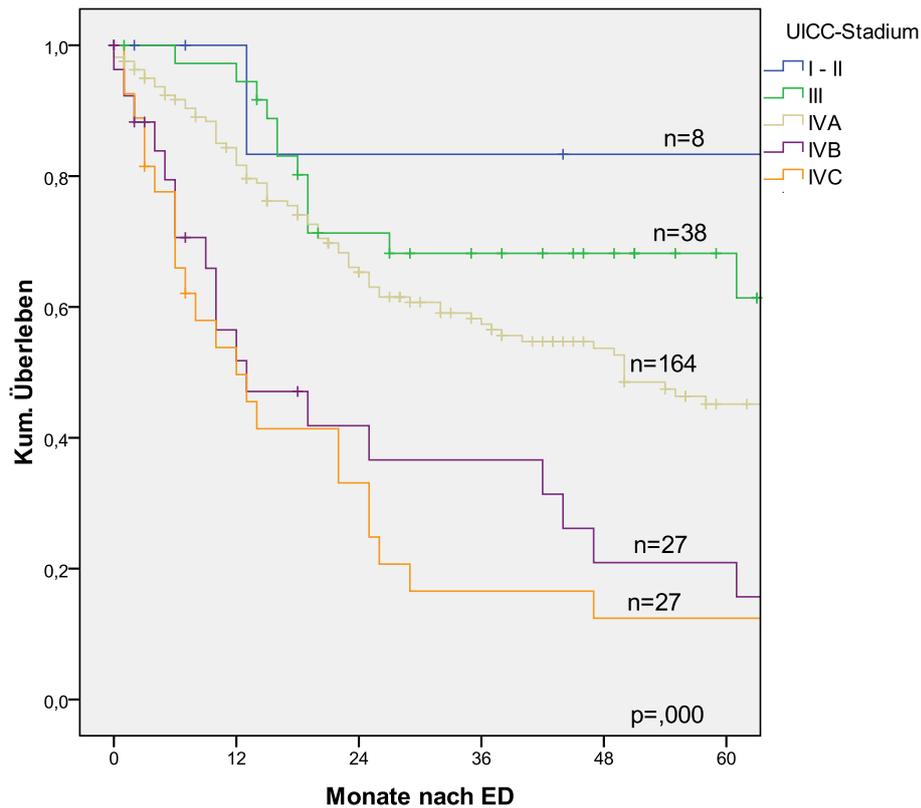


Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Tab. 12: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

	UICC-Stadium				
	I-II	III	IVA	IVB	IVC
<b>2-J-GÜLR (KM)</b>	83%	71%	65%	42%	33%
<b>5-J-GÜLR (KM)</b>	<b>83%</b>	<b>61%</b>	<b>45%</b>	<b>16%</b>	<b>12%</b>

Die Abbildung 26 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Gesamtüberlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Art der Therapie. Es zeigt sich, dass die kumulierte 5-J-GÜLR bei den Patienten am besten war, die eine Kombination aus Operation und Radiatio oder Radiochemotherapie bekommen hatten, oder Patienten, die nach dem DeLOS-Schema therapiert worden waren. Mit nur 28% 5-J-GÜLR schnitten die Patienten am schlechtesten ab, die mit einer primären kurativen kombinierten Radiochemotherapie behandelt worden waren. Dieser Unterschied der primär kombinierten Radiochemotherapie ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,007$ ). Die Details sind in Tabelle 13 aufgelistet.

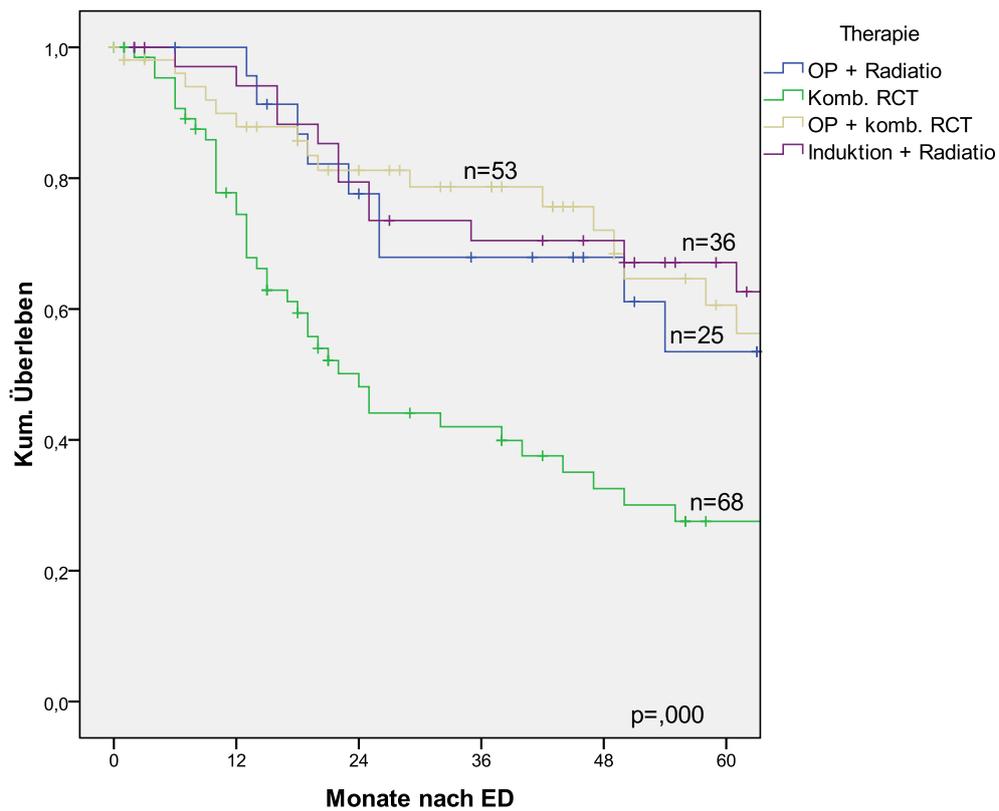


Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von den kurativen Therapiemodalitäten

Tab. 13: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

	Therapie			
	OP + Radiatio	OP + komb RCT	Komb RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)
<b>2-J-GÜLR (KM)</b>	78%	81%	48%	79%
<b>5-J-GÜLR (KM)</b>	<b>53%</b>	<b>56%</b>	<b>28%</b>	<b>63%</b>

#### 4.13.2 Rezidivfreies Überleben

Im Beobachtungszeitraum hatten 125 Patienten das Event „Rezidiv“, welches ein Lokalrezidiv sowie metachrone Lymphknotenmetastasen im Sinne eines lokoregionären Rezidivs umfasste. Daraus resultierte eine kumulierte rezidivfreie 2-Jahres-Überlebensrate (2-J-ÜLR) von 51% und eine kumulierte rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate (5-J-ÜLR) von 43% (siehe Abb. 27).

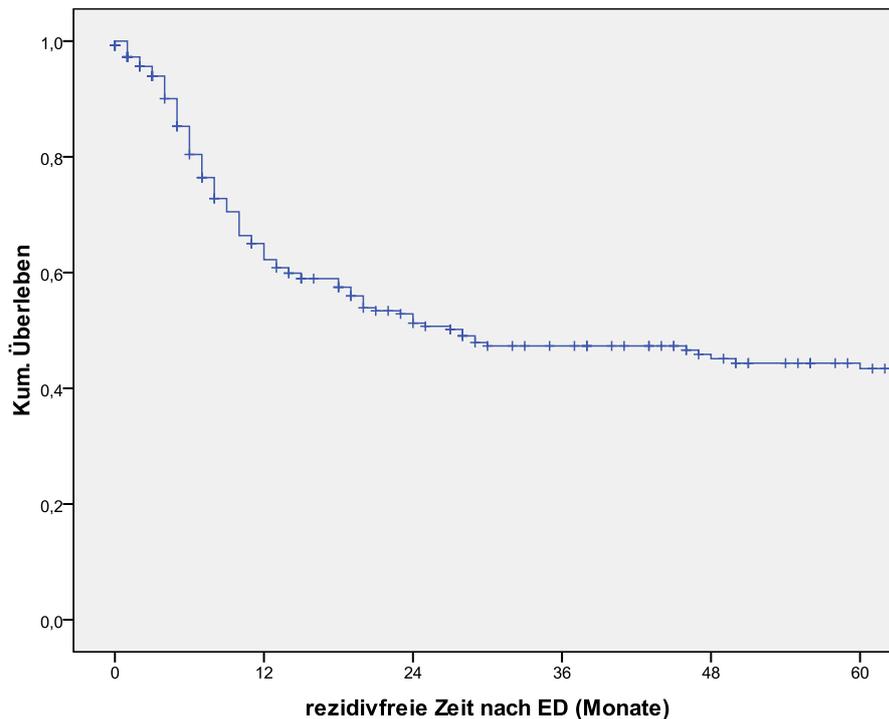


Abb. 27: Kaplan-Meier-Analyse des kumulierten rezidivfreien Überlebens der Hypopharynxkarzinom-Patienten

Als wichtige Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben erwiesen sich die Tumorgöße, der Lymphknotenstatus, das Vorhandensein von Fernmetastasen, das UICC-Stadium, die Therapiewahl und der histologische Grad.

Keinen Einfluss hatten die Tumorlokalisation, das Geschlecht, der Karnowsky-Index (<70/>70), die Noxen und das Alter (<60/>60 Jahre). Die Kaplan-Meier-Kurve der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Abb. 43) ist im Anhang aufgeführt.

Die Abbildung 28 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Die kumulierte 5-J-ÜLR ohne Tumorrezidiv betrug bei Patienten mit T1-Karzinomen 80%, gegenüber 29% für

Patienten mit T4-Karzinomen. Nur die Unterschiede zum T4-Stadium sind statistisch signifikant ( $p \leq 0,008$ ). Die Details sind in Tabelle 14 aufgelistet.

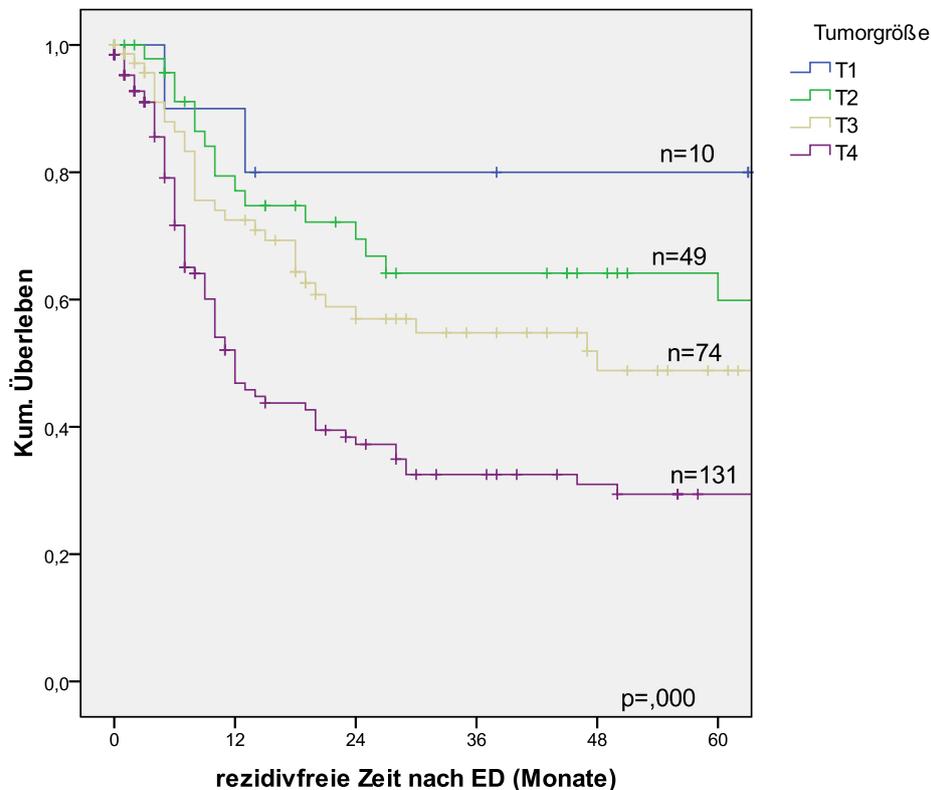


Abb. 28: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorgroße des Primärtumors

Tab. 14: Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße

rezidivfrei	Tumorgroße			
	T1	T2	T3	T4
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	80%	69%	57%	37%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>80%</b>	<b>60%</b>	<b>49%</b>	<b>29%</b>

Wie beim Gesamtüberleben zeigte sich auch für das rezidivfreie Überleben, dass die N0, N1 und N2-Gruppe relativ ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten aufweisen. Dagegen haben Patienten mit N3-Lymphknotenmetastasen die schlechteste Prognose mit einer rezidivfreien 5-J-ÜLR von nur 5% (Abb. 29, Tab. 15) und unterscheiden sich statistisch signifikant ( $p \leq 0,000$ ).

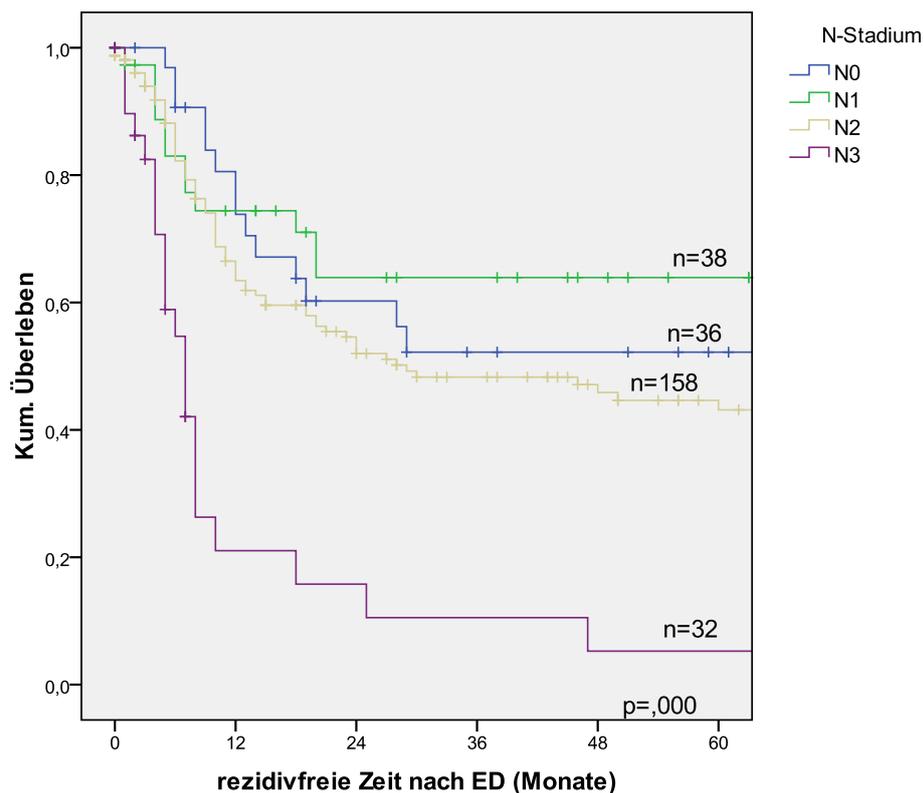


Abb. 29: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom N-Stadium des Primärtumors

Tab. 15: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium

rezidivfrei	N-Stadium			
	N0	N1	N2	N3
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	60%	64%	52%	16%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>52%</b>	<b>64%</b>	<b>43%</b>	<b>5%</b>

Ebenfalls hatten Patienten ohne synchrone Fernmetastasierung eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben (Abb. 30). Der Unterschied der Kurvenverläufe ist statistisch signifikant ( $p = 0,000$ ). Die Details sind in Tabelle 16 aufgelistet.

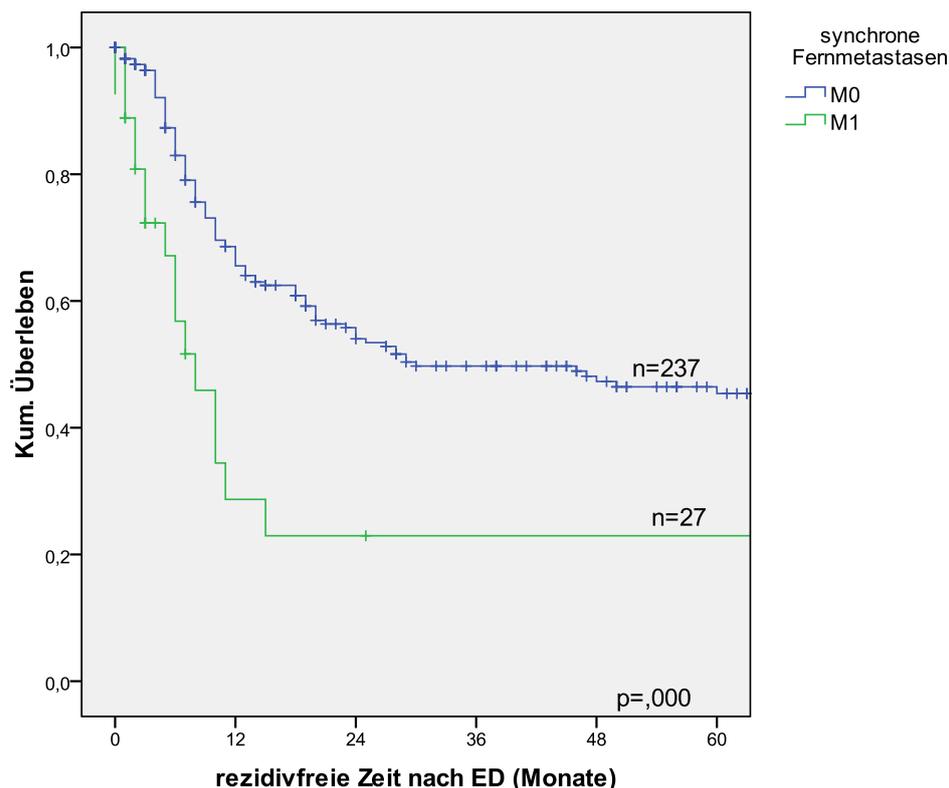


Abb. 30: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom Vorhandensein von synchronen Fernmetastasen des Primärtumors

Tab. 16: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von synchronen Fernmetastasen

rezidivfrei	synchrone Fernmetastasen	
	M0	M1
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	54%	23%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>45%</b>	<b>23%</b>

Die Abbildung 31 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der rezidivfreien Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.

