

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Klinikum rechts der Isar

Retrospektive Analyse des Einflusses einer fernmetastasenspezifischen Therapie auf das
Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

Dominik Andreas Helmut Otto Schulz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz Dr. Anja C. Pickhard
2. Prof. Dr. Henning A. Bier (schriftliche Beurteilung)
Prof. Dr. Herbert Deppe (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 23.11.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.08.2018 angenommen.

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis der Abkürzungen	5
2. Einleitung	6
2.1 Kopf-Hals-Tumore.....	6
2.1.1 Epidemiologie.....	6
2.1.2 Ätiologie	7
2.1.3 Prognostische Faktoren.....	8
2.1.4 Einteilung der Tumorstadien.....	8
2.1.5 Therapie der Kopf-Hals-Tumore	10
2.1.6. Palliation.....	12
2.2. Zielsetzung der Arbeit	12
3. Material und Methoden.....	13
3.1. Kollektiverhebung	13
3.2 Auswertung der Daten	13
3.3 Statistische Auswertung.....	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Kollektivcharakterisierung	14
4.2 Längeres Überleben bei Alkoholabusus, kein signifikanter Unterschied bei Nikotinabusus.....	16
4.3 Höheres medianes Überleben korreliert mit höherem Karnofsky-Index.....	16
4.4 Signifikant längeres Überleben bei Patienten mit M1 bei Erstdiagnose des Primarius. Kein signifikanter Unterschied im MÜ bei Lokalrezidiv	17
4.5 Signifikant kürzeres Überleben bei Patienten mit Mundhöhlen-karzinom	18
4.6 Hepatische, mediastinale und ossäre Metastasen als negativ prognostische Marker..	18
4.7 Signifikant längeres medianes Überleben bei Metastasierung begrenzt auf ein Organ und längeres Überleben bei singulärer Metastase	19
4.8 Signifikant längeres Überleben in einer Subgruppe mit oligometastatischen Patienten und bei metastasenspezifischer Therapie	20

4.9 Bestätigung des Einflusses der Therapie auf das Überleben durch multivariate Analyse	24
5. Diskussion.....	26
5.1 Analyse des Kollektivs	26
5.2 Längeres medianes Überleben bei oligometastasierten Patienten	29
5.3 Zusammenfassung und Ausblick	31
6. Danksagung	32
7. Abbildungsverzeichnis.....	33
8. Tabellenverzeichnis.....	34
9. Literaturverzeichnis	35

1. Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
#	Anzahl
%	Prozent
<, >	kleiner, größer
≤, ≥	kleiner gleich, größer gleich
ECS	Extracapsular spread
ED	Erstdiagnose
GÜ	Gesamtüberleben
FOLFOX	Chemotherapieschema mit Flolinsäure, Oxaliplatin und Fluoruracil
HPV	Humanes Papillomavirus
LK	Lymphknoten
modif.	modifiziert
MÜ	Medianes Überleben
SCLC	Small cell lung cancer
TU	Technische Universität
UICC	International Union against Cancer

2. Einleitung

Kopf-Hals-Tumore stellen die sechsthäufigste Krebsentität weltweit dar (Parkin, Bray et al. 2005). Fortschritte in Operationstechnik, Radio- und Chemotherapie konnten das 5-Jahresüberleben in den 2000er Jahren gegenüber den 1990er Jahren zwar um rund 10% steigern, trotzdem liegt dieses über alle Krankheitsstadien gemittelt bei rund 65% (Pulte and Brenner 2010).

Die Inzidenz der bei Diagnosestellung bereits fernmetastasierten Kopf-Hals-Tumore ist niedriger als bei anderen Entitäten und liegt bei etwa 10% (Argiris, Karamouzis et al. 2008). Weitere 20-30% der Patienten mit fortgeschrittenem Krebsleiden entwickeln im Verlauf Fernmetastasen (Vermorken and Specenier 2010). Zusammen mit den Patienten mit rezidivierender Erkrankung hat diese Patientengruppe eine besonders schlechte Prognose. Trotz modernen palliativen, zielgerichteten Chemo- und Radiotherapien sterben 50% dieser Patienten bereits im ersten Jahr ihrer Erkrankung (Price and Cohen 2012).

Bisher werden Patienten mit fernmetastasierten Kopf-Hals-Tumoren überwiegend gleichbehandelt. Das Untergruppen in diesem Kollektiv von einer aggressiveren Therapie wie der Metastasen Chirurgie profitieren könnten, legt ein Blick auf metastasierte Kolonkarzinome nahe. Trotz fehlender randomisiert prospektiver Studien wird Patienten mit kolorektalem Karzinom und einer oder wenigen Metastasen der Leber die Resektion dieser Metastasen zusammen mit der Behandlung der Grunderkrankung empfohlen (Misiakos, Karidis et al. 2011). Metaanalysen von retrospektiven Studien an solchen Patientenkollektiven zeigen eine 5 Jahresüberlebensrate von etwa 30% (Simmonds, Primrose et al. 2006), während bei alleiniger FOLFOX Therapie diese nur etwa 9% beträgt (Nordlinger, Sorbye et al. 2008). Selbstverständlich ist zu diskutieren, inwiefern hier ein Selektionsbias zur Verzerrung beiträgt.

Ob auch eine Untergruppe von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren von einer aggressiveren Therapie profitieren könnte ist weitestgehend unbekannt. Es gibt hierzu nur wenige Daten in der Literatur. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Kollektiv der am Klinikum rechts der Isar zwischen 2001 und 2013 behandelten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die bei Diagnose oder im Verlauf metastasierten, retrospektiv auf diese Fragestellung zu untersuchen.

2.1 Kopf-Hals-Tumore

2.1.1 Epidemiologie

Mit Kopf-Hals-Tumor ist meist das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Pharynx oder Larynx gemeint. Dieses stellt mit über 90% die häufigste Entität in diesem Bereich dar

(Sanderson and Ironside 2002). Die verbleibenden 10% setzten sich unter anderem aus Sarkomen, Melanomen und Lymphomen zusammen (Kundu and Nestor 2012).

In Deutschland beträgt die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumore etwa 18/100.000 und ist langsam steigend (Keilholz 2010). In Europa treten Kopf-Hals-Tumore mit einer Inzidenz von 36/100.000 bei Männern wesentlich häufiger auf als bei Frauen mit 7/100.000 (Licitra and Felip 2009). Im Jahre 2002 wurden 600.000 Fälle neu diagnostiziert, davon waren Karzinome der Mundhöhle mit 64% am häufigsten, gefolgt von Larynx mit 26% und Pharynx mit 10% (Mehanna, Paleri et al. 2010). Die Inzidenz steigt dabei mit dem Alter, der Altersgipfel liegt zwischen 55 und 65 Jahren (Stenzinger, Kriegsmann et al. 2014).

Während die Zahl der Neuerkrankungen durch Änderung des Rauchverhaltens insgesamt abnimmt zeigt sich eine Zunahme der Inzidenz im Bereich des Oropharynx. So zeigt sich für die USA zwischen 1973 und 2004 ein Anstieg der Zahl an neu diagnostizierten Karzinomen der Zungenbasis und Tonsille von 1,3 bzw. 0,6% pro Jahr (Shiboski, Schmidt et al. 2005). Für diesen Anstieg muss wahrscheinlich das humane Papillomavirus verantwortlich gemacht werden, worauf im Anschluss noch eingegangen wird.