Es zeigt sich, dass Patienten mit Hypopharynxkarzinomen im Stadium IV signifikant häufiger Rezidive entwickelten als Patienten mit Karzinomen im Stadium III, die mit 76% die beste rezidivfreie 5-J-ÜLR hatten ( $p \leq 0,003$ ). Die Stadien IVB und C unterscheiden sich nicht signifikant. Die geringe Anzahl der Patient der Stadien I-II ( $n=8$ ) lässt dagegen keine Schlussfolgerungen bezüglich der rezidivfreien Überlebensrate zu.

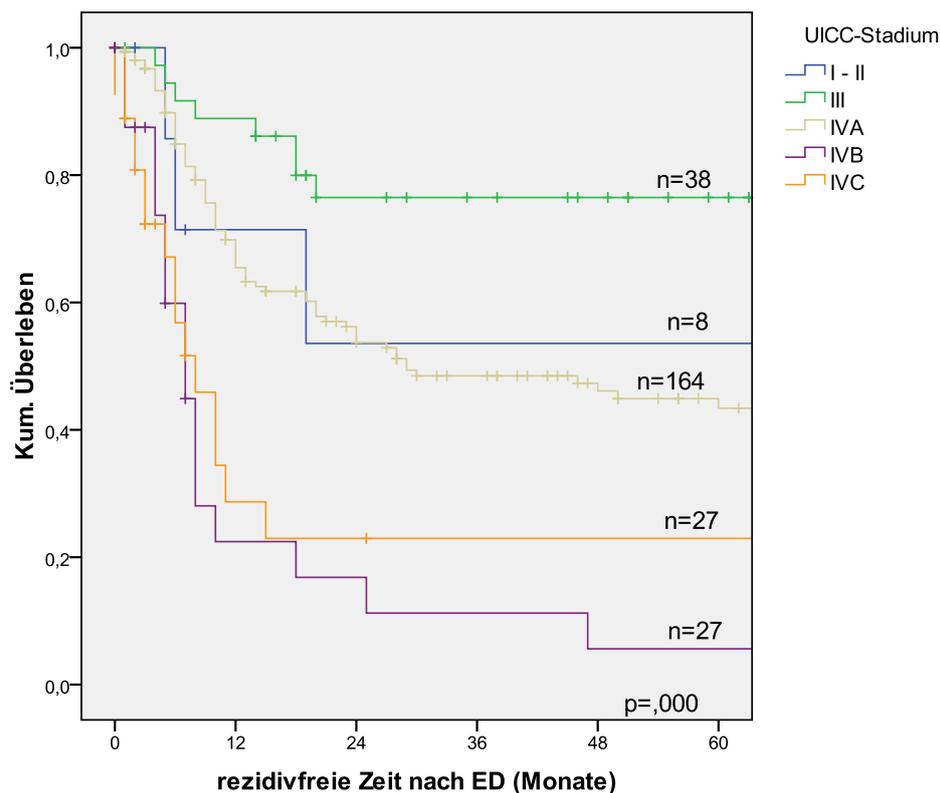


Abb. 31: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primärtumors

Tab. 17: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

rezidivfrei	UICC-Stadium				
	I-II	III	IVA	IVB	IVC
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	54%	76%	54%	17%	23%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>54%</b>	<b>76%</b>	<b>43%</b>	<b>6%</b>	<b>23%</b>

Bezüglich der Therapiemodalität zeigt sich wiederum, dass die rezidivfreie 5-J-ÜLR bei den Patienten am schlechtesten war, die mit einer primären kurativen kombinierten Radiochemotherapie behandelt worden waren (26%), während die Patienten, die eine Kombination aus Operation und Radiatio oder Radiochemotherapie oder diejenigen, die nach dem DeLOS-Schema therapiert worden waren, rezidivfreie 5-J-ÜLR zwischen 52% und 60% hatten (Abb. 32). Die Details sind in Tabelle 18 aufgelistet. Der Unterschied zwischen der primären kombinierten Radiochemotherapie zu allen anderen Therapiemodalitäten ist statistisch signifikant ( $p < 0,003$ ).

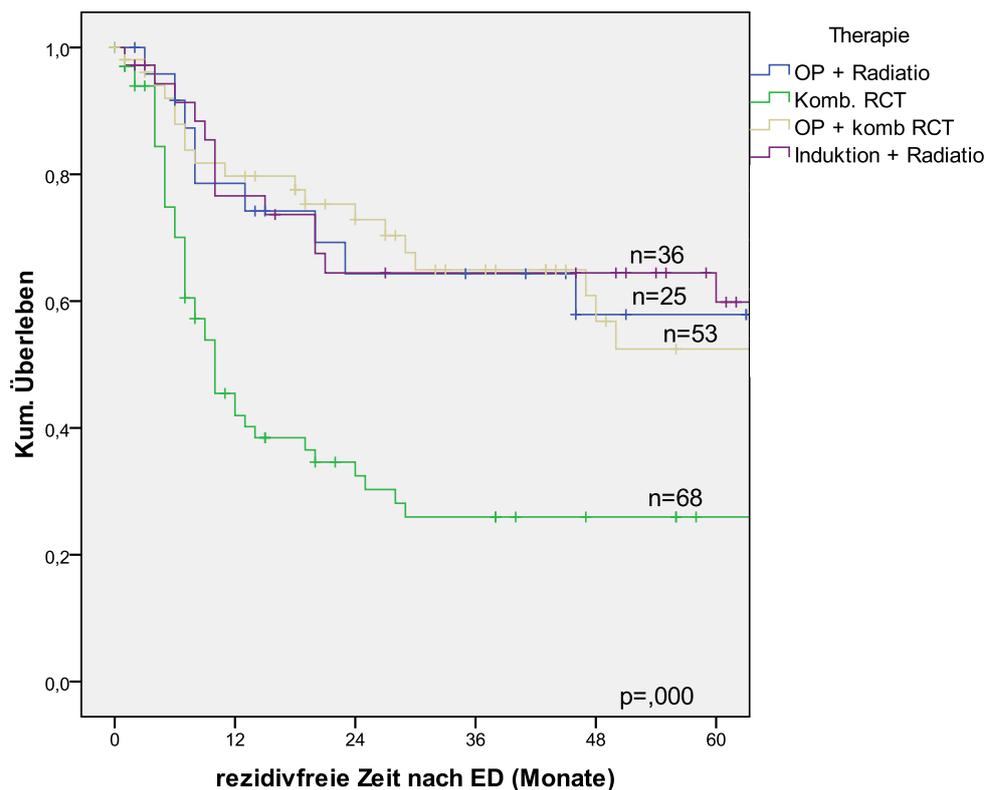


Abb. 32: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Therapiemodalität des Primärtumors

Tab. 18: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

rezidivfrei	Therapie			
	OP + Radiatio	OP + komb. RCT	Komb. RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	64%	73%	32%	64%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>58%</b>	<b>52%</b>	<b>26%</b>	<b>60%</b>

### 4.13.3 Metastasenfreies Überleben

Das metastasenfreie Überleben ist die Zeit bis zum Auftreten von metachronen Fernmetastasen. Im Beobachtungszeitraum hatten 50 Patienten das Event „metachrone Metastase“. Daraus resultierte eine kumulierte metastasenfreie 2-J-ÜLR von 79% und eine kumulierte metastasenfreie 5-J-ÜLR von 74% (siehe Abb. 33).

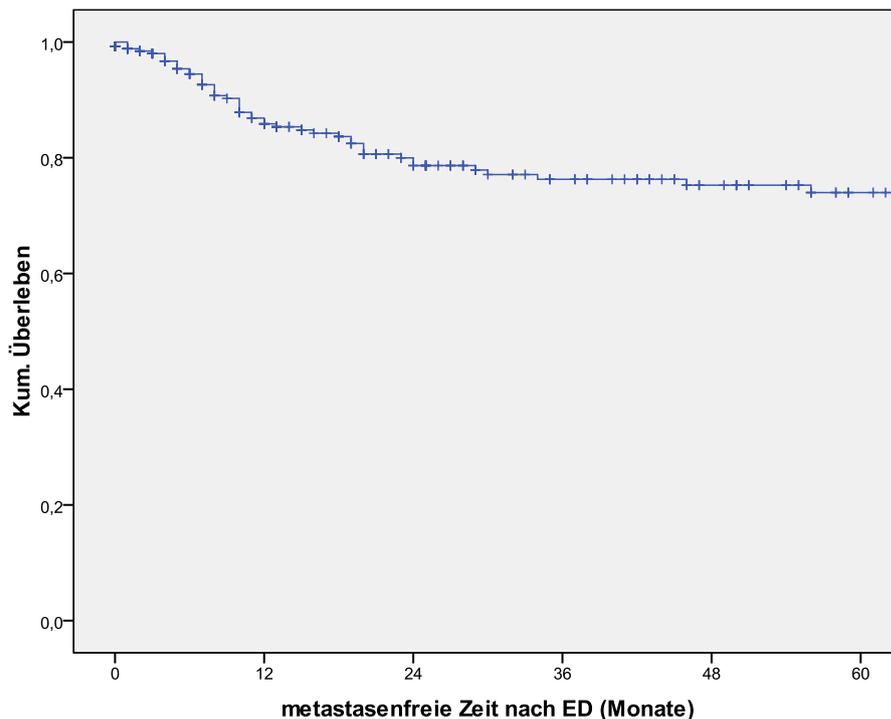


Abb. 33: Kaplan-Meier-Analyse des kumulierten metastasenfreien Überlebens der Hypopharynxkarzinompatienten

Wichtige Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Überleben waren die Tumorlokalisierung, das UICC-Stadium, das Vorhandensein von primären Fernmetastasen, der Lymphknotenstatus, die Tumorgröße, ein mögliches Rezidiv und der histologische Grad.

Keinen Einfluss hatten das Geschlecht, das Alter (<60/>60 Jahre), der Karnowsky-Index (<70/>70), Noxen und auch nicht die Therapieform.

Die Abbildung 34 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der metastasenfreien Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung. Es zeigt sich, dass die Patienten mit Sinus-piriformis-Karzinomen am häufigsten metachrone Metastasen bildeten. Der Unterschied der Kurvenverläufe ist jedoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,98$ ). Die Details sind in Tabelle 19 aufgelistet.

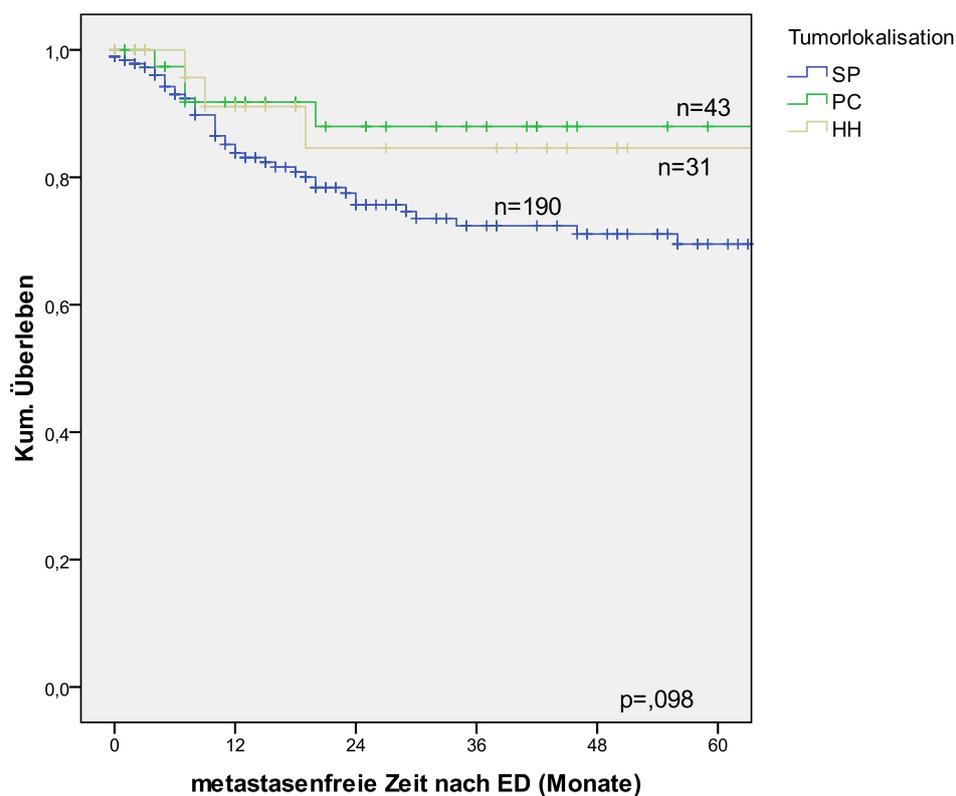


Abb. 34: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfremen 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation des Primärtumors

Tab. 19: Metastasenfrem Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

metastasenfrem	Tumorlokalisation		
	Sinus piriformis	Postkrikoidregion	Hypopharynx-hinterwand
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	76%	88%	85%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>70%</b>	<b>88%</b>	<b>85%</b>

Die Abbildung 35 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der metastasenfremen Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Die kumulierte 5-J-ÜLR ohne metachrone Metastasen betrug bei Patienten mit T1- und T2-Karzinomen 90% gegenüber 73% bzw. 71% für Patienten mit T3- bzw. T4-Karzinomen. Der Unterschied ist nur für T4-Verläufe statistisch signifikant ( $p \leq 0,014$ ). Die Details sind in Tabelle 20 aufgelistet.

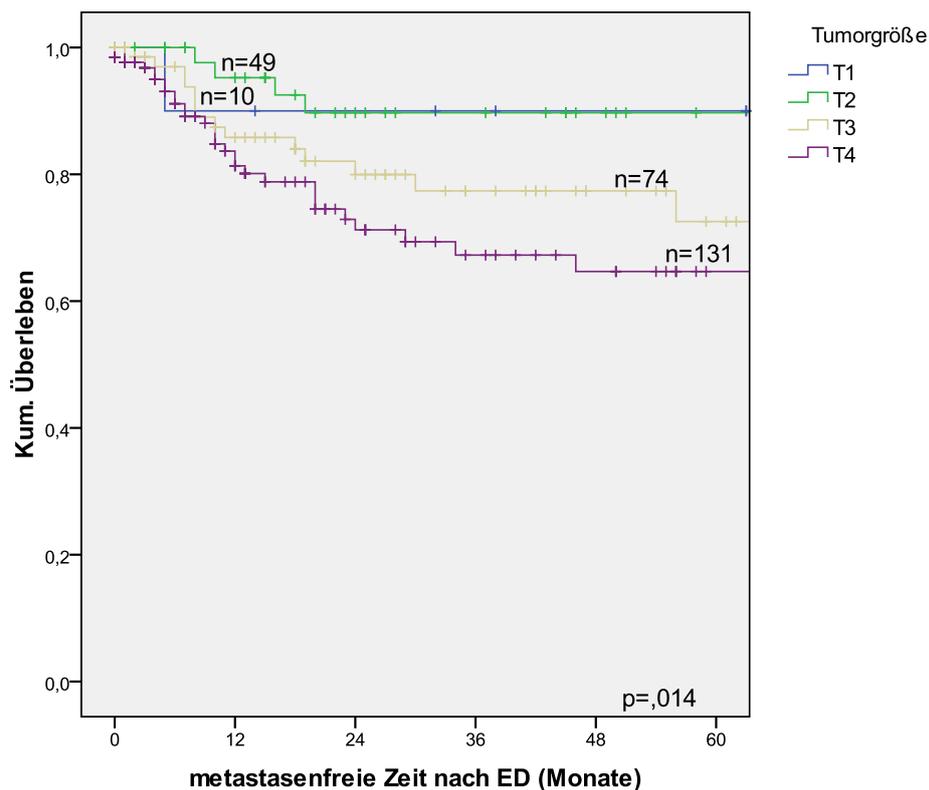


Abb. 35: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfremen 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorgroße des Primärtumors

Tab. 20: Metastasenfremde Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgroße

metastasenfremde	Tumorgroße			
	T1	T2	T3	T4
2-J-ÜLR (KM)	90%	90%	80%	71%
5-J-ÜLR (KM)	90%	90%	73%	71%

Für das metastasenfremde Überleben zeigte sich, dass die N0- und N1-Gruppe mit 85% die gleiche 5-J-ÜLR aufwiesen, während Patienten mit einem N2-Status nur in 72% metastasenfremde 5 Jahre überlebten und diejenigen mit N3 -Lymphknotenmetastasen nur zu 55% überlebten (Abb. 36, Tab. 21). Nur der Unterschied zu dem Kurvenverlauf der N3-Gruppe ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,016$ ).

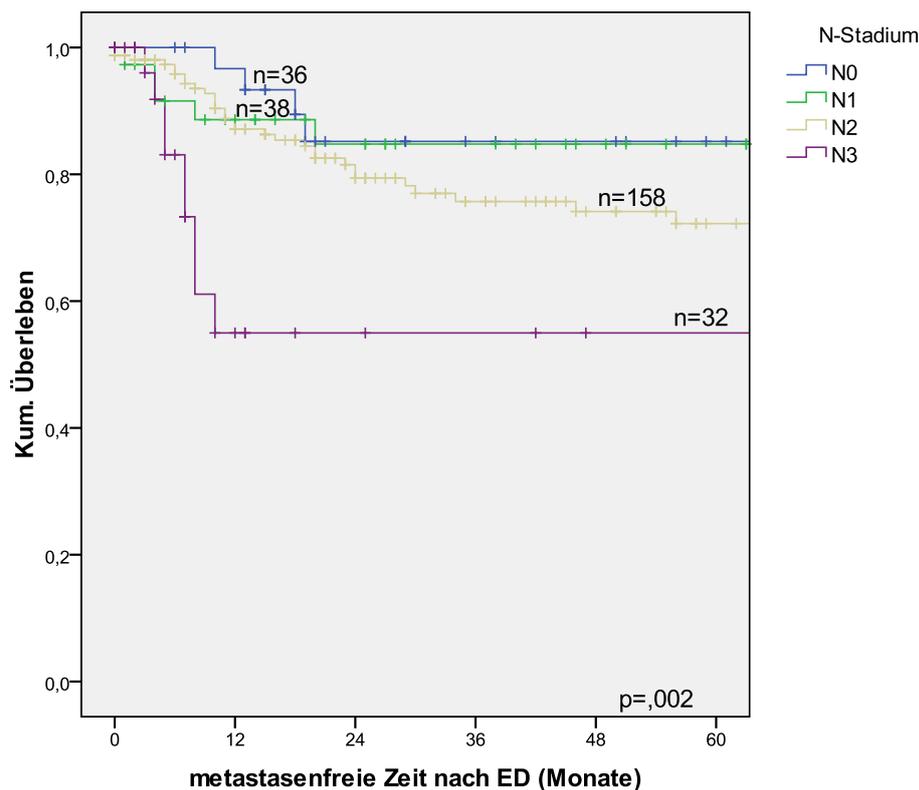


Abb. 36: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfremen 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom N-Stadium des Primärtumors

Tab. 21: Metastasenfremde Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium

metastasenfremde	N-Stadium			
	N0	N1	N2	N3
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	85%	85%	79%	55%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>85%</b>	<b>85%</b>	<b>72%</b>	<b>55%</b>

Die Abbildung 37 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der metastasenfremen Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit vom UICC-Stadium der Primärtumoren. Es zeigt sich, dass die metastasenfremde 5-J-ÜLR bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen der Stadien I und II der des Stadiums IVA gleicht und dass, wie beim rezidivfreien Überleben, die Tumoren des Stadiums III mit 91% die beste rezidivfreie 5-J-ÜLR hatten. Der Unterschied der Kurvenverläufe zwischen Stadium III, IVB und IVC ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,001$ ).

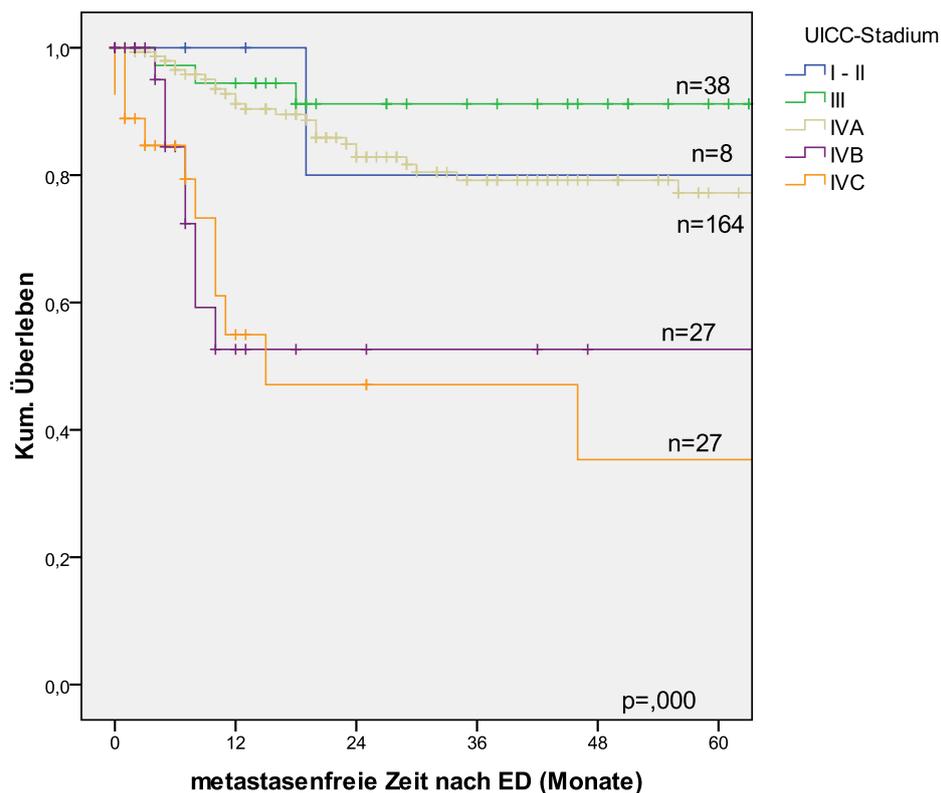


Abb. 37: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfrenen 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom UICC- Stadium des Primärtumors

Tab. 22: Metastasenfrenen Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

metastasenfrenen	UICC-Stadium				
	I-II	III	IVA	IVB	IVC
<b>2-J-ÜLR (KM)</b>	80%	91%	83%	53%	47%
<b>5-J-ÜLR (KM)</b>	<b>80%</b>	<b>91%</b>	<b>77%</b>	<b>53%</b>	<b>35%</b>

Interessanterweise fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der metastasenfrenen Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Therapiemodalität (Abb. 38, Tab. 23).

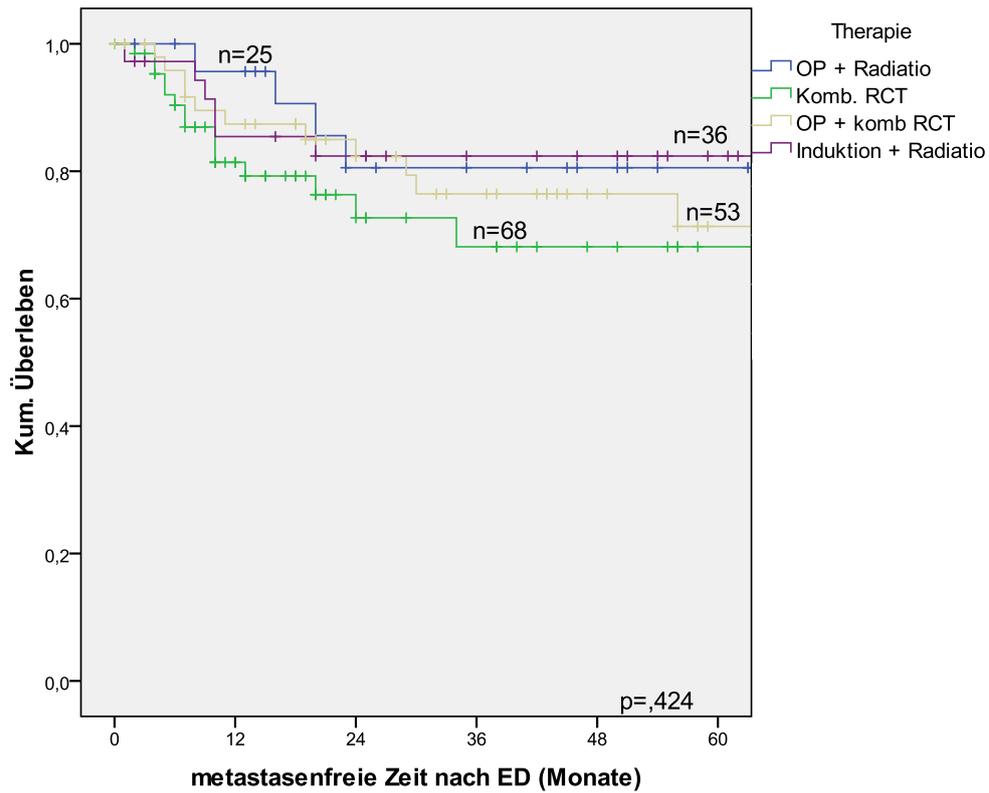


Abb. 38: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfremen 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Therapiemodalität des Primärtumors

Tab. 23: Metastasenfrem Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapiemodalität

metastasenfrem	Therapie			
	OP + Radiatio	OP + komb. RCT	Komb. RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)
2-J-ÜLR (KM)	81%	82%	73%	82%
5-J-ÜLR (KM)	81%	71%	68%	82%

#### 4.14 Multivariate Cox-Regression

Um mehrere Parameter gleichzeitig hinsichtlich ihres Einflusses auf das Zielereignis (Überleben) analysieren zu können, müssen die simultanen Effekte der einzelnen Parameter bündig zusammengefasst werden. Das geschieht am besten mit dem Cox-Modell. Es basiert darauf, dass aus der zeitabhängigen Überlebensfunktion die Häufigkeit des momentanen Ereignisrisikos zu jedem Zeitpunkt des Kurvenverlaufes, d.h. die Hazardfunktion, berechnet wird. Der Einfluss verschiedener prognostischer Faktoren wird jeweils als Vielfaches einer Referenzhazardkurve erfasst, und der Effekt der einzelnen prognostischen Variablen wird durch einen zugehörigen Regressionskoeffizienten ( $\exp B$ ) angegeben.

Eine multivariate Cox-Regression wurde sowohl für das Gesamt- als auch für das rezidiv- und metastasenfreie Überleben durchgeführt. Als mögliche Einflussfaktoren wurden die Therapiemodalität, das UICC-Stadium, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, das Auftreten metachroner Fernmetastasen und die Tumortherapie in allen Fällen einbezogen, und für das Gesamtüberleben zusätzlich der Karnowsky-Index, das Alter und die Noxen. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

Bei der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus wurden jeweils die ersten beiden Stadien zusammengefasst, d.h. es erfolgte ein Vergleich zwischen Anfangsstadien und den fortgeschrittenen Stadien. Für die UICC wurden die Stadien I bis III, und IVB und C zusammengefasst und beide mit dem häufigsten Stadium IVA verglichen.

Für das *Gesamtüberleben* erwiesen sich der Karnowsky-Index, das T-Stadium, das UICC-Stadium und die Therapiemodalitäten OP+komb. RCT sowie Induktion+RCT als die wichtigsten Einflussfaktoren für Einschätzung des Überlebens und damit der Prognose der Patienten.

Danach hatten Patienten mit einem Karnowsky-Index  $>70\%$  einen 50%igen Überlebensvorteil. Patienten mit Hypopharynxkarzinomen der Stadien IVB und IVC hatten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko früher zu sterben. Bei der Tumorgröße erhöhte das Stadium T4, im Vergleich zu den geringeren Tumorgrößen, das Risiko für einen schnelleren Tumortod um den Faktor 2 (siehe Tab 24).

Tab. 24: Ergebnisse der Cox-Regression für das tumorspezifische Gesamtüberleben

	Exp (B)	95% Konfidenzintervall Exp (B)		p
		nach unten	nach oben	
<b>Therapie (Vergleich: Komb.RCT)</b>				<b>0,028</b>
OP + Radiatio	0,73	0,35	1,51	0,396
OP + komb. RCT	0,54	0,31	0,95	0,031
Induktion + Radiatio (DeLOS-Protokoll)	0,58	0,32	1,06	0,077
OP, Palliativ und ohne	1,18	0,77	1,82	0,452
<b>UICC (Vergleich: Stadium VIA)</b>				<b>0,000</b>
Stadium I-III	0,79	0,42	1,50	0,478
Stadium IVB-C	2,26	1,55	3,31	0,000
<b>T (Vergleich: pT1 und 2)</b>				<b>0,037</b>
T3	1,43	0,85	2,40	0,182
T4	1,90	1,16	3,12	0,011
<b>Karnowsky-Index</b>	0,50	0,30	0,82	<b>0,006</b>

Die wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktoren für das *rezidivfreie Überleben* waren ebenfalls das UICC-Stadium, die Tumorgröße und die Therapiemodalität (siehe Tab. 25). D.h., bei Patienten mit den UICC-Stadien IVB oder IVC stieg das Risiko auf ein Rezidiv um das 3-fache, bei T4-Tumoren um das 2-fache. Unter den Therapiemodalitäten ergaben sich ebenfalls für die OP+komb.RCT sowie Induktion+RCT im Vergleich zur primär kombinierten Radiochemotherapie signifikante Vorteile für ein rezidivfreies Überleben ( $p \leq 0,016$ ).

Tab. 25: Ergebnisse der Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben

	Exp (B)	95% Konfidenzintervall Exp (B)		p
		nach unten	nach oben	
<b>Therapie (Vergleich: Komb.RCT)</b>				<b>0,037</b>
OP + Radiatio	0,63	0,30	1,34	0,229
OP + komb. RCT	0,46	0,26	0,80	0,006
Induktion+ Radiatio (DeLOS-Protokoll)	0,47	0,25	0,87	0,016
OP, Palliativ und ohne	0,73	0,46	1,15	0,178
<b>UICC (Vergleich: Stadium VIA)</b>				<b>0,000</b>
Stadium I-III	0,65	0,32	1,33	0,235
Stadium IVB-C	3,16	2,07	4,83	0,000
<b>T (Vergleich: pT1 und 2)</b>				<b>0,017</b>
T3	1,58	0,88	2,83	0,122
T4	2,19	1,27	3,76	0,005

Für das *metastasenfreie Überleben* zeigten sich nur das UICC-Stadium und die Tumorgroße als unabhängige prognostische Faktoren (Tab. 26). Hier hatten Patienten mit Tumoren der UICC-Stadien IVB oder IVC ein 4,6-fach erhöhtes Risiko metachrone Metastasen zu bekommen, Patienten mit T4-Tumoren ein ca. 3,4-fach höheres Risiko.

Tab. 26: Ergebnisse der Cox-Regression für das metastasenfreie Überleben

	Exp(B)	95% Konfidenzintervall Exp (B)		p
		nach unten	nach oben	
<b>UICC (Vergleich: Stadium VIA)</b>				<b>0,000</b>
Stadium I-III	0,73	0,23	2,28	0,591
Stadium IVB-C	4,55	2,51	8,27	0,000
<b>T (Vergleich: pT1 und 2)</b>				<b>0,047</b>
T3	2,45	0,88	6,82	0,086
T4	3,41	1,28	9,06	0,014

## **5 DISKUSSION**

### **5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika im Vergleich mit den Literaturangaben**

#### **5.1.1 Alter und Geschlecht**

Das Patientenkollektiv des Klinikums Kassel zeigte ein Geschlechterverhältnis von 12:1 und ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 60 Jahren. Dies stimmt in etwa mit den Zahlen des Deutschen Krebsregisters und den aktuellen Studien überein [80][14][25][40]. Die Tendenz der letzten Jahre zeigt allerdings, dass die Inzidenz an Neuerkrankungen bei Männern eher abnimmt, während sie bei Frauen konstant zu bleiben scheint [6]. Einige Autoren berichten sogar über einen leichten Anstieg der Inzidenz bei Frauen [80][8].

#### **5.1.2 Risikofaktoren**

Einheitlich in der Literatur beschrieben gelten Alkohol- und Nikotinkonsum als bedeutendste karzinogene Risikofaktoren [1][8]. Im Patientenkollektiv des Klinikums Kassel wurde ein kombinierter Nikotin- und Alkoholkonsum von 43% der Patienten angegeben. Lediglich 24% der Patienten verneinten Alkohol und/oder Nikotin. In einer vergleichbaren retrospektiven Studie von Chang et al. [14] lag der Anteil von Patienten mit regelmäßigem Nikotinkonsum bei 87% und der Anteil von Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum bei 70%.

#### **5.1.3 Histologie**

Übereinstimmend mit der Literatur handelte es sich auch im Patientenkollektiv des Klinikums Kassel in über 90% der Fälle um Plattenepithelkarzinome [13][19][91].

#### **5.1.4 Lokalisation und Stadienverteilung**

Im Patientenkollektiv des Klinikums Kassel gingen die Hypopharynxkarzinome mehrheitlich vom Sinus piriformis aus (72%), gefolgt von der Postkrikoidregion (16%) und der Hypopharynxhinterwand (12%). Das dominierende Vorkommen von Sinus piriformis Karzinomen wird in der Literatur einheitlich beschrieben. Die Verteilung entspricht den meisten Studien, u.a. den Angaben von Donnadieu et al., Saito et al. und Hall et al.

[26][73][40]. Bei einigen Studien lag jedoch der Anteil der Hinterwandkarzinome höher als der der Postkrikoidkarzinome [65]. Bradley et al. bestätigten dies, im weltweiten Vergleich, nur für den Nord-Amerikanischen Kontinent, nicht aber für den europäischen und asiatischen Raum [9]. In einer Studie von Din et al. [25] wurde über eine generelle Inzidenz von Postkrikoidkarzinomen von ca. 2-13% berichtet, wobei in seiner Studie der Anteil von Postkrikoidkarzinomen nur 1,8% betrug.