2.1.2 Ätiologie

Im allgemeinen geht man davon aus, dass 75% der Kopf-Hals-Tumore auf Alkohol- und/oder Tabakabusus zurückzuführen sind (Stenzinger, Kriegsmann et al. 2014). Hierbei zeigen Larynxkarzinome eine stärkere Assoziation mit Rauchen, während Alkoholkonsum eher die Entwicklung von Mundhöhlen und Pharynxkarzinomen zu begünstigen scheint (Curado and Boyle 2013). In Südostasien ist das Kauen von Samen der Betelnusspalme weit verbreitet. Extrakte dieser Nüsse zeigen einen starken zyto- und genotoxischen Effekt (Lai and Lee 2006). Wahrscheinlich damit assoziiert rangieren in Taiwan Kopf-Hals-Tumoren an vierter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen bei Männern (Chen, Chang et al. 2008).

Genetische Disposition spielt im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen eine eher untergeordnete Rolle. So steigt das Risiko bei Verwandtschaft ersten Grades einer betroffenen Person um das 1,7 fache (Mehanna, Paleri et al. 2010). Ein zunehmend wichtiger Risikofaktor vor allem für die Entwicklung von Oropharynxkarzinomen ist die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Beobachtungsstudien legen eine Übertragung durch sexuellen Verkehr nahe (Marur, D'Souza et al. 2010). Je nach Studie geht man davon aus, dass in den USA 40-80% der Neuerkrankungen an Oropharynxkarzinomen auf eine HPV Infektion zurückzuführen sind. Für Europa variieren die Schätzungen zwischen 20% und 90% (Marur, D'Souza et al. 2010). HPV positive Tumore stellen wahrscheinlich eine eigenständige Tumorentität dar. Die Patienten sind mit 40 bis 55 Jahren deutlich jünger und eher männlich. Weiterhin spielt Alkohol- und Tabakkonsum in

diesem Kollektiv eine kleinere Rolle (Listl, Jansen et al. 2013). Außerdem reagieren HPV positive Tumore sensitiver auf Bestrahlung (Marur, D'Souza et al. 2010) und haben in der Regel eine bessere Prognose (Fakhry, Westra et al. 2008).

2.1.3 Prognostische Faktoren

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind die Tumorlokalisierung und das TNM-Stadium (Mehanna, West et al. 2010). Tabelle 1 zeigt das 5-Jahresüberleben für Kopf-Hals-Tumoren in England und Wales zwischen 1996 und 1999 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Mehanna, West et al. 2010).

Lokalisation	5-Jahresüberleben [%]
Lippe	93
Larynx	65
Mundhöhle	51
Zunge	49
Oropharynx	44
Hypopharynx	19

Tabelle 1: 5-Jahresüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung (modifiziert nach (Mehanna, West et al. 2010))

Ein weiterer negativer prognostischer Faktor ist die Zahl an Begleiterkrankungen (Mehanna, West et al. 2010). Metaanalysen zeigen dass hohes Alter mit erniedrigtem Überleben assoziiert ist (Bourhis, Overgaard et al. 2006).

2.1.4 Einteilung der Tumorstadien

Das TNM-System wurde von Pierre Denoix in Frankreich zwischen den Jahren 1943 und 1952 entwickelt (Brierley, Gospodarowicz et al. 2003). Ab 1950 wurde das System von der UICC adaptiert (Brierley, Gospodarowicz et al. 2003) und bis in die inzwischen achte Version weiterentwickelt (Brierley, Gospodarowicz et al. 2016). Es ist zu bemerken, dass im Rahmen dieser Arbeit die siebte Version der TNM Klassifikation verwendet wurde, da die achte Version bei Erhebung der Daten noch nicht zur Verfügung stand.

Das TNM-System beschreibt das Ausmaß von Tumoren in drei Ebenen. T beschreibt die Größe und Ausdehnung des Tumors (Tabelle 2), N das Ausmaß des Lymphknotenbefalls (Tabelle 3) und M das Vorliegen oder Nichtvorliegen von Fernmetastasen (Tabelle 4) (Brierley, Gospodarowicz et al. 2003). Ist eine Biopsie entnommen kann histologisch das Grading bestimmt werden (Tabelle 5). Liegt ein Operationspräparat vor kann der Residualtumor bestimmt werden (Tabelle 6).

T	Primärtumor
Tx	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1-T4	Zunehmende Größe und/oder Ausdehnung des Primärtumors

Tabelle 2: Einteilung der T Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Keine Beurteilung möglich
N0	Kein regionärer Lymphknotenbefall
N1-N3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten

Tabelle 3: Einteilung der N Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: Einteilung der M Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

G	Grading
Gx	Keine Beurteilung möglich
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 5: Einteilung des Gradings (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

R	Tumorresiduum
Rx	Keine Beurteilung möglich
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 6: Einteilung des Tumorresiduums (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

Das UICC Stadium dient zur Abschätzung der Prognose für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (Tabelle 7). So zeigten beispielsweise Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen im UICC Stadium II ein 5-Jahresüberleben von etwa 75%, während von 100 Patienten im UICC Stadium 4b nur durchschnittlich etwa 25 fünf Jahre nach Diagnose noch leben (Lydiatt, Patel et al. 2017).

UICC Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,T2	N0	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVa	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVb	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 7: Einteilung der UICC Stadien (modifiziert nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))

2.1.5 Therapie der Kopf-Hals-Tumore

Die Therapie der Kopf-Hals-Tumore unterliegt, wie alle Bereiche der Medizin, einem stetigen Wandel. Durch Generierung von Leitlinien, welche in zertifizierten Behandlungszentren für Kopf-Hals-Tumore umgesetzt werden, wird versucht international akzeptierte Studienergebnisse standardisiert und flächendeckend umzusetzen. In den Zentren findet die Beschlussfindung in interdisziplinären Tumorboards in Diskussion mit Kopf-Hals-Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen statt. In ungefähr 80% der Entscheidungen steht die chirurgische Therapie im Vordergrund, ist aber oft begleitet von adjuvanten Therapieverfahren (Dietz, Knödler et al. 2014). Die primäre Therapieentscheidung unterliegt dabei folgenden Leitsätzen (Dietz, Knödler et al. 2014):

- Ist der Tumor funktionell operabel, sollte der Chirurgie der Vorzug gegeben werden.
- Bestehen Risikofaktoren, so ist eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen.
- Bei fortgeschrittenen, schwer zu operierenden Tumoren ist die platinbasierte, simultane Radiochemotherapie das Therapieverfahren der Wahl. Bei Platinunverträglichkeit kann alternativ Cetuximab zusätzlich zur Bestrahlung eingesetzt werden.

- Ist eine ablativ Chirurgie, wie die Kompletentfernung des Larynx nötig, so kann dem Patienten eine Induktionschemotherapie gefolgt von definitiver Radiochemotherapie oder eine simultane, platinbasierte Radiochemotherapie angeboten werden. Allerdings muss der Patient vor allem bei letzterer über mögliche Spättoxizitäten wie Dysphagie aufgeklärt werden.