Bei 82,5% der in Kassel behandelten Patienten befand sich der Primärtumor bei Diagnosestellung bereits im Stadium IV nach UICC. Das entspricht den Angaben von Guntinas-Lichius (2010) [39], ist jedoch ein höherer Prozentsatz als bei Eckel&Bradley [30] und Donnadiou [26], die 60-70% angaben. Grundsätzlich verdeutlicht es aber, dass die Mehrzahl der Hypopharynxkarzinome aufgrund unspezifischer Symptome erst in einem späteren Tumorstadium diagnostiziert wird. Cavalho et al. [13] berichteten im Rahmen einer retrospektiven epidemiologischen Studie, dass trotz verbessertem Stagings (z.B. durch den Einsatz der fiberoptischen Laryngoskopie) der hohe Prozentsatz an Patientin im Tumorstadien III oder IV bei Erstdiagnose, im Verlauf der letzten Jahre, konstant geblieben sei. Die Anzahl der Patienten, die mit kleinen Tumoren der Stadien I und II vorstellig werden ist nicht nur in unserem Kollektiv klein, sondern wird auch in der Literatur mit nur 4 bzw. 9-13% angegeben [59].

Eine primäre lymphogene Metastasierung lag bei 86% des Kasseler Patientenkollektivs vor. Dabei dominierte das N2-Stadium mit über 50%. Bei jeweils 14% konnte ein N0- oder ein N1-Stadium nachgewiesen werden. Ein N3-Stadium lag in 12% der Fälle vor. Der in unserem Patientenkollektiv festgestellte positive Lymphknotenstatus ist höher als in der Literatur angegeben. So fanden Kuo et al. [50] nur in 62%, Saitos et al. [73] in 61%, Din et al. [25] in 57% und Guntinas-Lichius (2010) [39] in ca. 50% zervikale Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt des Tumors.

Synchrone Fernmetastasen waren bei 10% der Kasseler Patienten diagnostizierbar. Das entspricht in etwa den Angaben in der Literatur [14][19][73] [51].

Bei 2% der Patienten des Klinikums Kassel lag bei Erstdiagnose ein Zweitkarzinom vor. Darunter fanden sich ein Bronchialkarzinom, ein Larynxkarzinom und 2 Oropharynxkarzinome.

Unter den Kopf-Hals-Tumoren weisen Hypopharynxkarzinome die höchste Rate an Zweitkarzinomen auf [63][61][56][53][70].

## 5.2 Therapieschemata der Primärtumoren

Patienten mit Hypopharynxkarzinomen sind schwierig zu behandeln, da sie häufig erst mit ausgedehnten Tumoren vorstellig werden, dann in einem schlechten Allgemeinzustand sind, mit schweren Morbiditäten sowie ausgeprägtem Alkohol- und Nikotinabusus. Grundsätzlich beruht auch die Therapie von Hypopharynxkarzinomen auf den 3 Säulen Chirurgie, Strahlentherapie und medikamentöse Therapie. Alle 3 Therapieformen haben sich in den letzten 15 Jahren deutlich verändert und weiterentwickelt. Früher galten nur die Chirurgie und die Strahlentherapie als kurative Therapieansätze [31]. Kleine T1- und T2-Karzinome wurden vorwiegend primär bestrahlt und die größeren primär operiert und adjuvant bestrahlt. Chirurgie bedeutete dabei radikal die Laryngektomie mit Teil- oder vollständiger Pharyngektomie, Defektdeckungen mittels freier oder gefäßgestielter Lappen, Magenhochzug oder Jejunum-Interponat mit begleitender Neck dissection beidseits [90]. Abgesehen von Komplikationen, aufgrund der Komplexität, bedeuteten diese ausgedehnten Operationen den Verlust der normalen Sprache und die permanente Tracheotomie und damit auch eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität [20][55]. Ab den 90er Jahren kam es zu einer Verschiebung der Therapiemodalität hin zur primären Bestrahlung mit oder ohne Kombinationschemotherapie (Lefebvre 1996 und 2012) [54][55], Kuo et al. (2014) [50], Newman et al. (2015) [65]. Mit den EORTC-Studien konnten Lefebvre et al. (1996, 2012) [54][55] zeigen, dass es für Hypopharynxkarzinom-Patienten, die laryngektomiert und bestrahlt worden waren, keinen Überlebensvorteil gab im Vergleich zu denjenigen, die eine Induktionschemotherapie mit anschließender Bestrahlung erhielten. Um insbesondere bei ausgedehnten Tumoren eine möglichst hohe Lebensqualität zu erhalten, entwickelten sich daraus die organerhaltenden Therapiekonzepte der kombinierten Radiochemotherapie und der Induktionschemotherapie mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (DeLOS) (Dietz 2009) [23][21], Forastiere 2003, 2006, 2010 und 2013 [34–36][37][67]. Die Zunahme der Bedeutung dieser Therapieschemata ist nicht zuletzt auch auf die neuen Möglichkeiten der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung, der veränderten Fraktionierung und dem Einsatz von Protonen zurückzuführen. Als Konsequenz hat die kombinierte Radiochemotherapie heute die Chirurgie der fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinome weitgehend abgelöst [28][11][31]. Trotzdem hat die Chirurgie nach wie vor einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung des Hypopharynxkarzinoms. Durch die Entwicklung neuer Verfahren der organ- und funktionserhal-

tenden Kehlkopfteilresektionen [59], der transoralen Laserchirurgie (TLS), [1][82] und der transoralen Roboterchirurgie (TORS) (Park 2009) [66], Lorincz (2015) [57] ist eine minimal invasive Chirurgie bei den kleinen Hypopharynxkarzinomen der Stadien I und II mit geringer Morbidität möglich.

In der vorliegenden Studie erhielten von 184 Patienten, die kurativ therapiert wurden, 28,8% eine Operation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie, 37% eine primäre kombinierte Radiochemotherapie, 19,6% eine Induktionschemotherapie mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (DeLOS), 13,6% eine Operation mit anschließender Radiatio und nur 2 Patienten mit T1-Tumoren eine alleinige Operation (siehe Tab. 6). D.h., 56,5% der Patienten wurden primär mit einer Radiochemotherapie behandelt. Die Patienten, die eine primäre kombinierte Radiochemotherapie bekamen, hatten in 96% inoperable Tumoren, in der Gruppe der DeLOS Therapierten waren es 69%.

Operable Tumore der Stadien I-III wurden in 70% organerhaltend operiert. Während in 61% der Fälle die Pharynx-Teilresektion und in 9% der Fälle die transorale Laserchirurgie gewählt wurde, war in 30% der Fälle mit der Laryng- bzw. der Hypopharyngolaryng-ektomie kein Organerhalt möglich.

Bei der Betrachtung aller Tumorstadien erhielten 87% der Patienten (n=230) eine organerhaltende Therapie und 13% Patienten (n=34) eine nicht organerhaltende Therapie. Patienten mit sehr ausgedehnten Tumoren bzw. weit fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC IV) wurden fast ausschließlich organerhaltend behandelt. Das entspricht den Literaturangaben von Newman 2015 et al., Kuo 2014 et al., Din 2017 et al. und Chang] et al. [65][50][25][14].

### **5.3 Häufigkeit von Lokalrezidiven, metachronen Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sowie syn- und metachronen Zweitkarzinomen**

Übereinstimmend mit der Literatur zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv bei denjenigen mit kurativem Behandlungsansatz nach abgeschlossener Therapie in 36% der Fälle ein *Lokalrezidiv*. Dieses trat im Mittel (Median) bei den Männern 8 Monate, bei Frauen nach 7 Monate nach der Erstdiagnose auf. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Auftretens eines Lokalrezidivs lag bei Männern bei 59 und bei Frauen bei 55 Jahren.

Tab. 27: Häufigkeit der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität. Angaben als absolute Zahl und in Prozent der Gesamtzahl der in der jeweiligen UICC-Gruppe therapierten Patienten

Stadium	Kurative Therapiemodalitäten				Σ n (%)
	OP + Radiatio (n / %)	OP + Komb RCT (n / %)	Komb RCT (n / %)	Induktion+ Radiatio (DeLOS- Protokoll) (n / %)	
<b>II</b> (n=3)	1 / 33,3				1 (33,3)
<b>III</b> (n=32)		2 / 22,2	1 / 33,3	2 / 18,2	5 (15,6)
<b>IVA</b> (n=119)	5 / 33,3	5 / 13,9	24 / 48	6 / 28,6	40 (33,6)
<b>IVB</b> (n=21)	1 / 100	5 / 83,3	10 / 76,9		16 (76,2)
<b>IVC</b> (n=7)		1 / 50		3 / 100	4 (57,1)
Σ	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>66</b>
% von 66	<b>10,6</b>	<b>19,7</b>	<b>53</b>	<b>16,7</b>	

Die meisten Lokalrezidive traten in der Gruppe der Patienten auf, die einer primär kombinierten Radiochemotherapie unterzogen wurden. Sie war die am häufigsten angewandte Therapieform und wurde oft bei Patienten mit einer schlechten Ausgangssituation durchgeführt. So fand sich dort der höchste Anteil an Patienten mit einem UICC-Stadium IVB, also mit einer fortgeschrittenen lymphogenen Metastasierung im Sinne einer N3-Situation (rezidivfreie 5-J-ÜLR=5%).

Auch wiesen Patienten mit dem UICC-Stadium IVA in diesem Kollektiv mehr als doppelt so häufig ein fortgeschrittenes T-Stadium auf (rezidivfreie 5-J-ÜLR T3=49%, T4=29%). Dies entsprach ebenfalls den in der Cox-Regression ermittelten Risikofaktoren. Therapien mit Induktion und Radiatio, sowie OP und Radiatio wurden eher in den UICC-Stadien II bis III, oder bei niedrigeren T-Stadien angewandt mit entsprechend geringeren Rezidivraten.

Nur bei der Therapieform OP mit anschließender Radiochemotherapie traten, bei insgesamt niedrigen Fallzahlen, auch bei dem UICC-Stadium IVA mit hohem Anteil an T3- und T4-Stadien, weniger Rezidive auf. Dies galt nicht für das Auftreten von meta-

chronen Fernmetastasen, die nach der Therapieform OP mit anschließender Radiochemotherapie, relativ häufiger zu finden waren.

Zusammenfassend bestätigte sich erneut, dass das N3-Stadium, gefolgt von einer ausgedehnten Tumorausdehnung (T3 und T4) der bedeutendste Einflussfaktor des Lokalrezidivs darstellte. Eine Übersicht, Tabelle 39, findet sich im Anhang.

Eine besonders ungünstige Prognose ging ebenfalls mit einem Vorhandensein von Fernmetastasen (rezidivfreie 5-J-ÜLR M1=23%) und dem UICC IVC-Stadium einher. Sie führten mehrheitlich zum Auftreten eines Lokalrezidivs, unabhängig von der Behandlung.

Tab. 28: Literaturergebnisse der Häufigkeit von Lokalrezidiven

<b>Autor</b>	<b>Lokalrezidiv (%)</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patienten ges.</b>
Kassel	<b>36</b>	66	184
Chen et.al. [15]	68	185	395
Scherl et al. [75]	74	341	463
Donnadieu et al. [26]	26	32	122
Weiss et. al. [91]	21	45	211

Vom erneuten Auftreten von *metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen* nach Therapieabschluss mit kurativem Therapiekonzept waren insgesamt 27 Patienten (15%) betroffen, ausschließlich Männer. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre. Die metachronen Lymphknotenmetastasen traten im Mittel (Median) 13 Monate nach der Erstdiagnose auf. Die metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen fanden sich am häufigsten nach primär kombinierter Radiochemotherapie und bei den Sinus piriformis Karzinomen des Stadiums IVA.

Die metachronen Lymphknotenmetastasen der Sinus piriformis Karzinomen traten unabhängig von der Therapieform überwiegend im Stadium N2b auf. Eine Ausnahme stellte die Patientengruppe dar, die mittels Radiochemotherapie behandelt wurde. Hier dominierten neben den N2b Lymphknotenmetastasen, die N2c Lymphknotenmetastasen. Generell wurden Lymphknotenmetastasen im Stadium N2b gegenüber dem Stadium N2c häufiger operiert. Bezüglich der Tumorgöße waren die metachronen Lymphknotenmetastasen, bis auf in der Gruppe OP mit anschließender kombinierter

Radiochemotherapie, mit einem T4 Stadium assoziiert. (siehe Übersicht, Tabelle 39 im Anhang).

Tab. 29: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Lymphknotenmetastasen

<b>Autor</b>	<b>metachrone LkM (%)</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patienten ges.</b>
Kassel	<b>15</b>	27	184
Chevalieret.al. [16]	15	7	49
Joo et al. [44]	20	9	43
Weiss et. al. [91]	6	12	211

**Metachrone Fernmetastasen** wurden nach Therapieabschluss bei 37 Patienten (20%) diagnostiziert. Das mittlere Alter lag bei den Männern bei 60 Jahren und bei den 3 Frauen bei 54 Jahren. Sie traten im Mittel (Median) zwischen 10 (Männer) bzw. 11 (Frauen) Monate nach der Erstdiagnose auf. Dabei wurden in über der Hälfte der Fälle Lungenmetastasen (n= 24, 65%,) diagnostiziert. Deutlich seltener fanden sich Hirnmetastasen (n= 8, 22%), Leberfiliae (n= 3, 8%), Skelettmetastasen (n= 2, 5%). Die metachronen Fernmetastasen fanden sich am häufigsten in den Therapiegruppen „OP+komb. RCT“ und „primär komb. RCT“ und dabei ebenfalls unter den Sinus piriformis Karzinomen des Stadiums IVA.

Tab. 30: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Fernmetastasen

<b>Autor</b>	<b>metachrone Fernmetastasen (%)</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patienten ges.</b>
Kassel	<b>20</b>	37	184
Chen et.al. [15]	13	35	395
Donnadieu et al. [26]	15	18	122
Weiss et. al. [91]	7	15	211

Grundsätzlich waren Kopf-Hals-Karzinome und insbesondere Hypopharynxkarzinome durch hohe Raten an *syn- und metachronen Zweitkarzinomen* gekennzeichnet [61] [17][15], wobei Ösophagus- und Lungenkarzinome am häufigsten beobachtet wurden. Das entsprach auch den Ergebnissen unserer Untersuchungen. **Metachrone Zweitkarzinome** wurden bei 24 der Kasseler Patienten (13%) diagnostiziert (siehe Tab. 31).

Darunter dominierten die Bronchialkarzinome (29%), gefolgt von den Ösophaguskarzinomen (17%).

Metachrone Zweitkarzinome traten im Mittel (Median) bei den Männern 31 Monate und bei der einzigen Frau, 74 Jahre alt, 60 Monate nach der Erstdiagnose auf. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Auftretens eines metachronen Zweitkarzinoms lag bei Männern bei 63 Jahren.

Tab. 31: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Zweitkarzinomen

<b>Autor</b>	<b>metachrone Zweitkarzinome (%)</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Patienten ges.</b>
Kassel	<b>13</b>	24	184
Chen et al.[15]	6	6	108
Chang et.al. [14]	9	37	395
Donnadieu et al.[26]	27	33	122
Milano et al.[61] <sup>1)</sup>	6	277	4434
Weiss et. al. [91]	28	60	211

1) Am Zweitkarzinom verstorbene Patienten

#### 5.4 Gesamtüberlebensrate und krankheitsfreie Überlebensrate

Unter allen Kopf-Hals-Karzinomen hat das Hypopharynxkarzinom die schlechteste Prognose [79][13][59]. Dies ist neben der meist erst späten Diagnosestellung zurückzuführen auf die hohe Anzahl lokaler Tumorrezidive, die hohe Prävalenz an Halslymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt, die hohe Rate an syn- und metachronen Fernmetastasen und Zweitkarzinomen sowie auf den hohen Tabak- und Alkoholkonsum der Patienten und die damit verbundenen Begleiterkrankungen [79]. Bei den Hypopharynxkarzinom- Patienten des Klinikums Kassel lag die tumor-spezifische kumulierte 5-J-GÜLR bei 44%, unabhängig vom Tumorstadium und der Therapie. Sie ist damit besser als viele Literaturangaben (siehe Tab. 32). Die mittlere Überlebenszeit lag bei 24 Monaten. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nicht.

Im Vergleich mit der Literatur gibt es keine einheitlichen Angaben zu den Überlebensraten, sie schwankt zwischen 10 und 60% [14]. Die Prognose ist abhängig von vielen Konditionen. Insgesamt zeichnet sich in den letzten Jahrzehnten eine Verbesserung der Gesamt-Überlebensrate ab, was zum einen auf einen Rückgang des Alkoholkonsums

durch Präventivprogramme in den USA und Europa und zum anderen auf die Zunahme organerhaltender Therapien zurückzuführen ist (Carvalho et al. [13], Dietz (2009) [24][21], Forastiere (2003-2012) [35–37], Pertersen 2018 [67], Lefvebre (1996 & 2012) [54-55][74]). Newmann, et al. [65] berichtete 2015 über eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate innerhalb den letzten drei Dekaden von 37,5% auf 41%.

Wesentliche Arbeiten dazu sind in Tabelle 32 zusammengestellt.

Bei den 264 Hypopharynxkarzinom-Patienten des Klinikums Kassel entwickelten 125 Patienten im Beobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv oder metachrone Lymphknotenmetastasen im Sinne eines lokoregionären Rezidivs. Daraus resultierte eine kumulierte rezidivfreie 5-J-ÜLR von 43%. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug 15 Monate (Median). Donnadieu untersuchte in einem Zeitraum von 2002 bis 2008 122 Patienten mit einem Sinuspiriformis-Karzinom und berichtete von einer rezidivfreien 5-J-ÜLR von 27%, die damit deutlich niedriger ist als in dem Kasseler Patientenkollektiv.