Die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie mit dem Ziel der Verkleinerung der Rezidivrate ist bei einem Nebenrisikofaktor, die zur adjuvanten Radiochemotherapie bei zwei Nebenrisikofaktoren oder einem Hauptrisikofaktor auszusprechen (Tabelle 8) (Dietz, Knödler et al. 2014).

Nebenrisikofaktoren	Hauptrisikofaktoren
Stadium T3/T4	Inkomplette Resektion (R1/R2)
Status N2/N3	Extrakapsuläres Wachstum (ECE)
Lymphknotenmetastasen in Level IV oder V	
Tumorfreier Resektionsrand <5mm	
Perineurale Invasion (Pn1)	
Mikroskopische Veneninvasion (V1)	

Tabelle 8: Haupt- und Nebenrisikofaktoren zur Entscheidungsfindung über eine adjuvante Radiochemotherapie

Auch diese Kriterien werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Dietz, Knödler et al. 2014). So legte eine holländische Studie zehn unabhängigen Pathologen 41 Lymphknoten mit bestätigtem Tumorwachstum vor und bat sie, das Vorliegen von Extrakapsulärem Wachstum zu beurteilen (van den Brekel, Lodder et al. 2012). Der Kappa-Wert als Maß für die Interobserver-Variabilität betrug zwischen 0,14 und 0,75 mit einem Durchschnitt 0,42. Somit ergab sich für dieses wichtige prognostische Kriterium zwischen den Pathologen nur eine moderate Übereinstimmung (Viera and Garrett 2005). In Abwesenheit besserer evidenzbasierter Kriterien stellt die Einteilung in die oben genannten Haupt- und Nebenrisikofaktoren jedoch aktuell die Basis für die Entscheidung zur adjuvanten Radio(Chemo)therapie dar.

Auch international gibt es Unterschiede in Bezug auf die Behandlung der Kopf-Hals-Tumore. Im amerikanischen Raum wird die organerhaltende, definitive Radiochemotherapie als gleichwertige, wenn nicht sogar überlegene Option zur ablativen Chirurgie gesehen (Dietz, Knödler et al. 2014). In Deutschland wird die primäre, definitive Radiochemotherapie vor

allem aufgrund von Spättoxizitäten wie Dysphagie kritisch gesehen und es wird, wenn möglich, der Chirurgie der Vorzug gegeben (Dietz, Knödler et al. 2014).

2.1.6. Palliation

Ist keine kurative Therapie des Primärtumors möglich, so werden verschiedene, palliative Verfahren eingesetzt. Hierunter zählt in ausgewählten Fällen einerseits die Chemo- oder Radiotherapie zur Verlangsamung des Wachstums des Tumors oder die Bestrahlung von Metastasen zur Schmerzreduktion. Andererseits auch unterstützende Verfahren wie Schmerzmanagement, Symptomkontrolle oder psychotherapeutische Begleitung der Patienten (Cocks, Ah-See et al. 2016).

2.2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es ein Kollektiv der am Klinikum rechts der Isar zwischen 2001 und 2013 behandelten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die bei Diagnose oder im Verlauf metastasierten, retrospektiv zu untersuchen. Hierbei sollte einerseits das Vorliegen einer solitären, beziehungsweise Oligo- gegenüber einer generalisierten Metastasierung im Bezug auf das Überleben betrachtet werden. Andererseits sollten die Therapieverfahren beim Vorliegen solitärer, beziehungsweise Oligometastasen miteinander verglichen werden.

3. Material und Methoden

3.1. Kollektiverhebung

Insgesamt wurden die Daten von 188 Patienten erfasst, welche zwischen Januar 2001 und Januar 2014 In der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen-Ohrenheilkunde am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Die klinischen Daten wurden händisch aus den elektronisch und in Papierform vorliegenden Akten recherchiert. Patienten mit folgenden Kriterien wurden eingeschlossen: (1) Vorliegen eines histopathologisch bestätigten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Halses. (2) Vorliegen von Metastasen bei Erstdiagnose oder Entwicklung von Fernmetastasen während des Beobachtungszeitraums.

Es wurden 45 der gesichteten 188 Patienten ausgeschlossen: Bei 19 Patienten war ein Auftreten einer Metastase beschrieben, der weitere Verlauf jedoch unzureichend dokumentiert. Bei 15 Patienten waren Metastasen radiologisch vermutet worden, welche sich im Verlauf jedoch klinisch nicht bestätigen ließen. Bei weiteren 11 Patienten konnten die klinischen Daten nicht ausreichend aufgrund fehlender Akten erhoben werden. Die Daten der verbleibenden 143 Patienten, einschließlich Alter, Geschlecht, Alkohol-, Nikotinabusus, Karnofsky-Index, TNM Stadium, Grading, lokale Kontrolle und Lokalisation von Metastase(n) und Primarius, wurden analysiert.

3.2 Auswertung der Daten

Das Gesamtüberleben (GÜ) wurde als Zeitdifferenz des Datums der Diagnose der Metastasierung bis zum Todesdatum, Lost-to-Follow-Up-Datum oder Datum des Endes des Beobachtungszeitraums (15. August 2016) definiert. Das mediane Überleben (MÜ) wurde als Zeitraum ab Diagnose der Metastasierung definiert in dem noch 50% der Patienten lebten. In die oligometastasierte Subgruppe wurden Patienten nach folgenden Kriterien eingeschlossen: (1) Karnofsky Index größer oder gleich 70, (2) spezifische Therapie der Metastasen erfolgt oder potentiell spezifische Therapie der Metastasen möglich. Letzteres wurde in Zusammenarbeit mit zwei Fachärzten für Radiotherapie bestimmt.

3.3 Statistische Auswertung

Alle Berechnungen wurden mit SPSS 24 (IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Das MÜ wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers bestimmt, die statistische Signifikanz wurde mit einem Log-Rank Test errechnet. Zur multivariaten Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Ergebnisse nach zweiseitigem T-Test mit p-Wert kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant bezeichnet.

4. Ergebnisse

4.1 Kollektivcharakterisierung

Bei den 143 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten ergab sich ein 2-Jahresüberleben ab Diagnose der Fernmetastase(n) von 21,7% und ein 5-Jahresüberleben von 3,5%.

Die 26 Patienten (18,2%) mit einem Alter größer als 70 Jahre zeigten mit 5,95 gegen 7,76 Monate ein geringeres MÜ, der Unterschied zeigte sich jedoch als nicht signifikant (Tabelle 9). 125 von 143 Patienten (81,8%) waren männlichen Geschlechts. Der festgestellte Unterschied im MÜ war ebenso nicht signifikant.

Bei Diagnose befand sich der Primarius bei 47,2% der Patienten im Stadium T1 oder T2. Das um etwa 3,3 Monate kürzere MÜ der Patienten im Stadium T3 oder T4 war jedoch nicht signifikant. Die 28 Patienten mit einem nodalen Stadium N0 oder N1 zeigten einen nur geringen, nicht signifikanten Unterschied im MÜ gegenüber denen im N2/N3 Stadium (7,63 gegen 7,27 Monate). Beim Grading zeigten sich 43,9% im Stadium G1 oder G2 und 56,1% im Stadium G3/G4. Ebenso wie beim nodalen Stadium bestand nur ein geringer, nicht signifikanter Unterschied (Tabelle 9).

	Anzahl der Patienten [%]	Medianes Überleben [Monaten]	p-Wert
Alter			
≤ 70 Jahre	117 (81,8)	7,76	0,17
> 70 Jahre	26 (18,2)	5,95	
Geschlecht			
Männlich	125 (87,4)	7,63	0,41
Weiblich	18 (12,6)	3,12	
Alkoholabusus			
Ja	87 (80,6)	7,56	0,01*
Nein	21 (19,4)	5,49	
Nikotinabusus			
Ja	91 (83,5)	5,95	0,12
Nein	18 (16,5)	8,91	

Karnofsky-Index				
	< 70	30 (21,0)	2,76	<0,01*
	≥ 70	113 (79,0)	9,30	
Bei Erstdiagnose				
	M0	95 (67,4)	6,25	0,01*
	M1	46 (32,6)	14,24	
T Klassifikation				
	T1/2	59 (47,2)	9,44	0,69
	T3/4	66 (52,8)	6,15	
N Klassifikation				
	N0/1	28 (20,4)	7,63	0,79
	N2/3	109 (79,6)	7,27	
Grading				
	G1/2	61 (43,9)	7,56	0,68
	G3/4	78 (56,1)	7,27	
Lokale Kontrolle bei M1				
	Ja	59 (41,2)	7,13	0,34
	Nein	84 (58,8)	8,55	
Lokalisation Primarius				
	Mundhöhle / Andere Lok.	15 (10,5)	5,43 / 8,55	<0,01*
	Oropharynx / Andere Lok.	45 (31,5)	7,56 / 7,63	0,64
	Hypopharynx / Andere Lok.	45 (31,5)	9,44 / 7,13	0,24
	Larynx / Andere Lok.	18 (12,6)	5,95 / 7,76	0,45
Lokalisation Metastase				
	Lunge / Andere Lok.	91 (63,6)	8,98 / 5,43	0,20
	LK med. / Andere Lok.	16 (11,2)	2,63 / 8,06	0,04*
	Leber / Andere Lok.	31 (21,6)	3,12 / 9,30	<0,01*
	Knochen / Andere Lok.	37 (25,8)	3,91 / 10,78	<0,01*

Tabelle 9: Stratifizierung der Daten und entsprechende Ergebnisse der Kaplan-Meier Analysen (LK med. = mediastinale LK, Lok. = Lokalisation)

4.2 Längeres Überleben bei Alkoholabusus, kein signifikanter Unterschied bei Nikotinabusus

Bei 87 aus 143 (80,6%) Patienten war anamnestisch ein kritischer Alkoholkonsum (über 24g Alkohol pro Tag vor Diagnosestellung des Primarius) erhoben worden. Überraschenderweise zeigten diese ab Diagnose der Metastasierung ein längeres medianes Überleben mit 7,56 gegen 5,49 Monate (Tabelle 9). Das Ergebnis war statistisch signifikant, im T-Test ergab sich ein p-Wert von 0,01. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt Abbildung 1.

91 Patienten und somit 83,5% gaben einen Nikotinabusus vor Erstdiagnose des Primarius zu Protokoll. Ihr medianes Überleben war 5,95 gegen 8,91 Monate verkürzt, der Unterschied war aber mit einem p-Wert von 0,12 nicht signifikant.

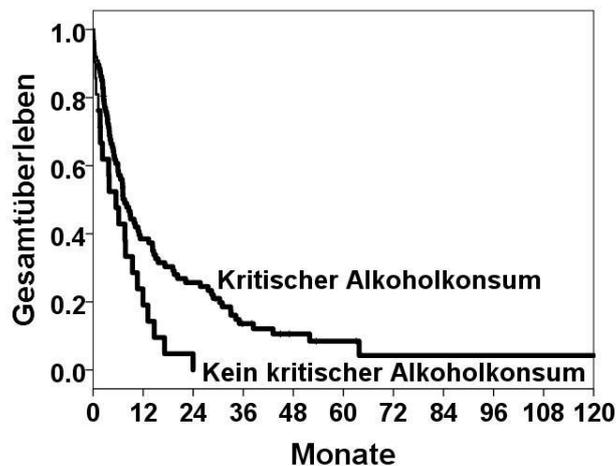


Abbildung 1: Signifikant längeres Überleben bei Patienten mit Alkoholkonsum ($p=0,01$).

4.3 Höheres medianes Überleben korreliert mit höherem Karnofsky-Index

30 Patienten, also 21% hatten einen Karnofsky-Index kleiner als 70. Diese zeigten mit 2,76 Monaten ein signifikant kürzeres Überleben, verglichen zu Patienten welche einen Karnofsky-Index größer oder gleich 70 hatten (Tabelle 9). Bei Letzteren betrug das mediane Überleben 9,30 Monate ($p<0,01$, Abbildung 2).

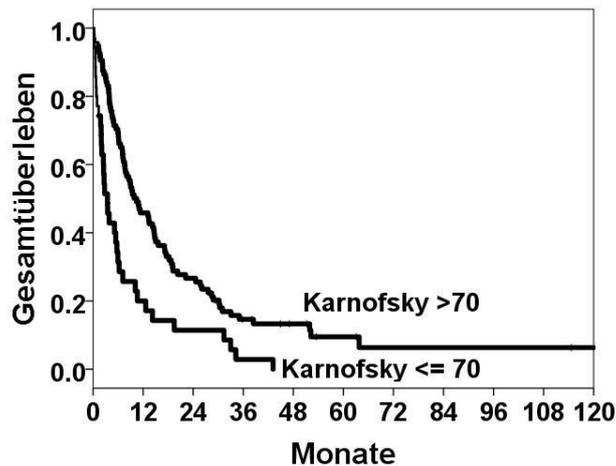


Abbildung 2: Patienten mit Karnofsky-Index kleiner als 70 haben ein signifikant schlechteres Überleben ($p < 0,01$).

4.4 Signifikant längeres Überleben bei Patienten mit M1 bei Erstdiagnose des Primarius. Kein signifikanter Unterschied im MÜ bei Lokalrezidiv

32,6% der Patienten waren bereits bei Diagnose des Primarius metastasiert, die restlichen 67,4% metastasierten im Zeitraum der Beobachtung (Tabelle 9). Die Patienten mit M1 bei Erstdiagnose zeigten mit 14,24 Monaten ein deutlich längeres Überleben als Patienten welche die Metastase im Beobachtungszeitraum entwickelten mit 6,25 Monaten (Abbildung 3). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,01$).

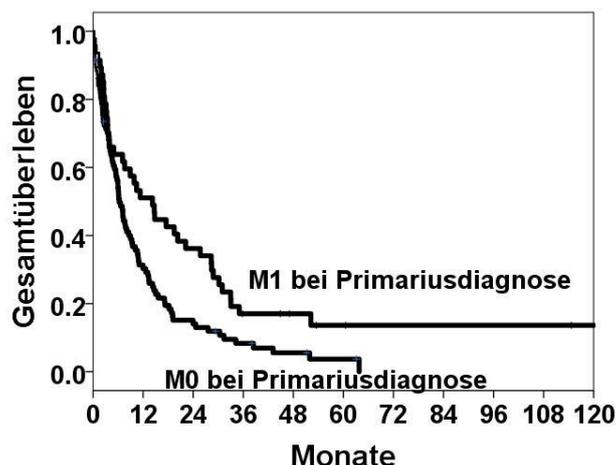


Abbildung 3: Signifikant längeres Überleben von Patienten mit M1 bei Erstdiagnose gegen Patienten welche Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung entwickelten ($p = 0,01$).