Tab. 32: Literaturvergleich der 5-Jahresüberlebensraten (5-J-GÜLR) von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen unabhängig von Stadium und Therapie

<b>Autor</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>5-J-GÜLR (%)</b>
Kassel	<b>264</b>	44
Berrino et al. [7]	3237	23
Chang et al. [14]	395	46
Carvalho et al. [13]	6391	30
Dietz et al. [22]	180	41
Donnadieu et al. [26]	122	27
Hall et al.[40]	1333	26
Joo et al. [44]	43	63
Kuo et. al.	3958	26
Lefebvre (2012) [55]	202	33
Newman et al. [65]	6647	41
Saito et al. [73]	135	43
Weiss et. al. [91]	211	55

Metachrone Fernmetastasen traten im Beobachtungszeitraum bei 50 Patienten auf. Die kumulierte metastasenfremie 5-J-ÜLR dieser Patientengruppe lag bei 74%. Die mittlere metastasenfremie Überlebenszeit betrug 20 Monate (Median).

## 5.5 Korrelation zwischen Tumorcharakteristika und Überleben

Die 5-J-GÜLR, die rezidivfreie 5-J-ÜLR und die metastasenfremie 5-J-ÜLR waren bei den Hypopharynxkarzinom-Patienten des Klinikums Kassel abhängig von der Tumorlokalisierung, der Tumorgröße, dem Lymphknotenstatus, dem UICC-Stadium und der Therapiemodalität.

Bezüglich der *Tumorlokalisierung* waren die 5-J-GÜLR und die rezidivfreie 5-J-ÜLR lokalisationsunabhängig. Dagegen zeigten die Sinus piriformis Karzinome die schlechteste metastasenfremie 5-J-ÜLR. Von Newman et al. wird dies anders berichtet: In seiner Studie haben die Sinus piriformis Karzinome eine deutliche bessere 5-J-GÜLR als die Hypopharynxhinterwandkarzinome. Berrino et al. fanden die Postkrikoidkarzinome am prognostisch ungünstigsten. Die Postkrikoidregion als Tumorursprung wird auch in der Literatur als prognostisch ungünstig und mit einer hohen Rate an Fernmetastasen beschrieben [4][25].

Die T- und N-Stadien gelten als die wichtigsten unabhängigen prognostischen Faktoren. Untersuchungen von Scherl et al. [75] und Susuki et al. [85] ergaben zudem, dass die T3- und T4-Karzinome deutlich schlechtere Prognosen haben als die kleinen T1- und T2-Tumoren. Bezüglich der *Primärtumorgröße* der Kasseler Hypopharynxkarzinome nahm sowohl die 5-J-GÜLR als die rezidivfreie und die metastasenfremie 5-J-ÜLR der Patienten mit zunehmender Tumorgröße ab (siehe Tab. 33).

Das Vorliegen einer synchronen Lymphknotenmetastasierung geht mit einer drastischen Reduktion der Überlebensrate einher [9][50][73][25]. Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, dass die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose zwischen 65-80% liegt und die der okkulten Metastasen zwischen 30 und 40%. Besonderen Einfluss auf die Prognose haben Größe, Anzahl und die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen. Lymphknotenmetastasen im Level IV und V gehen mit der schlechtesten Prognose einher. Wichtigster prognostischer Faktor ist das extrakapsuläre Wachstum einer Lymphknotenmetastase, das mit einer signifikant höheren lokoregionären Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate verbunden ist [88].

Bezüglich des *Lymphknotenstatus* der Kasseler Hypopharynxkarzinome zeigte sich interessanterweise, dass sowohl bei der 5-J-GÜLR als auch bei der rezidivfreien 5-J-

ÜLR die N1-Karzinome eine bessere Prognose hatten als die N0-Tumoren, was auch von Chang et al. [14] berichtet wurde. Viele Studien zeigen so wie unsere Untersuchungen, dass die N2- und N3-Karzinome mit einem signifikant schlechteren Überleben einhergehen, wobei ein N3 Lymphknotenstatus mit der schlechtesten Prognose assoziiert ist und eine hundertprozentige Mortalität bedeutet (Kuo et al., Donnadieu et al., Chang et al. und Huasing, C. Ko. Et al. [50][26][14][47]).

Bezüglich des *UICC-Stadiums* der Kasseler Hypopharynxkarzinome bestätigten sich die in der Literatur angegebenen Unterschiede zwischen den Stadien I + II, III, IVA mit den Stadien IVB + IVC. Patienten mit Tumoren im Stadium I oder II überlebten 5 Jahre zu 83%, im UICC-Stadium III zu 61%, bei UICC-Stadium IVA ca. 45% und im Stadium IVC nur noch 12%. Im Vergleich mit den Studien von Donnadieu et al. [26] und Chang et al. [14] ergaben sich bessere 5-J-GÜLR in Abhängigkeit vom T-, N- und UICC-Stadium (siehe Tab. 33).

Tab. 33: Literaturvergleich der 5-J-GÜLR (%) in Abhängigkeit vom Tumorstadium

<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>UICC</b>
Kassel	<b>264</b>	1= 69	0= 48	I+II= 83
		2= 63	1= 54	III= 61
		3= 48	2= 44	IV= 37
		4= 29	3= 13	
Chang et al. [14]	395	1= 54	0= 32	I+II= 50
		2= 38	1= 36	III= 47
		3= 31	2= 21	IV= 17
		4= 17	3= 0	
Donnadieu et al. [26]	122	-	0+1= 41	I+II= 47
			2+3= 0	III= 43
				IV= 25

## 5.6 Korrelation Therapiemodalität und Gesamtüberleben

Wie schon unter 5.2 beschrieben kam es nach den EORTC-Studien von Lefebvre et al. [54] ab den 90er Jahren zu einer Verschiebung der Primärtherapie von Hypopharynxkarzinomen von der Operation hin zur Radiatio und kombinierten Radiochemotherapie

[55][50][65]. Daraus entwickelten sich die organerhaltenden Therapiekonzepte der kombinierten Radiochemotherapie und der Induktionschemotherapie mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (DeLOS) (Dietz 2009) [23][21], Forastiere (2003, 2006, 2010) [34–36], Petersen 2018 [67]. Als Konsequenz haben die organerhaltenden Therapiekonzepte heute die Chirurgie der fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinome weitgehend abgelöst [28][11][31]. Die Chirurgie, insbesondere die organ- und funktionserhaltenden Kehlkopfteilresektionen, die transorale Laser- (TLS) und die Roboterchirurgie (TORS), hat heute ihren Stellenwert in der Resektion der kleinen Hypopharynxkarzinome. Die Ergebnisse der Überlebensstatistik der am Klinikum Kassel therapierten Hypopharynxkarzinom-Patienten unterstützen die zunehmende Bedeutung der o.g. organerhaltenden Therapiekonzepte. Sowohl die tumorspezifische 5-J-GÜLR als auch die rezidivfreie 5-J-ÜLR waren abhängig von der Therapiemodalität. D.h., die beste 5-J-GÜLR mit 63% hatten die Patienten nach Induktion und Radiatio (DeLOS-Protokoll), gefolgt von 56% nach OP + komb. RCT und 53% nach OP + RT. Die schlechteste 5-J-GÜLR hatten die Patienten, die primär eine kombinierte RCT erhielten. Diese Konstellation zeigte sich auch für die rezidivfreie 5-J-ÜLR. Allerdings unterschied sich nur die kombinierte RCT signifikant von den anderen Therapiemodalitäten. Zudem ist zu berücksichtigen, dass sie überwiegend bei Patienten mit ungünstiger Ausgangssituation zur Anwendung kam (siehe Kapitel 5.3.) Der Vergleich mit der Literatur ist in Tabelle 34 zusammengestellt.

Betrachtet man die unterschiedlichen Behandlungskonzepte, werden in der Literatur für Hypopharynxkarzinome der Stadien I und II für die Strahlentherapie (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) 5-Jahres-Überlebensraten von 52–77% angegeben, für die supraglottische bzw. suprakrikoidale Hemilaryngopharyngektomie (mit oder ohne Induktionschemotherapie, Neck dissection oder postoperative Strahlentherapie) 56–77% und für die transorale Lasermikrochirurgie (mit oder ohne Neck dissection oder postoperative Strahlentherapie) 70–73% (siehe Tab. 34). Für Karzinome des Hypopharynx der Stadien III und IV betragen die berichteten 5-Jahres-Überlebensraten für die Strahlentherapie (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) 19–37% und für die transorale Lasermikrochirurgie (mit oder ohne Neck dissection oder postoperative Strahlentherapie) 47–59 % (siehe Tab. 34). Für die Induktionschemotherapie mit nachfolgender Strahlentherapie wurde bei Hypopharynxkarzinomen der Stadien III und IV eine 5-J-GÜLR von 38 % erzielt [1].

Tab. 34: Literaturergebnisse der 5-J-GÜLR (%) in Abhängigkeit von der Therapie

<b>Autor</b>	<b>Therapie</b>	<b>Stadium</b>	<b>5-J-GÜLR</b>
Kassel	OP+RT		53
	OP+komb. RCT		56
	Komb. RCT		28
	Induktion CT+RT (DeLOS-Protokoll)		63
Dietz et al. [22]	Ind. CT mit Paclitaxel/Cisplatin+RT (DeLOS-Protokoll)	III-IV	41
			63
Donnadieu et al. [26]	Induktion CT+RT		40
	Komb. RCT		43
	OP (LE)		33
Kim et al. [46]	CT		43
	RT		16
	OP+RT		47
Kuo et al. [50]	OP(LE)+RT		35
	RT		23
	OP (LE)		19
Lefebvre et al. [55]	Ind. CT mit Ciplatin/5-FU+RT	III-IV	52/22
	RT/CT		30
	OP+RT		35
	RT		32
	OP+RT		49
	CT		43
Newman et al. [65]	OP+RT		49
	RT		38
Peterson et al. [67]	LE (+/- RT)	I-IV	34
	CRT		34
	RT		28

Donnadieu et al. [26] fanden eine 5-J-GÜLR von 45-46% bei Patienten mit T3-T4 Sinus piriformis Karzinomen unabhängig, ob die Primärtumoren operiert oder Kehlkopfer-

haltend therapiert wurden. Die 5-J-GÜLR bei nicht operablen T4-Karzinomen lag in dieser Studie jedoch bei 29%.

In Tabelle 35 sind die Ergebnisse der Literatur für die GÜLR und die rezidivfreie ÜLR (%) nach primärer transoraler Laserchirurgie zusammengestellt.

Tab. 35: Literaturergebnisse der 5-J-GÜLR und rezidivfreien 5-J-ÜLR (%) nach primärer transoraler Laserchirurgie

<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>UICC</b>	<b>adj. Therapie n (%)</b>	<b>GÜLR (%)</b>	<b>ref. ÜLR (%)</b>
Steiner et al. [83]	129	I=10	RT		
		II=23	I+II (6, 18,2)	I-II = 71	I-II = 95
		III=26	III+IV (78, 81,3)	III-IV = 47	IV = 69
		IV=70			
Martin et al. [58]	172	I=4%	RT o. RCT	I-II = 68	I-II = 73
		II=11%	52		
		III=30%		III = 86	III = 59
		IV=55%		IV = 57	IV = 47
Karatzanis et al. [45]	119	I=17%	RT o. RCT	73	-
		II=23%	99, 83		
		III=14%			
		IV=46%			
Weiss et. al. [91]	211	I=5,2%	RT o. RCT	I-II = 68,2	I-II = 74,6
		II=10%	108, 51,1		
		III=30,8%		III = 65,9	III = 56,4
		IV=54%		IV = 44,5	IV = 55,9

Aus den Studien der letzten Jahre, die durch unsere Ergebnisse untermauert werden, resultieren multimodale Therapiekonzepte, die in Tabelle 36 vereinfacht zusammengefasst sind und die sicher in den nächsten Jahren durch die Weiterentwicklung der Immuntherapie verfeinert werden.

Tab. 36: Aktuelle multimodale Therapiekonzepte für das Hypopharynxkarzinom

<b>Tumorstadium</b>	<b>Empfohlene primäre Therapiemodalität</b>	<b>Adjuvante Therapie</b>
<b>T1, T2</b>	Minimal invasive Chirurgie (TLS, TORS) + Neck diss.	Radiatio bei knappen Resektionsrändern
<b>T3 N0-2c</b>	Minimal invasive Chirurgie (TLS, TORS) + Neck diss. bds. <i>oder</i> Laryngopharyngektomie + Neck diss. bds. Komb. Radiochemotherapie DeLOS	Radiatio <i>oder</i> Radiochemotherapie (bei perinodaler oder Gefäßinvasion)
<b>T4</b>	Komb. Radiochemotherapie DeLOS	

### 5.7 Unabhängige prognostische Marker für das Überleben

Für das *tumorspezifische Gesamtüberleben* erwiesen sich die Tumorgröße T4, die UICC-Stadien IVB und IVC (insbesondere der N3-Lymphknotenstatus), die Therapiemodalität „komb. RCT“ und der Karnowsky-Index <70% als unabhängige prognostische Marker für die Einschätzung des Überlebens und damit der Prognose der Patienten. D.h. sie implizieren eine schlechtere Prognose bzw. ein erhöhtes Risiko früher zu sterben, wohingegen die Therapiemodalitäten „OP+komb. RCT“ und „DeLOS“ einen prognostischen Vorteil bedeutet.

Bis auf den Karnowsky-Index fanden wir die gleiche Konstellation für das *rezidivfreie Überleben*, und für das *metastasenfreie Überleben* ergaben unsere Analysen die Tumorgröße T4 und die UICC-Stadien IVB und IVC als unabhängige prognostische Marker.

Hypopharynxkarzinome der Anfangsstadien (Stadium I/II), die gemäß dem allgemeinen Konsens, chirurgisch und/ oder mittels der Strahlentherapie behandelt werden, weisen ein gutes Gesamtüberleben und eine gute locoregionäre Kontrolle auf. Joo et al. berichtete über ein rezidiv- und metastasenfreies Überleben von 67%. 43 Patienten wurden einer partiellen Hypopharyngektomie und zum Teil einer Strahlentherapie unterzogen. Die fortgeschrittene lymphogene Metastasierung (DSS-Rate N0/N1= 93% vers. DSS N2/N3= 43%) sowie die Tumorlokalisierung des Sinus piriformis führten signifikant zu einem schlechteren Überleben. Im Rahmen einer großen Studien mit 147 eingeschlos-

senen operierten und postoperative bestrahlten Patienten beschrieb Laccourreye [52] ein statistisch erhöhtes Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln, bei dem Vorliegen einer Tumordinfiltration des Apex des Sinus piriformis und einem positiven Resektionsrand. Ein Lokalrezidiv resultierte wiederum statistisch mit dem erhöhten Auftreten von Lymphknotenmetastasen. Die prognostische Relevanz einer non in sano Resektion beschrieb auch Karatzanis et al. [45] (laserchirurgisch behandelte Patienten). Amdur et al. [2] bestätigte ebenfalls, dass selbst bei T1 Tumoren mit Infiltration bis in den Apex des Sinus piriformis, im Vergleich zu Tumoren ohne Apex-Infiltration, die lokoregionäre Tumorkontrolle deutlich reduziert sei.

Trotz einigen Verbesserungen von lokal und funktionellen Ergebnissen mit der Einführung von laryngealem Organerhalt, einschließlich chirurgischen und nicht-chirurgischen Konzepten, bleibt das Überleben von fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen unverändert oder mit minimalem Fortschritt auf einem niedrigen Niveau. In Zusammenschau der Studienlage führt keine der Therapiemodalitäten zu einem signifikanten Überlebensvorteil. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit treten Lokalrezidive häufiger nach Anwendung von Induktionstherapie-Protokollen als nach operativen Therapiekonzepten auf, das Gesamtüberleben unterscheidet sich jedoch nicht signifikant. (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Pignon et al., RTOG) [78].

Kim SY et al. [46] führte als unabhängige prognostische Faktoren des rezidivfreien Überleben bei primärer radikaler Operation den positiver oder knapper Resektionsrand und das extranodale Wachstum sowie eine Tumordinfiltration des Ösophagus an. Diese mache häufig eine postoperative Bestrahlung notwendig.

Behandlungsergebnisse für T4 Patienten oder für Patienten mit einer laryngopharyngealen Dysfunktionalität von organerhaltenden Strategien basieren auf schwachen prospektiven Singel-Center Daten. Allgemeiner Konsens für diese Gruppe gilt Radikale OP mit adjuvanter Strahlentherapie. Bei Vorliegen einer Larynx-dysfunktionalität können organ-erhaltende Therapien die Funktionalität weiter verschlechtern [78].

## **5.8 Zukunftsperspektiven in der Tumorthherapie**

Die Tumorchirurgie, als Therapie der Wahl von Hypopharynxkarzinomen der Anfangsstadien, konnte in den letzten Jahren durch den Einsatz von Operationstechniken wie die minimal-invasive Chirurgie, die transorale Laserchirurgie und die Roboterchirurgie Fortschritte aufweisen. In der Behandlung von fortgeschrittenen Tumoren stellt die radi-

kale Chirurgie, die Laryngopharyngektomie, für viele Patienten keine Therapieoption dar. Lediglich in der Rezidivsituation ist die Salvage-Chirurgie die einzige effektive Therapieform bezüglich der Verbesserung der locoregionären Kontrolle. Die Chemo- und Strahlentherapie, als alternative Therapieoption zur radikalen Chirurgie, kann häufig ein Tumoransprechen von über 80% erreichen, die Rate des Rezidivs im Verlauf ist jedoch hoch. Häufig werden zudem Nebenwirkungen und die hohe Mortalität seitens Patienten und Ärzte unterschätzt.