Bei 41,2% war bei Erstdiagnose der Metastasierung der Tumor lokal kontrolliert und somit kein Lokalrezidiv feststellbar. Die restlichen 58,8% der Patienten hatten ein Lokalrezidiv oder

waren bereits im M1 Stadium bei Diagnosestellung. Der Unterschied im Überleben war nicht signifikant ($p=0,34$) (Tabelle 9).

4.5 Signifikant kürzeres Überleben bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom

Die 143 untersuchten Patienten wurden nach Lokalisation in Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx des Primarius aufgeschlüsselt. Es zeigte sich ein nur geringer, nicht signifikanter Unterschied der 45 Patienten mit einem Karzinom des Oropharynx gegen Patienten mit allen anderen Primariuslokalisationen (7,56 gegen 7,63 Monate). Bei Hypopharynxkarzinomen war ein nicht signifikant längeres Überleben (9,44 gegen 7,13 Monate), bei Larynxkarzinomen ein nicht signifikant kürzeres medianes Überleben (5,95 gegen 7,76 Monate) zu erheben.

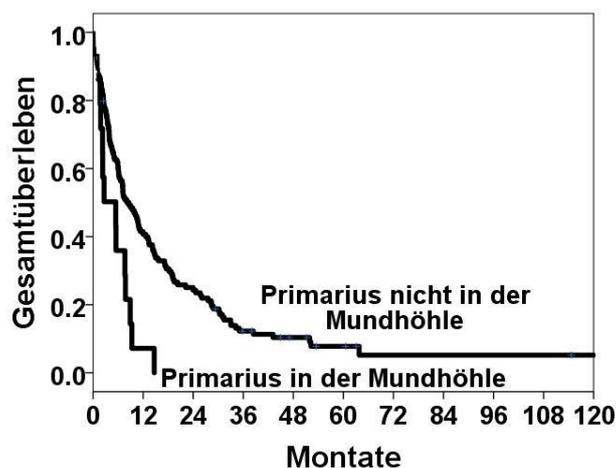


Abbildung 4: Metastasierte Patienten mit Mundhöhlenkarzinom haben ein signifikant kürzeres Überleben ($p<0,01$).

Die 15 Patienten mit einem Karzinom in der Mundhöhle zeigten jedoch mit 5,43 Monaten ein signifikant geringeres Überleben als die übrigen Patienten mit 8,55 Monaten (Tabelle 9, Abbildung 4). Der p-Wert betrug weniger als 0,01.

4.6 Hepatische, mediastinale und ossäre Metastasen als negativ prognostische Marker

Bei Analyse der Lokalisation der Metastase zeigte sich bei Leber-, Knochen- und mediastinalen Metastasen ein signifikant erniedrigtes medianes Überleben (Tabelle 9, Abbildung 5 a-c). So war bei Nichtvorliegen von mediastinalen Metastasen das mediane Überleben mit 8,06 Monate über drei Mal solange wie gegen 2,63 Monaten bei Patienten mit mediastinalen Metastasen. Der p-Wert betrug 0,04.

Bei Lebermetastasen ergab sich ebenso ein signifikant ($p < 0,01$) geringeres medianes Überleben mit 3,12 Monaten gegen 9,30 Monaten. Auch das Vorliegen von ossären Metastasen korrelierte mit einem signifikant verkürzten, medianen Überleben (3,91 gegen 10,78 Monate, $p < 0,01$).

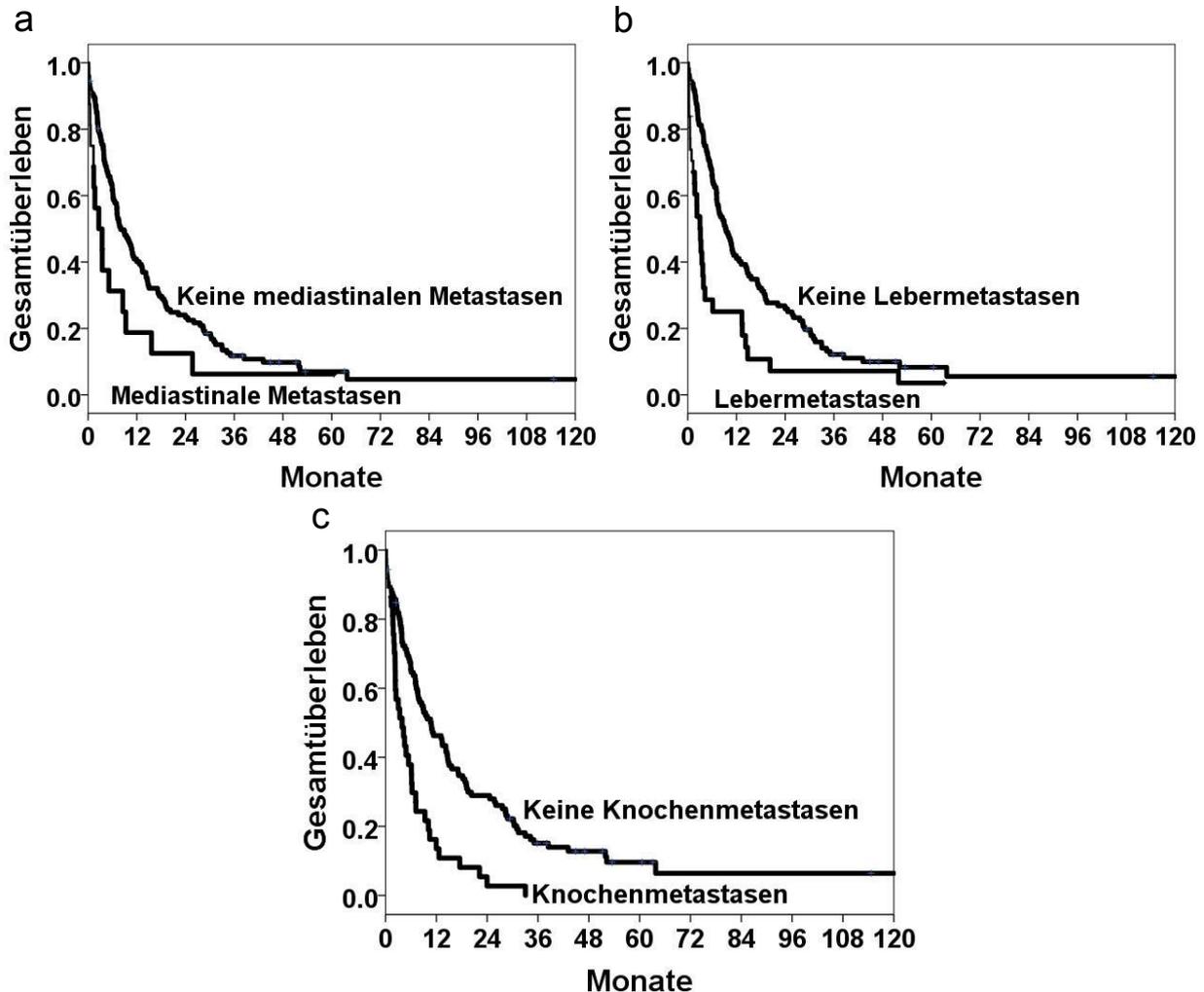


Abbildung 5: Signifikant kürzeres Überleben bei mediastinalen (a, $p=0,04$), hepatischen (b, $p < 0,01$) und Knochenmetastasen (c, $p < 0,01$)

4.7 Signifikant längeres medianes Überleben bei Metastasierung

begrenzt auf ein Organ und längeres Überleben bei singulärer Metastase

Bei 67,8% der untersuchten Patienten war die Metastasierung auf ein Organ begrenzt. Diese Patienten zeigten mit 11,31 Monaten ein fast viermal so langes medianes Überleben verglichen zu Patienten mit Metastasen in mehreren Organen mit 3,45 Monaten (Tabelle 10, Abbildung 6). Dieses Ergebnis war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

Ebenso war bei den 38 Patienten mit singulärer Metastase (26,6%) das mediane Überleben mit 19,01 Monaten etwa 3,3-fach erhöht verglichen mit Patienten mit multiplen Metastasen (5,72 Monate, $p < 0,01$).

	Anzahl der Patienten [%]	Medianes Überleben [Monaten]	p-Wert
Manifestation			
Singuläres Organ	97 (67,8)	11,31	<0,01*
Multiple Organe	46 (32,2)	3,45	
Ausbreitung			
Singuläre Metastase	38 (26,6)	19,01	<0,01*
Multiple Metastasen	105 (73,4)	5,72	

Tabelle 10: Signifikant höheres Überleben bei Befall eines einzelnen Organs oder Vorliegen einer einzelnen Metastase

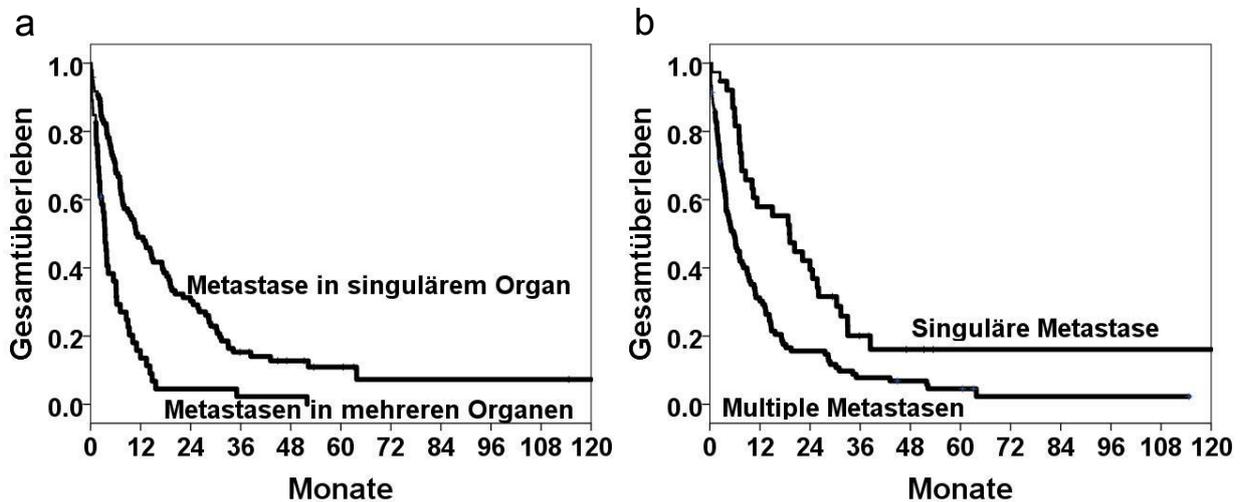


Abbildung 6: Patienten mit singulärem Organbefall (a) oder singulärer Metastasen (b) haben ein signifikant höheres medianes Überleben

4.8 Signifikant längeres Überleben in einer Subgruppe mit oligometastatischen Patienten und bei metastasenspezifischer Therapie

Wie im Methodenteil beschrieben, wurde aus den 143 Patienten eine Subgruppe mit einer Oligometastasierung ausgewählt, welche 47 Patienten mit behandelten und potentiell behandelbaren Metastasen enthielt. Eine genauere Charakterisierung dieses Kollektivs in Alter, Karnofsky-Index, Zeit bis zum M1 Stadium ab Erstdiagnose, Lokalisation und Anzahl der Fernmetastasen, Art der metastasenspezifischen Therapie und Gesamtüberleben in Monaten zeigt Tabelle 11.

Alter	Karn.	Tumorkontrolle	Zeit bis M1 ab ED in Monaten	Lokalisation Fernmetastase	# Fern- met.	Spezifische Therapie der Metastasen	GÜ in Monaten
57,9	70	Lokale Kontrolle	6	Wirbelsäule	1	Spinale Metastasektomie + adj. Radiotherapie	5
80,9	70	Lokalrezidiv	12	Lunge und Femur	2	Metastasektomie Femur + adj. Radiotherapie	6
49,5	100	Lokalrezidiv	13	Lunge	1	Partielle Lungenresektion + adj. Radiotherapie	19
53,3	100	M1 bei Diagnose	0	Wirbelsäule	1	Spinale Metastasektomie + adj. Radiotherapie	22
68,6	80	M1 bei Diagnose	0	Lunge	2	Partielle Lungenresektion + adj. Radiotherapie	45
57,5	100	Lokale Kontrolle	11	Cavum Trigemiale	1	Metastasektomie + adj. Radiotherapie	51
74,2	100	Lokale Kontrolle	14	Lunge	4	Partielle Lungenresektion	4
60,9	90	Lokale Kontrolle	32	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	4
55,2	100	Lokale Kontrolle	23	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	5
63,4	100	Lokale Kontrolle	22	Axilla	8	Axilläre Metastasektomie	8
56,9	n. E.	Lokale Kontrolle	19	Lunge	3	Partielle Lungenresektion	11
43,2	100	Lokale Kontrolle	47	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	19
43,1	100	Lokale Kontrolle	48	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	19
65,0	100	M1 bei Diagnose	0	Leber	1	Metastasektomie Leber	20
56,6	100	Lokale Kontrolle	12	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	26
52,0	100	Lokalrezidiv	7	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	29
55,1	100	Lokale Kontrolle	12	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	38
67,0	90	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	47
43,3	100	Lokale Kontrolle	49	Multiple Metastasen in Leber und Lunge und linke Nebenniere	>5	Metastasektomie abdominell und der Leber	52
60,6	80	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Partielle Lungenresektion	53
46,6	n. E.	M1 bei Diagnose	0	Mediastinum	3	Metastasektomie mediastinal	61
50,6	70	Lokale Kontrolle	11	Rippe, Mediastinum,	>5	Radiotherapie der Rippe	2