Mit Hilfe der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) konnte in den letzten Jahren eine effizientere Anpassung der Strahlendosis bezüglich Risikoorganen und Regionen mit höherer Rezidivgefahr erzielt werden. Die Protonentherapie stellt, aufgrund der verbesserten Strahlenverteilung und somit Senkung der Akut- und Spät-Toxizität einen wichtigen Eckpfeiler der Strahlentherapie der Zukunft dar.

Von wissenschaftlichem Interesse gilt als Zukunftsperspektive in der Strahlentherapie der Einsatz von Biomarkern. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2000 hatte einen tiefgreifenden Effekt auf die Onkologie. Die Fortschritte in der molekulargenetischen Forschung (Cancer Genome Projekt) mit Sequenzierung/ bzw. Charakterisierung von Tumoren konnten das Verständnis der Oncogenese, Tumorausbreitung und Tumormetastasierung deutlich verbessern.

Der Erfolg von Wirkstoffen der Immuntherapie (monoklonaler Antikörper, z.B.

Cetuximab, die Interleukin Therapie und Immun-Checkpoint-Inhibitoren) haben die Wissenschaft stimuliert, diese Konzepte bei Kopf-Hals-Tumoren anzuwenden.

Perspektivisch sollte die Wahl der spezifischen Tumorthherapie anhand identifizierter Tumormarker (Biomarker) von entnommenen Biopsien erfolgen. Aktuell stehen unterschiedliche Therapeutika, die gegen unterschiedliche Signalwege des Tumors gerichtet sind, zur Verfügung. Bisher erzielen diese nur eine partielle Hemmung von Signalwegen. Eine Kombination von unterschiedlichen Therapeutika mit unterschiedlichen Angriffspunkten ist durch eine hohe Toxizität limitiert.

Die Anwendung von Gentherapien mit Transfer von defekten Genen und Suizid-Gene sowie die Immuntherapie in Kombination mit der Radiotherapie lässt auf verbesserte Ergebnisse ohne erhöhte Toxizität hoffen und werden aktuell in präklinischen und frühen Studien eingesetzt. Die Fähigkeit von Tumorzellen Resistenzen gegen eingesetzte Wirkstoffe zu entwickeln, sowie die genetische Heterogenität mit unterschiedlichen Aktivierungszuständen von Tumor-Klonen in unterschiedlichen Proben eines Patienten limitieren die Behandlungserfolge bisher.

Systemische Studien, die den Profit von Tumor Genomic Profiling untersuchen, fehlen. Personalisierte Medizin hat bis jetzt das Überleben nicht verbessert und ist nur eine Strategie in Rahmen von gut designten Studien.

Die Präzisions-Onkologie könnte in Zukunft vorhersagen, welcher Patient, im Rahmen der mittels Molekulardiagnostik identifizierten Biomarker, auf welche Therapieform anspricht. Hochspezialisierte Tumorzentren könnten die Prognose des Hypopharynxkarzinoms erfolgsversprechender vorantreiben, als die individuelle Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie.

Eine weitere Abnahme der Inzidenz von Hypopharynxkarzinomen kann zudem durch den Ausbau von Präventivprogramme gegen den Konsum von Alkohol/Nikotin und Betelnuß seitens der Regierungen vorangetrieben werden [29].

## 6 SCHLUSSFOLGERUNG

Die retrospektive Analyse der 264 Patienten, die sich mit einem neu diagnostizierten Hypopharynxkarzinom im Klinikum Kassel in Behandlung befanden, wiesen übereinstimmend mit der Literatur, folgende Patientencharakteristika auf: Es erkrankten hauptsächlich Männer im durchschnittlichen Alter von 60 Jahren, mit einem regelmäßigen Konsum von Alkohol und oder Nikotin (80%) und einem bei Erstdiagnose mehrheitlich fortgeschrittenen Tumorstadium. Bei 82% der Patienten wurde ein Stadium IV diagnostiziert. Eine lymphogene Metastasierung fiel in 86% der Fälle auf.

Fernmetastasen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 10 % der Patienten auffällig, vornehmlich in Form von Lungenmetastasen. Ein synchrones Zweitkarzinom lag in 2% der Fälle vor. Die Tumore waren zum größten Anteil vom Sinus piriformis (72%) ausgehend, gefolgt von der Postkrikoidregion (16,3%) und der Hypopharynxhinterwand (11,7%). Diese Verteilung deckt sich mit vielen Studien.

Ein kuratives Behandlungskonzept wurde nur bei 184 der 264 Patienten (70%) in Form einer primär kombinierten Radiochemotherapie (37%), einer Operation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (29%), einer Induktionschemotherapie mit anschließender Radiotherapie (DeLOS) (20%) und in Form einer Operation mit anschließender Radiatio (14%) angewendet. Nur 2 Patienten mit T1-Tumoren wurden einer alleinigen Operation unterzogen.

Die 5-J- GÜLR des Gesamtkollektivs betrug 44% und lag im Vergleich zur Literatur im oberen Bereich. Übereinstimmend mit der Literatur wurden nach Therapieende eine hohe Rate an Lokalrezidiven (37%), metachronen Lymphknotenmetastasen (14%), metachronen Fernmetastasen (19%) und Zweitkarzinomen (14%) diagnostiziert. Die rezidivfreie 5-J-ÜLR lag bei 43% und die metastasenfreie 5-J-ÜLR bei 74%.

Als prognostisch bedeutendster unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben, rezidivfreie und metastasenfreie Überleben erwies sich die Tumorausdehnung bei Erstdiagnose. Die 5-Jahres-Überlebensraten verschlechterten sich proportional mit zunehmendem Tumorstadium. Dabei stellten sich das T3- und T4-Stadium, die N3 lymphogene Metastasierung und das Vorhandensein von Fernmetastasen im Rahmen der TNM-Klassifikation und das UICC-Stadium IV als besonders limitierende Faktoren dar.

Bei der Therapiewahl, als weiterer unabhängiger Einflussfaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben, führte die primär kombinierte Radiochemotherapie zu den signi-

signifikant ungünstigen Überlebenschancen. Hier fand sich die höchste Rate an lokoregionären Rezidiven und metachronen Metastasen. Diese Therapieform wurde jedoch für die fortgeschrittenen Tumorstadien gewählt. Die Therapieform der Induktionschemotherapie nach DeLOS, gefolgt von der Therapieform der primären Operation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie, konnte die besten Überlebenschancen erzielen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Es fand sich kein eindeutiger Überlebensvorteil bezüglich einer Therapieform.

Insgesamt bestätigt sich auch in der vorliegenden Studie, dass das therapeutische Vorgehen, aufgrund des fehlenden Benefits einer Therapiemodalität uneinheitlich und schwierig bleibt. Die schlechte Prognose wird bestimmt durch das bereits fortgeschrittene Tumorstadium bei Erstdiagnose, v.a. infolge des späten Auftretens von Symptomen.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte ein Patientenkollektiv, bestehend aus 264 Patienten, das mit einem neu diagnostizierten Hypopharynxkarzinom in den Jahren 1990 bis 2012 im Klinikum Kassel behandelt wurde. Anhand der Tumordatenbank und Patientenakten wurden die Patientencharakteristika, u.a. Geschlecht, Alter, Tumorausdehnung, Tumorlokalisation und Therapiemodalität erfasst. Die Behandlungsergebnisse wurden hinsichtlich des Gesamt-Überlebens, des rezidivfreien- und metastasenfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebenskurven und der Cox-Regression analysiert und mit den Ergebnissen der Literatur verglichen.

Das Patientenkollektiv dieser Studie zeichnete sich, konform mit den Ergebnissen der Literatur, durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei Erstdiagnose aus. Bei 82% der Patienten wurde ein Stadium IV diagnostiziert. Eine lymphogene Metastasierung fiel in 86% der Fälle auf. Davon lagen ein N0 und N1- Stadium in 14% der Fälle, ein N2- Stadium in über 50% und ein N3-Stadium in 12% der Fälle vor. Die Tumore waren zum größten Anteil von Sinus piriformis (72%) ausgehend. Ein kuratives Behandlungskonzept wurde mehrheitlich in Form einer primär kombinierten Radiochemotherapie (37%), einer Operation mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (29%) und einer Induktionschemotherapie mit anschließender Radiotherapie (DeLOS) (20%) angewendet. Unabhängig von der Therapiewahl, zeigte sich mit einer 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 44% (5-J-GÜLR) eine schlechte Prognose, die im Vergleich zu anderen Studien im oberen Bereich lag. Die rezidivfreie und metastasenfreie 5-J-ÜLR lagen bei 43% und bei 74%. Als prognostisch ungünstige Faktoren auf das 5-Jahres-Gesamtüberleben erwiesen sich besonders, im Einklang mit der Literatur, die Tumorgröße und die lymphogene Metastasierung im Sinne einer N3- Metastasierung. Zusammenfassend ist die Prognose der Hypopharynxkarzinome nach wie vor limitiert, infolge des fortgeschrittenen Tumorstadiums bei Erstdiagnose, der hohen Rezidiv-Rate und dem fehlenden Überlebensvorteil hinsichtlich einer Therapiemodalität. Eine frühere Erkennung des Tumorleidens durch z.B. eine verbesserte Bildgebung, Vorsorgeprogramme, eine Ausweitung der Präventionsprogramme bezüglich der Noxen und die Fortführung der Studien hinsichtlich neuer Therapiekonzepten wie z.B. der Immuntherapie und der Einsatz von Biomarkern könnten die Überlebenschancen des Hypopharynxkarzinoms verbessern.

## 7.1 Summary

The present retrospective study examined a cohort consisting of 264 patients who were treated with a newly diagnosed hypopharyngeal carcinoma between 1990 and 2012 at the Kassel Clinic. Using the tumor database and patient files the patient characteristics including gender, age, tumor size, tumor site and therapy modality were recorded. The treatment results were analyzed with regard to overall survival, recurrence-free survival, metastasis-free survival and the independent prognostic factors with the help of Kaplan-Meier survival curves and Cox regression. These outcomes were compared with the results of the literature.

In accordance with the results of the literature, the collective of patients in this study was characterized by a dominant proportion of men of over 90% with a median age of 60 years, a high association with consumption of alcohol and/ or tobacco (80%) and a predominantly advanced tumor stage at the time of initial diagnosis. Stage IV was diagnosed in 82% of patients. Lymphogenic metastasis was found in 86% of the cases. Of these, an N0 and N1 stage was present in 14% of the cases, an N2 stage in over 50% and an N3 stage in (12%) of the cases. The tumors originated mainly from the piriform sinus (72%). A curative treatment concept was mostly performed in the form of concomitant chemoradiotherapy (37%), surgery followed by concomitant chemoradiotherapy (28.8%) and induction chemotherapy followed by radiotherapy (DeLOS II trial) (19.6%). Regardless of the choice of therapy, a 5-year overall survival rate of 44% showed a poor prognosis, which was in the upper range compared to other studies. The 5-year recurrence-free and metastasis-free survival rate were 43% and 74%. Independent prognostically unfavorable factors on 5-year overall survival were found to be the tumor size and lymphogenic metastasis, especially with the stage N3. In summary, the prognosis of hypopharyngeal carcinoma is still limited due to the mostly advanced tumor stage at the initial diagnosis, a high rate of recurrences and the lack of survival advantage when comparing the individual therapy modalities with regard to overall recurrence-free and metastasis-free survival. An earlier detection of the tumor, e.g. through improved imaging, tumor screening examinations programs, an expansion of the prevention programs with regard to noxious substances and the continuation of studies with regard to new therapy concepts such as immunotherapy and the use of biomarkers could improve the chances of survival of patients with hypopharyngeal carcinoma.

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Zeichnung des anatomischen Aufbaus des Hypopharynx.....	3
Abb. 2: Zeichnung der anatomischen Unterbezirke des Hypopharynx .....	3
Abb. 3: DeLOS-II-Schema mit 5-Fluorouracil nach Dietz et al. TPF= Paclitaxel (Taxan)/ Cisplatin/ 5-Fluorouracil .....	18
Abb. 4: DeLOS-II-Schema ohne 5-Fluorouracil nach Dietz et al. TPF= Docetaxel (Taxan)/ Cisplatin .....	19
Abb. 5: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten bei Erstdiagnose.....	22
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der konsumierten Noxen .....	23
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Tumorlokalisationen .....	25
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der T-Stadien .....	26
Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Lymphknotenstatus .....	27
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien .....	29
Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf die Primärtumorlokalisation.....	31
Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren.....	32
Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept.....	33
Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der metachronen lokoregionäre Lymphknoten- metastasen bezogen auf die Primärtumorlokalisation.....	35
Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren.....	36
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der metachronen zervikalen Lymphknotenmetastasen bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept.....	37
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf die Primärtumorregion .....	39
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das UICC- Stadium der Primärtumoren .....	40
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das durchgeführte Therapiekonzept .....	41
Abb. 20: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der Zweitkarzinome. ....	43

Abb. 21: Kaplan-Meier-Analyse des tumorspezifischen Gesamtüberlebens der Hypopharynxkarzinom-Patienten .....	44
Abb. 22: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom T-Stadium der Primärtumoren .....	45
Abb. 23: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N-Stadium) der Primärtumoren.....	46
Abb. 24: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Vorhandensein synchroner Fernmetastasen .....	47
Abb. 25: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom UICC-Stadium .....	48
Abb. 26: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von den kurativen Therapiemodalitäten.....	49
Abb. 27: Kaplan-Meier-Analyse des kumulierten rezidivfreien Überlebens der Hypopharynxkarzinom-Patienten .....	50
Abb. 28: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorgröße des Primärtumors .....	51
Abb. 29: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom N-Stadium des Primärtumors .....	52
Abb. 30: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom Vorhandensein von synchronen Fernmetastasen des Primärtumors.....	53
Abb. 31: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom UICC-Stadium des Primärtumors .....	54
Abb. 32: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Therapiemodalität des Primärtumors .....	55
Abb. 33: Kaplan-Meier-Analyse des kumulierten metastasenfreien Überlebens der Hypopharynxkarzinompatienten .....	56
Abb. 34: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation des Primärtumors .....	57
Abb. 35: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorgröße des Primärtumors .....	58
Abb. 36: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom N-Stadium des Primärtumors .....	59
Abb. 37: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit vom UICC- Stadium des Primärtumors .....	60

Abb. 38: Kaplan-Meier-Analyse der metastasenfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Therapiemodalität des Primärtumors .....	61
Abb. 39: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter..	103
Abb. 40: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Gebrauchs von Noxen .....	103
Abb. 41: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Karnowsky-Index .....	104
Abb. 42: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation der Primärtumoren .....	104
Abb. 43: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation des Primärtumors .....	105

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Übersicht der Arten einer Neck dissection .....	12
Tab. 2: Chemotherapieschemata der Hypopharynxkarzinom- Patienten des Klinikums Kassel .....	20
Tab. 3: Karnowsky-Index prä- und posttherapeutisch aller Patienten mit kurativem Behandlungskonzept.....	24
Tab. 4: Karnowsky-Index prä- und posttherapeutisch nach Tumorgröße.....	24
Tab. 5: Aufschlüsselung der T- und N-Stadien nach der Tumorlokalisation.....	28
Tab. 6: Verteilung der Therapiemodalitäten nach dem UICC-Stadium.....	30
Tab. 7: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität .....	34
Tab. 8: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität.....	38
Tab. 9: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen Fernmetastasen bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität .....	42
Tab. 10: Tumorspezifische Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße .....	45
Tab. 11: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom N-Stadium..	46
Tab. 12: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC- Stadium .....	48
Tab. 13: Tumorspezifische Gesamtüberlebensraten in Abhängigkeit von der Therapiemodalität .....	49
Tab. 14: Rezidivfreie Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	51
Tab. 15: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium.....	52
Tab. 16: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von synchronen Fernmetastasen .....	53
Tab. 17: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC-Stadium .....	54
Tab. 18: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapiemodalität .....	55
Tab. 19: Metastasenfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation .	57
Tab. 20: Metastasenfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße .....	58
Tab. 21: Metastasenfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium .....	59

Tab. 22: Metastasenfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC-Stadium.....	60
Tab. 23: Metastasenfreie Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapiemodalität..	61
Tab. 24: Ergebnisse der Cox-Regression für das tumorspezifische Gesamtüberleben...	63
Tab. 25: Ergebnisse der Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben .....	64
Tab. 26: Ergebnisse der Cox-Regression für das metastasenfreie Überleben.....	64
Tab. 27: Häufigkeit der Lokalrezidive bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität. Angaben als absolute Zahl und in Prozent der Gesamtzahl der in der jeweiligen UICC-Gruppe therapierten Patienten ...	69
Tab. 28: Literaturergebnisse der Häufigkeit von Lokalrezidiven .....	70
Tab. 29: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Lymphknotenmetastasen .....	71
Tab. 30: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Fernmetastasen .....	71
Tab. 31: Literaturergebnisse der Häufigkeit von metachronen Zweitkarzinomen.....	72
Tab. 32: Literaturvergleich der 5-Jahresüberlebsraten (5-J-GÜLR) von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen unabhängig von Stadium und Therapie.....	73
Tab. 33: Literaturvergleich der 5-J-GÜLR (%) in Abhängigkeit vom Tumorstadium...	75
Tab. 34: Literaturergebnisse der 5-J-GÜLR (%) in Abhängigkeit von der Therapie .....	77
Tab. 35: Literaturergebnisse der 5-J-GÜLR und rezidivfreien 5-J-ÜLR (%) nach primärer transoraler Laserchirurgie.....	78
Tab. 36: Aktuelle multimodale Therapiekonzepte für das Hypopharynxkarzinom.....	79
Tab. 37: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der synchronen Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach T- und N-Stadien.....	105
Tab. 38: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen Zweitkarzinome bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität .....	106
Tab. 39: Übersichtstabelle über das Vorkommen der Tumore (Gesamt), dem Auftreten von Lokalrezidiven (Lok-Rez.), metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen (meta LK) und metachronen Fernmetastasen (meta Fern.) nach Lokalisation, UICC-, T-Stadium (Zeilen) sowie N-Stadium und Therapiemodalität (Spalten).....	107

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ambrosch P, Fazel A (2011) Funktionserhaltende Therapie des Kehlkopf- und des Hypopharynxkarzinoms. *Laryngo- rhino- otologie* 90 Suppl 1: S83-109.
2. Amdur R J, Mendenhall W M, Stringer S P, Villaret D B, Cassisi N J (2001) Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head & neck* 23: 353–362.
3. Arens C (2012) Transorale Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1: S86-101.
4. Asakage T, Nakao K, Ebihara Y, Fujishiro Y, Watanabe K (2007) A clinical study of post-cricoid carcinoma. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*: 118–122.
5. Atienza J A S, Dasanu C A (2012) Incidence of second primary malignancies in patients with treated head and neck cancer: a comprehensive review of literature. *Current medical research and opinion* 28: 1899–1909.
6. Bayer O, Krüger M, Koutsimpelas D, Emrich K, Rensing M, Zeissig S R, Simon C, Singer S (2015) Veränderung von Inzidenz und Mortalität von Kopf-Hals-Malignomen in Rheinland-Pfalz, 2000-2009. *Laryngo- rhino- otologie* 94: 451–458.
7. Berrino F, Gatta G (1998) Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *EUROCORE Working Group. European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 34: 2154–2161.
8. Bradley P J (2019) Epidemiology of Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 1–14.
9. Bradley P J (2019) Symptoms and Signs, Staging and Co-Morbidity of Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 15–26.
10. Bradley P J, Füreder T, Eckel H E (2019) Systemic Therapy, Palliation and Supportive Care of Patients with Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 148–158.
11. Bree R de (2019) The Current Indications for Non-Surgical Treatment of Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 76–89.
12. Candela F C, Kothari K, Shah J P (1990) Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head & neck* 12: 197–203.