				Lunge, Unterbauch			
59,8	100	Lokalrezidiv	38	Lunge, Wirbelsäule, Os Ilium, Rippe, Leber	5	Radiotherapie der Lunge and Wirbelsäule	3
56,4	90	Lokalrezidiv	7	Lunge	1	Radiotherapie	8
74,8	90	M1 bei Diagnose	0	Manubrium	1	Radiotherapie	10
63,5	80	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Radiotherapie	11
74,3	n. E.	Lokale Kontrolle	15	Wirbelsäule	1	Radiotherapie	24
68,8	100	M1 bei Diagnose	0	LK Mediastinum	1	Radiotherapie	26
74,1	80	Lokale Kontrolle	12	Lunge	1	Radiotherapie	30
68,0	70	Lokalrezidiv	23	Lunge	1	Radiotherapie	31
61,0	70	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Radiotherapie	33
56,3	80	M1 bei Diagnose	0	Wirbelsäule	1	Radiotherapie	33
53,7	100	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Radiotherapie	36
58,4	100	Lokale Kontrolle	13	Lunge	1	Radiotherapie	38
66,7	80	Lokale Kontrolle	10	Leber	2	Radiotherapie	63
55,8	80	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Radiotherapie	125
67,4	90	Lokale Kontrolle	20	Leber	2	Radiotherapie	13
67,0	70	Lokalrezidiv	4	Leber	1	Keine spezifische Therapie	1
41,6	90	Lokalrezidiv	20	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	6
50,5	100	Lokale Kontrolle	12	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	6
69,6	90	Lokalrezidiv	5	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	7
55,8	80	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	7
47,1	90	M1 bei Diagnose	0	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	8
76,7	80	Lokalrezidiv	19	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	9
61,7	70	Lokalrezidiv	3	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	10
69,6	90	Lokale Kontrolle	14	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	15
65,1	90	Lokalrezidiv	4	Lunge	1	Keine spezifische Therapie	25

Tabelle 11: Patientendaten der oligometastatischen Subgruppe

Die Subgruppe aus 47 Patienten mit einer Oligometastasierung (32,9%) hatte gegenüber dem Restkollektiv ein fast vierfach erhöhtes medianes Überleben mit 19,07 Monaten gegen 4,96 Monaten. Dieses Ergebnis war im Log-Rank Test statistisch signifikant (Tabelle 12, Abbildung 7). 37 der 47 Patienten erhielten eine spezifische Behandlung ihrer Metastasen (Tabelle 11, vorletzte Spalte). 10 Patienten mit potentiell spezifisch behandelbarer Metastasierung, welche jedoch nur eine systemische Therapie erhielten, zeigten ein medianes Überleben von 7,07 Monaten gegenüber den 37 Patienten, die eine spezifische Therapie ihrer Oligometastasen erhielten mit 23,97 Monaten. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p < 0,01$). 21 der 37 Patienten wurden operiert, 16 erhielten eine Bestrahlung. Im medianen Überleben von 20,29 der chirurgisch therapierten gegen 25,71 Monate der radiotherapierten Patienten war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Behandlungsmodalität feststellbar ($p = 0,73$, Abbildung 7). Ein Patient, der eine Metastasektomie einer Lungenmetastase erhielt, starb postoperativ.

	Anzahl der Patienten [%]	Medianes Überleben [Monaten]	p-Wert
Ausbreitung			
Oligometastasen	47 (32,9)	19,07	<0,01*
Multiple Metastasen	96 (67,1)	4,96	
Spezifische Therapie der Oligometastasen			
Ja	37 (78,7)	23,97	<0,01*
Nein	10 (21,3)	7,07	
Therapiemodalität			
Operation	21 (43,2)	20,29	0,73
Bestrahlung	16 (56,9)	25,71	

Tabelle 12: Signifikant längeres Überleben in der oligometastatischen Gruppe und bei metastasenspezifischer Therapie

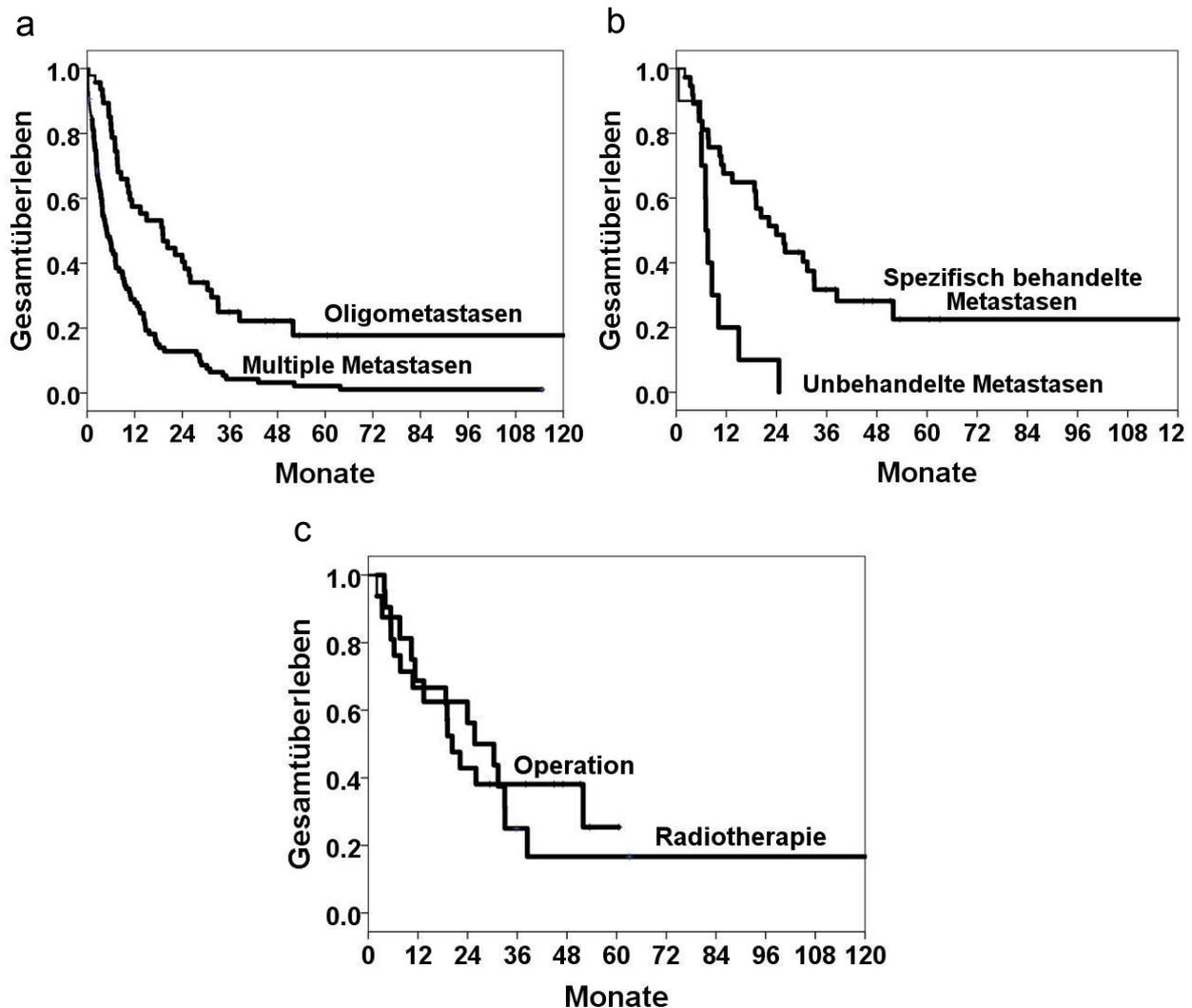


Abbildung 7: Signifikant längeres medianes Überleben bei oligometastasierten Patienten (a, $p < 0,01$). Signifikant längeres medianes Überleben bei metastasenspezifisch behandelten Patienten (b, $p < 0,01$). Kein signifikanter Unterschied zwischen operativer Entfernung oder Bestrahlung der Metastase (c, $p = 0,73$).