13. Carvalho A L, Nishimoto I N, Califano J A, Kowalski L P (2005) Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *International journal of cancer* 114: 806–816.
14. Chang M F-T, Wang H-M, Kang C-J, Huang S-F, Lin C-Y, Fang K-H, Chen E Y-C, Chen I-H, Liao C-T, Chang J T-C (2010) Treatment results for hypopharyngeal cancer by different treatment strategies and its secondary primary--an experience in Taiwan. *Radiation oncology (London, England)* 5: 91.
15. Chen S-W, Tsai M-H, Yang S-N, Liang J-A, Shiau A-C, Lin F-J (2008) Hypopharyngeal cancer treatment based on definitive radiotherapy: who is suitable for laryngeal preservation? *The Journal of laryngology and otology* 122: 506–512.
16. Chevalier D, Watelet J-B, Darras J-A, Piquet J-J (1997) Supraglottic hemilaryngopharyngectomy plus radiation for the treatment of early lateral margin and pyriform sinus carcinoma. *Head & neck* 19: 1–5.
17. Chuang S-C, Scelo G, Tonita J M, Tamaro S, Jonasson J G, Kliewer E V, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, Friis S, Pompe-Kirn V, Brewster D H, Martos C, Chia K-S, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M (2008) Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer* 123: 2390–2396.
18. Cohen E E W, Bell R B, Bifulco C B, Burtness B, Gillison M L, Harrington K J, Le Q-T, Lee N Y, Leidner R, Lewis R L, Licitra L, Mehanna H, Mell L K, Raben A, Sikora A G, Uppaluri R, Whitworth F, Zandberg D P, Ferris R L (2019) The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Journal for immunotherapy of cancer* 7: 184.
19. Cooper J S, Porter K, Mallin K, Hoffman H T, Weber R S, Ang K K, Gay E G, Langer C J (2009) National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head & neck* 31: 748–758.
20. Da Pereira Silva A, Feliciano T, Vaz Freitas S, Esteves S, Almeida E Sousa C (2015) Quality of life in patients submitted to total laryngectomy. *Journal of voice: official journal of the Voice Foundation* 29: 382–388.
21. Dietz A, Boehm A, Wichmann G, Niederwieser D, Dietzsch S, Fuchs M (2012) Multimodaler Larynxerhalt: Wege zur besseren Patientenselektion. *HNO* 60: 19–31.

22. Dietz A, Flentje M, Hagen R, Bockmuehl U, Koelbl O, Schilling V, Maschmeyer G, Schroeder U, Sittel C, Goerner M, Lenarz T, Klussmann J P, Guntinas-Lichius O, Rudack C, Reinisch S, Foerg T, Westhofen M, Welkoborsky H J, Esser D, Keilholz U (2014) Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC): First results of the phase II randomized DeLOS-II study. *JCO* 32: 6016.
23. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schröder U, Eckel H, Hess M, Schröder M, Schneider P, Jens B, Zenner H P, Werner J A, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M (2009) Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 266: 1291–1300.
24. Dietz A, Wiegand S, Kuhnt T, Wichmann G (2019) Laryngeal Preservation Approaches: Considerations for New Selection Criteria Based on the DeLOS-II Trial. *Frontiers in Oncology* 9.
25. Din H A, Zhan K Y, Boling C, Nguyen S, Lentsch E J (2017) Predictors of survival in posterior cricoid squamous cell carcinoma: A study of 248 cases. *The Laryngoscope* 127: 1093–1096.
26. Donnadieu J, Klopp-Dutote N, Biet-Hornstein A, Strunski V, Mortuaire G, Page C (2017) Therapeutic Management of Pyriform Sinus Cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 156: 498–503.
27. Duprez F, Berwouts D, Neve W de, Bonte K, Boterberg T, Deron P, Huvenne W, Rottey S, Mareel M (2017) Distant metastases in head and neck cancer. *Head & neck* 39: 1733–1743.
28. Eckel H E (2012) Aktuelle Therapieoptionen bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. *HNO* 60: 6–18.

29. Eckel H E, Bradley P J (2019) Future Perspectives in Hypopharyngeal Cancer Care. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 167–175.
30. Eckel H E, Bradley P J (2019) Natural History of Treated and Untreated Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 27–34.
31. Eckel H E, Bradley P J (2019) Treatment Options for Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 47–53.
32. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, Torre LA Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer- Base No. 10.2010 20/07/2013. <http://globocan.iarc.fr>.
33. Ferlito A, Shaha A R, Silver C E, Rinaldo A, Mondin V (2001) Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 63: 202–207.
34. Forastiere A A (2010) Larynx preservation and survival trends: should there be concern? *Head & neck* 32: 14–17.
35. Forastiere A A, Goepfert H, Maor M, Pajak T F, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge J A, Chao C, Peters G, Lee D-J, Leaf A, Ensley J, Cooper J (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine* 349: 2091–2098.
36. Forastiere A A, Trotti A, Pfister D G, Grandis J R (2006) Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. *JCO* 24: 2603–2605.
37. Forastiere A A, Zhang Q, Weber R S, Maor M H, Goepfert H, Pajak T F, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge J A, Thorstad W, Wagner H, Ensley J F, Cooper J S (2013) Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31: 845–852.
38. Gößler U R (2012) Grundlagen und klinische Bedeutung der klassischen transzervikalen Chirurgie von Kopf-Hals-Tumoren - Teilresektionen, Laryngektomie, Rekonstruktionstechniken, Rettungschirurgie. *Laryngo- rhinotologie* 91 Suppl 1: S63-85.
39. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, Schultze-Mosgau S, Altendorf-Hofmann A (2010) Head and neck cancer in Germany: a site-

- specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *Journal of cancer research and clinical oncology* 136: 55–63.
40. Hall S F, Griffiths R (2016) Did the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy improve outcomes in hypopharyngeal cancer? A population-based study. *Current Oncology* 23: 266–272.
41. Harada R, Isobe K, Watanabe M, Kobayashi H, Horikoshi T, Motoori K, Hanazawa T, Okamoto Y, Ito H, Uno T (2012) The incidence and significance of retropharyngeal lymph node metastases in hypopharyngeal cancer. *Japanese journal of clinical oncology* 42: 794–799.
42. Haughey B H, Gates G A, Arfken C L, Harvey J (1992) Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 101: 105–112.
43. Hoffmann T K (2012) Systemische Therapiestrategien bei Kopf-Hals-Karzinomen: Eine Standortbestimmung. *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1: S123-43.
44. Joo Y-H, Lee Y-S, Cho K-J, Park J-O, Nam I-C, Kim C-S, Kim S-Y, Kim M-S (2013) Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers. *PloS one* 8: e78718.
45. Karatzanis A D, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Hornung J, Velegarakis G A, Iro H (2010) T1 and T2 hypopharyngeal cancer treatment with laser microsurgery. *Journal of surgical oncology* 102: 27–33.
46. Kim S-Y, Rho Y-S, Choi E-C, Kim M-S, Woo J-H, Lee D H, Chung E J, Park M W, Kim D-H, Joo Y-H (2017) Clinicopathological factors influencing the outcomes of surgical treatment in patients with T4a hypopharyngeal cancer. *BMC cancer* 17: 904.
47. Ko H C, Chen S, Wieland A M, Yu M, Baschnagel A M, Hartig G K, Harari P M, Witek M E (2017) Clinical Outcomes for Patients Presenting with N3 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Head & neck* 39: 2159–2170.
48. Kotwall C, Sako K, Razack M S, Rao U, Bakamjian V, Shedd D P (1987) Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *The American Journal of Surgery* 154: 439–442.

49. Kraus D H, Zelefsky M J, Brock H A, Huo J, Harrison L B, Shah J P (1997) Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 116: 637–641.
50. Kuo P, Chen M M, Decker R H, Yarbrough W G, Judson B L (2014) Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *The Laryngoscope* 124: 2064–2069.
51. Kuperman D I, Auethavekiat V, Adkins D R, Nussenbaum B, Collins S, Boonchalermvichian C, Trinkaus K, Chen L, Morgensztern D (2011) Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. *Head & neck* 33: 714–718.
52. Laccourreye O, Mérite-Drancy A, Brasnu D, Chabardes E, Cauchois R, Ménard M, Laccourreye H (1993) Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. *The Laryngoscope* 103: 1373–1379.
53. Lee D H, Roh J-L, Baek S, Jung J H, Choi S-H, Nam S Y, Kim S Y (2013) Second cancer incidence, risk factor, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 149: 579–586.
54. Lefebvre J L, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T (1996) Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Journal of the National Cancer Institute* 88: 890–899.
55. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, Raucourt D de, Langendijk J A (2012) Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Annals of Oncology* 23: 2708–2714.
56. Liu W-S, Chang Y-J, Lin C-L, Liang J-A, Sung F-C, Hwang I-M, Kao C-H (2014) Secondary primary cancer in patients with head and neck carcinoma: the differences among hypopharyngeal, laryngeal, and other sites of head and neck cancer. *European journal of cancer care* 23: 36–42.

57. Lörincz B B, Busch C-J, Möckelmann N, Knecht R (2015) Feasibility and safety of transoral robotic surgery (TORS) for early hypopharyngeal cancer: a subset analysis of the Hamburg University TORS-trial. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272: 2993–2998.
58. Martin A, Jäckel M C, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W (2008) Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *The Laryngoscope* 118: 398–402.
59. Meulemans J, Delaere P, Vander Poorten V (2019) Primary Treatment of T1-T2 Hypopharyngeal Cancer: Changing Paradigms. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 54–65.
60. Mifsud M, Eskander A, Irish J, Gullane P, Gilbert R, Brown D, Almeida J R de, Urbach D R, Goldstein D P (2017) Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993-2010. *Head & neck* 39: 1770–1778.
61. Milano M T, Peterson C R, Zhang H, Singh D P, Chen Y (2012) Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors. *Head & neck* 34: 1782–1788.
62. Mor V, Laliberte L, Morris J N, Wiemann M (1984) The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 53: 2002–2007.
63. Morris L G T, Sikora A G, Patel S G, Hayes R B, Ganly I (2011) Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *JCO* 29: 739–746.
64. Mura F, Bertino G, Occhini A, Benazzo M (2013) Surgical treatment of hypopharyngeal cancer: a review of the literature and proposal for a decisional flow-chart. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 33: 299–306.
65. Newman J R, Connolly T M, Illing E A, Kilgore M L, Locher J L, Carroll W R (2015) Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population-based review. *The Laryngoscope* 125: 624–629.

66. Park Y M, Lee W J, Lee J G, Lee W S, Choi E C, Chung S M, Kim S-H (2009) Transoral robotic surgery (TORS) in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A* 19: 361–368.
67. Petersen J F, Timmermans A J, van Dijk B A C, Overbeek L I H, Smit L A, Hilgers F J M, Stuiver M M, van den Brekel M W M (2018) Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275: 181–189.
68. Piazza C, Paderno A, Ravanelli M, Pessina C (2019) Clinical and Radiological Evaluation of Hypopharyngeal Carcinoma. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 35–46.
69. Probst R, Grevers G, Iro H, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2008, S. 90-91
70. Raghavan U, Quraishi S, Bradley P J (2003) Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 128: 419–425.
71. Robbins K T, Clayman G, Levine P A, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf G T (2002) Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 128: 751–758.
72. Robert Koch-Institut, (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe. Berlin: 2013.
73. Saito Y, Omura G, Yasuhara K, Rikitake R, Akashi K, Fukuoka O, Yoshida M, Ando M, Asakage T, Yamasoba T (2017) Prognostic value of lymphovascular invasion of the primary tumor in hypopharyngeal carcinoma after total laryngopharyngectomy. *Head & neck* 39: 1535–1543.

74. Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K (2017) Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. *Cancer Science* 108: 91–100.
75. Scherl C, Mantsopoulos K, Semrau S, Fietkau R, Kapsreiter M, Koch M, Traxdorf M, Grundtner P, Iro H (2017) Management of advanced hypopharyngeal and laryngeal cancer with and without cartilage invasion. *Auris, nasus, larynx* 44: 333–339.
76. Sewnaik A, Baatenburg de Jong R J (2019) Sequelae and Complications of Treatment for Hypopharyngeal Cancer: Minimising the Risks. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 109–117.
77. Shield K D, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi A K, Bray F, Soerjomataram I (2017) The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 67: 51–64.
78. Siddiq S, Paleri V (2019) Outcomes of Tumour Control from Primary Treatment of Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 90–108.
79. Simo R, Rovira A, Townley W (2019) Salvage Treatment Options after Failed Primary Treatment of Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 135–147.
80. Souza D L B de, Pérez M M B, Curado M P (2011) Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer epidemiology* 35: 328–333.
81. Spector J G, Sessions D G, Haughey B H, Chao K S, Simpson J, El Mofty S, Perez C A (2001) Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *The Laryngoscope* 111: 1079–1087.
82. Steiner W (1994) Therapie des Hypopharynxkarzinoms. Teil III: Das Konzept der minimal invasiven Therapie von Karzinomen des oberen Aerodigestivtrakts unter besonderer Berücksichtigung des Hypopharynxkarzinoms und der transoralen Lasermikrochirurgie. *HNO* 42: 104–112.
83. Steiner W, Ambrosch P, Hess C F, Kron M (2001) Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngology--head and neck*

- surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 124: 58–67.
84. Strutz J, Mann W, Arndt O, Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart, New York, 2010, S 600-638.
  85. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor A T, Yasuda Y (2009) Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology* 33: 1601–1607.
  86. Takes R P, Strojjan P, Silver C E, Bradley P J, Haigentz M, Wolf G T, Shaha A R, Hartl D M, Olofsson J, Langendijk J A, Rinaldo A, Ferlito A (2012) Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head & neck* 34: 270–281.
  87. Tamjid B, Phan P, John T, Mitchell P, Gan H (2017) Outcomes for patients with synchronous and metachronous primary lung cancer after diagnosis of head and neck cancer. *Head & neck* 39: 1544–1549.
  88. Teymoortash A, Werner J A (2012) Aktuelle Fortschritte in der Diagnostik und chirurgischen Therapie der Halslymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1: S102-22.
  89. Vandenbrouck C, Eschwege F, La Rochefordiere A de, Sicot H, Mamelle G, Le Ridant A M, Bosq J, Domenge C (1987) Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. *Head & neck surgery* 10: 4–13.
  90. Wei W I, Chan J Y W (2019) Surgical Treatment of Advanced Staged Hypopharyngeal Cancer. *Advances in oto-rhino-laryngology* 83: 66–75.
  91. Weiss B G, Ihler F, Wolff H A, Schneider S, Canis M, Steiner W, Welz C (2017) Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head & neck* 39: 1631–1638.
  92. Wendt M, Romanitan M, Näsman A, Dalianis T, Hammarstedt L, Marklund L, Ramqvist T, Munck-Wikland E (2014) Presence of human papillomaviruses and p16 expression in hypopharyngeal cancer. *Head & neck* 36: 107–112.
  93. Wenz F, Pütz M (2012) Aktuelle Fortschritte in der Strahlentherapie von Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo- rhino- otologie* 91 Suppl 1: S144-50.

94. Wilson D D, Rahimi A S, Saylor D K, Stelow E B, Jameson M J, Shonka D C, Reibel J F, Levine P A, Read P W (2012) p16 not a prognostic marker for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 138: 556–561.
95. Wittekind C, Meyer H-J, TNM: Klassifikation maligner Tumore, 7. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2010, S. 37-42.
96. Wittekindt C, Wagner S, Mayer C S, Klußmann J P (2012) Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. Laryngo- rhino- otologie 91 Suppl 1: S1-26.
97. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 132 Suppl 1: e42-4.

## 11 ANHANG

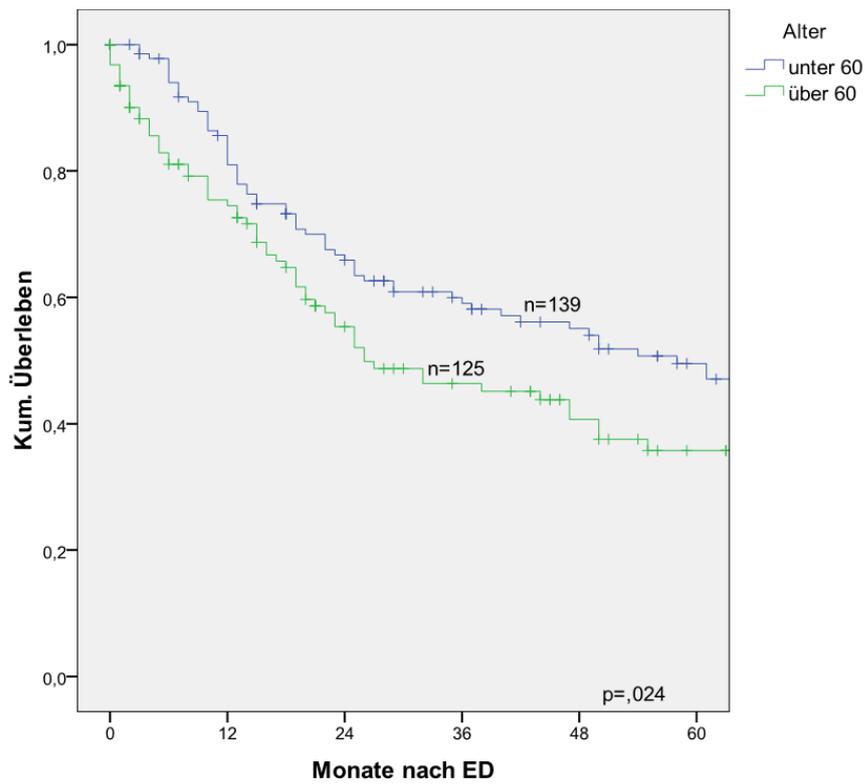


Abb. 39: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Alter

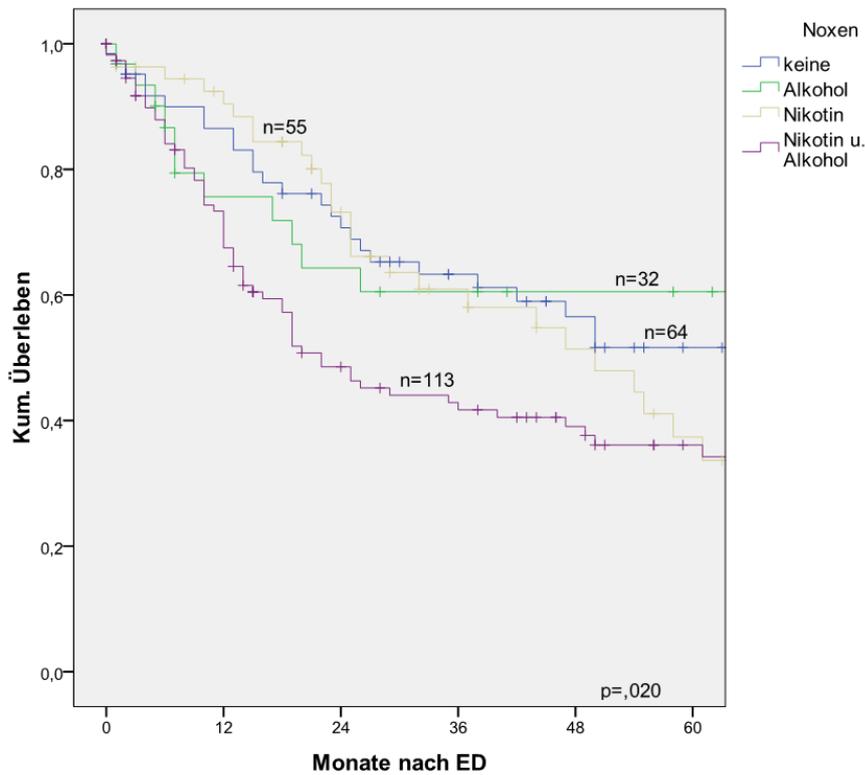


Abb. 40: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit des Gebrauchs von Noxen

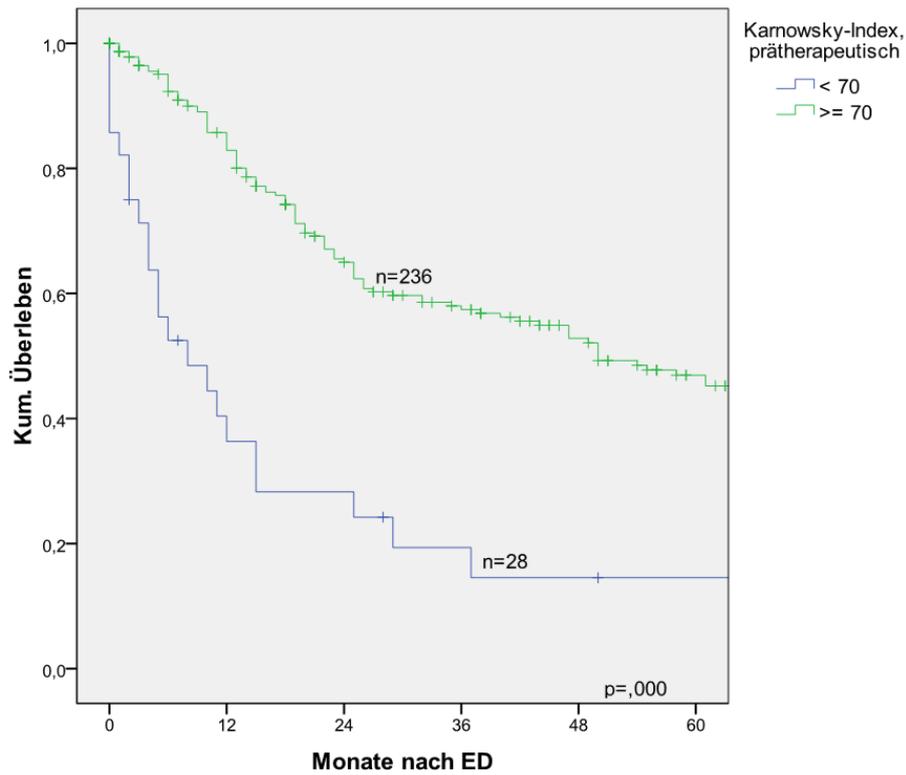


Abb. 41: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Karnowsky-Index

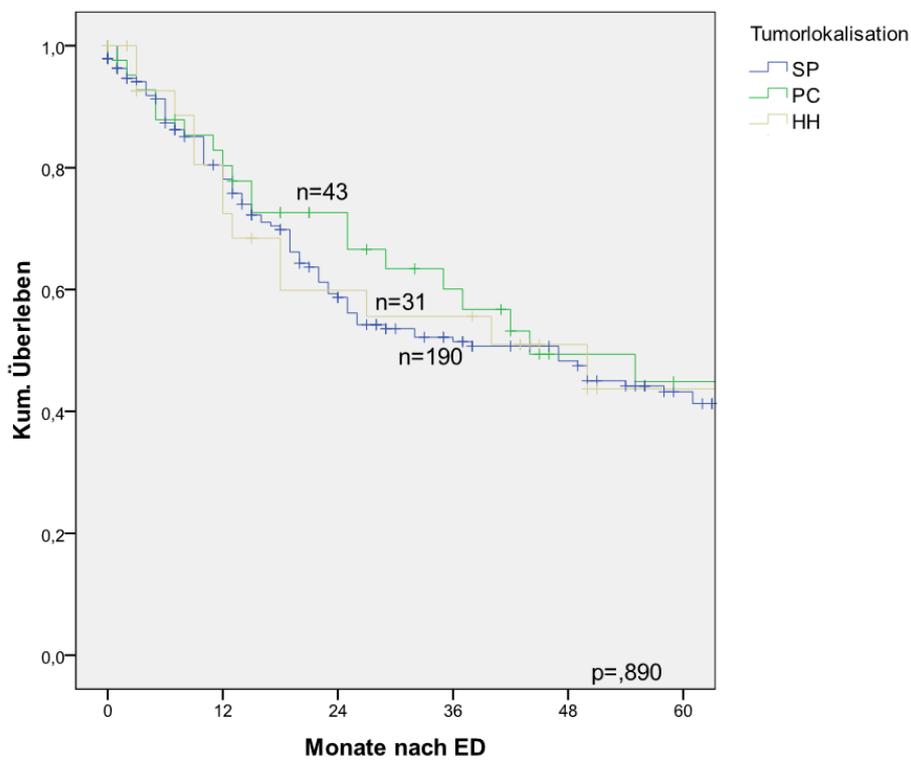


Abb. 42: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Tumorkalisation der Primärtumoren

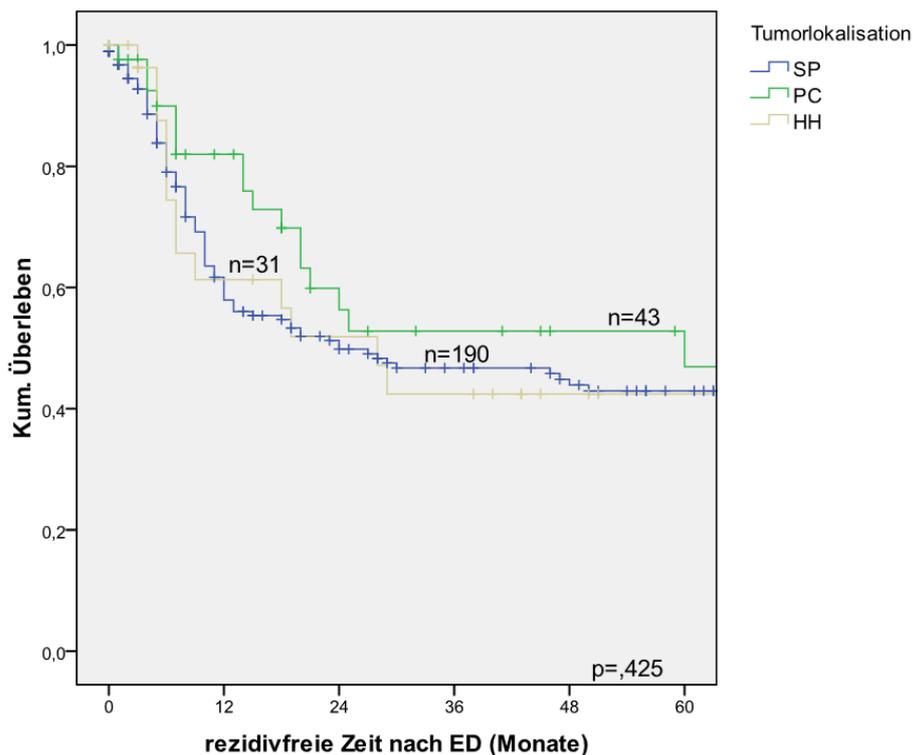


Abb. 43: Kaplan-Meier-Analyse der rezidivfreien 5-J-ÜLR in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation des Primärtumors

Tab. 37: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der synchronen Fernmetastasen aufgeschlüsselt nach T- und N-Stadien

Lokalisation	Primärtumorgröße				Σ n	% von 264
	T1	T2	T3	T4		
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>24</b>	<b>9,1</b>
N1				2	2	0,8
N2a		1			1	0,4
N2b			1	6	7	2,7
N2c			3	6	9	3,4
N3				5	5	1,9
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>2</b>	<b>0,8</b>
N2b			1		1	0,4
N2c			1		1	0,4
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>1</b>	<b>0,4</b>
N2c				1	1	0,4
Σ		<b>1</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>27</b>	<b>10,2</b>

Tab. 38: Lokalisationsbezogene Häufigkeitsverteilung der metachronen Zweitkarzinome bezogen auf das UICC-Stadium der Primärtumoren und die Therapiemodalität

Lokalisation	Kurative Therapiemodalitäten				Σ n	% von 184
	OP + Radiatio	OP + komb. RCT	Komb. RCT	Induktion+ Radiatio (DeLOS- Protokoll)		
<b>Sinus piriformis (SP)</b>					<b>20</b>	<b>10,9</b>
III	1	1	1	2	5	2,7
IVA	2	4	4	4	14	7,6
IVB		1			1	0,5
<b>Postkrikoidregion (PC)</b>					<b>2</b>	<b>1,1</b>
IVA			1	1	2	1,1
<b>Hypopharynxhinterwand (HH)</b>					<b>2</b>	<b>1,1</b>
IVA		1	1		2	1,1
Σ	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>24</b>	<b>13,0</b>

Tab. 39: Übersichtstabelle über das Vorkommen der Tumore (Gesamt), dem Auftreten von Lokalrezidiven (Lok-Rez.), metachronen lokoregionären Lymphknotenmetastasen (meta LK) und metachronen Fernmetastasen (meta Fern.) nach Lokalisation, UICC-, T-Stadium (Zeilen) sowie N-Stadium und Therapiemodalität (Spalten).

n	Therapie																												Summe									
	OP + Radiatio					Komb. RCT					OP + komb RCT					Induktion + Radiatio					OP, Palliative und ohne Therapie																	
	0	1	2b	2c	3	0	1	2a	2b	2c	3	0	1	2a	2b	2c	3	0	1	2a	2b	2c	3	0	1	2a	2b	2c				3	T-Stadium	UICC	Tumor Lok.			
SP	I	T1																												1/0/0/0				1/0/0/0	1/0/0/0			
	II	T2	2/0/0/0																												2/1/0/0				4/1/0/0	4/1/0/0		
	III	T1		4/0/0/0																															5/0/0/0			
		T2		2/0/0/0																															5/0/0/0	25/4/1/3		
	IVA	T3	1/0/0/0																																15/4/1/3			
		T4																																		2/1/0/0		
		T1																																		23/8/4/1	120/45/21/23	190/70/28/43
		T2			4/2/1/1																															18/5/1/6		
	IVB	T3			1/1/0/0																																	
		T4			2/0/0/2	3/2/1/0																																
		T1																																				
		T2																																				
	IVC	T3																																				
T4																																						
T2																																						
PC	III	T3	1/0/0/0																																			
	IVA	T2																																				
		T3				1/0/0/0																																
		T4																																				
	IVB	T3																																				
HH	I	T1																																				
	II	T2	1/1/0/0																																			
	III	T2		1/0/0/0																																		
	IVB	T3																																				
IVC	T3																																					
	T4																																					
Σ	N-Stadium	6/1/0/0	7/0/0/0	7/3/1/3	4/2/1/0	1/1/0/1	10/6/1/2	8/3/2/2	4/1/1/2	14/6/0/2	18/9/7/3	14/10/4/4	3/1/1/0	7/1/0/1	2/1/0/0	23/4/1/6	12/11/2	6/5/2/3	4/1/0/0	9/3/1/2	2/1/1/0	13/4/2/3	7/2/1/1	1/0/0/0	13/5/1/2	7/3/1/0	2/1/1/0	20/8/1/3	30/11/4/7	10/3/1/1				264/97/36/50				
	Therapie	25/7/2/4					68/35/15/15						53/13/5/12						36/11/5/6						82/31/9/13													



Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Prof. Dr. U. Bockmühl  
Klinikum Kassel  
HNO-Klinik  
Mönchebergstr. 41-43  
34125 Kassel

**ETHIK-KOMMISSION**  
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)  
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660

Fax: (0641)99-42479

E-Mail: [ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de](mailto:ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de)

Gießen, den 9. Juni 2017

Dr. Kr./

**Votum der Ethik-Kommission AZ 103/17**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Bockmühl,

das Projekt [**103/17: Retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von Hypopharynxkarzinomen der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums Kassel.**] wurde außerhalb der Sitzung der Kommission besprochen.

Es handelt sich um die retrospektive Analyse der Daten aller Patienten mit Hypopharynxkarzinom der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Kassel (Beobachtungszeitraum 2000 – 2012, n ca. 200). Basis der Auswertung stellen die Daten der Tumordatenbank der HNO-Klinik bzw. des interdisziplinären Tumorzentrums Nordhessen am Klinikum Kassel dar. Im Fokus der Auswertung stehen die Berücksichtigung der Tumorlokalisation, das Tumorstadium, die Therapiemodalitäten hinsichtlich des Gesamtüberlebens bzw. des rezidiv- und metastasenfrien Überlebens.

Die Arbeit stellt die Promotionsarbeit von Y. Fischer (keine weiteren Angaben zum Namen) dar. Belastungen für die Patienten resultieren nicht. Die statistische Auswertung erfolgt in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Informatik.

Es handelt sich insgesamt um eine anonymisierte retrospektive Datenauswertung nach Art einer Qualitätskontrolle.

Seitens der Ethikkommission bestehen keine Einwände gegen die Durchführung des interessanten Projektes.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## 12 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

### **13 DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. U. Bockmühl, Direktorin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und plastische Chirurgie, für die Überlassung des Themas und für die Betreuung und Umsetzung dieser Arbeit.

Frau Elisabeth Schmidt danke ich herzlich für die statistische Beratung inklusive Durchführung der Analysen sowie Anfertigung von Tabellen und Graphiken und für die zahlreichen kreativen und wertvollen Ratschlägen bei der Interpretation der Daten.

Zudem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die geduldige und hilfreiche Unterstützung bedanken.