4.9 Bestätigung des Einflusses der Therapie auf das Überleben durch multivariate Analyse

In der Subgruppe der oligometastasierten Patienten wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden alle signifikanten Ergebnisse aus den vorherigen Kaplan-Meier-Analysen miteinbezogen. Spezifisch therapierte Patienten hatten mit 0,06 eine signifikant erniedrigte Hazard ratio ($p < 0,01$, Tabelle 13). Weiterhin hatten Patienten mit einem Primarius in der Mundhöhle mit 25,73 eine signifikant erhöhte Hazard ratio. Alkoholabusus, Karnofsky-Index, Alter < 70 Jahren, M1 Status bei Erstdiagnose, mediastinale-, Leber- oder Knochenmetastasen zeigten keine statistische Signifikanz.

Faktor	HR (95% CI)	p-Wert
Spezifische Therapie der Oligometastasen	0,06 (0,01 – 0,30)	<0,01*
Alkohol	0,89 (0,01 – 8,51)	0,92
Karnofsky-Index \geq 70	0,22 (0,01 – 3,40)	0,28
Alter < 70	2,01 (0,23 – 17,76)	0,53
M1 bei Erstdiagnose Primarius	0,86 (0,26 – 2,87)	0,81
Primarius in Mundhöhle	25,73 (0,34 – 473,0)	0,03
Mediastinale Metastasen	2,26 (0,29 – 17,29)	0,43
Lebermetastasen	1,26 (0,26 – 6,01)	0,77
Knochenmetastasen	1,79 (0,61 – 5,25)	0,29

Tabelle 13: Bestätigung des signifikanten Einflusses der Therapie in der multivariaten Analyse

5. Diskussion

5.1 Analyse des Kollektivs

Aktuell werden Kopf-Hals-Tumorpatienten mit einer einzelnen Metastase, mit wenigen Metastasen oder Metastasen in mehreren Organen als M1 kategorisiert und überwiegend durch eine palliative Chemotherapie behandelt. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv an 143 Patienten mit einem metastasierten Tumor untersucht, ob und welche Patienten von einer spezifischen Therapie der Fernmetastasen profitierten.

Zur Interpretation der folgenden Daten sei darauf hingewiesen, dass die meisten der hier zitierten Studien eine Gesamtheit an Kopf-Hals Patienten an einem Zentrum oder in einem Land untersuchten, während in dieser Arbeit nur Patienten mit Metastasierung bei Erstdiagnose und Entwicklung einer Metastasierung im Beobachtungszeitraum untersucht wurden. So betrug der Anteil an 433 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren welche Faye-Lund et al. untersuchten im M0 Stadium 98,8% (Faye-Lund and Abdelnoor 1996). In der Erhebung dieser Arbeit war der Anteil mit 67,4% wesentlich niedriger. Zusätzlich ist das Kollektiv der analysierten Patienten mit 143 eher klein, was die statistische Aussagekraft mindert. Weiterhin ist zu beachten, dass das Gesamtüberleben als Zeit ab Diagnose der Metastase bis zum Tod/Lost-of-follow-up oder Ende der Beobachtungszeit gezählt wurde. Die meisten der unten zitierten Studien beginnen die Zeitzählung jedoch schon bei der Erstdiagnose des Primarius. Auf diese Unterschiede wird im Folgenden nicht mehr explizit hingewiesen.

Das Alter der nichtrandomisierten Patienten lag zwischen 22 und 90 Jahren und betrug durchschnittlich 60,2 Jahre. Bei 433 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren in Oslo ergab sich ein durchschnittliches Alter von 64,5 Jahren (Faye-Lund and Abdelnoor 1996). Eine Erhebung der National Cancer Database unter mehr als 176000 Fällen von Kopf-Hals-Karzinomen in den USA nennt ein Altersmaximum in der Kohorte der Patienten von 60 bis 69 Jahren (Hoffman, Karnell et al. 1998). Weiterhin waren 29,7% der Patienten in dem zitierten Kollektiv über 70 Jahre. Dies liegt um etwa 10% höher als im vorliegenden Kollektiv, in dem 18,2% ein Alter von 70 Jahren überschritten hatten. Zwar ergab sich ein Unterschied im medianen Überleben von etwa 1,8 Monaten, jedoch war dies nicht signifikant. Die oben zitierte skandinavische Studie sah das Alter als unabhängigen prognostischen Faktor (Faye-Lund and Abdelnoor 1996). Ebenso sah eine holländische Studie an 1396 Patienten ein höheres Alter mit einem kürzeren Überleben korreliert (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001).

Im Kollektiv der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der Frauen mit 12,6% eher niedrig. In der Studie mit 433 Patienten aus Oslo betrug der Anteil betroffener Frauen etwa 30% (Faye-Lund and Abdelnoor 1996). Die Erhebung der National Cancer Database stellte einen Anteil

an Frauen von etwa 40% fest. Im Kaplan-Meier Schätzer war kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen feststellbar. Dies ist in Übereinstimmung mit der holländischen Studie, welche ebenso keinen signifikanten Effekt des Geschlechts auf das Überleben ausmachen konnte (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001).

Unter den 143 untersuchten Patienten gaben 80,6% einen kritischen Alkoholkonsum an. Lambert und Kollegen erhoben die Daten von 385 amerikanischen Veteranen und stellten einen vergleichbaren, jedoch etwas höheren Anteil von Patienten mit Alkoholabusus von 89% fest (Lambert, Terrell et al. 2005). Überraschenderweise war in der vorliegenden Studie ein Alkoholkonsum mit einem höheren Überleben verbunden. Leoncini et al. sahen in einer Studie an 801 Patienten einen Alkoholabusus mit einem geringeren Überleben vergesellschaftet (Leoncini, Vukovic et al. 2015). Ebenso sahen Mayne und Kollegen in ihrer Arbeit an 264 Patienten ein erniedrigtes Überleben mit übermäßigem Alkoholkonsum in der Vergangenheit korreliert.

Unter den in dieser Arbeit erhobenen Patienten gaben 83,5% einen Nikotinabusus an. Die Studie von Lambert et al. sah mit einem Anteil von 84% Nikotinabhängiger unter den amerikanischen Veteranen eine vergleichbare Zahl (Lambert, Terrell et al. 2005). Im vorliegenden Kollektiv war ein verkürztes Überleben mit Nikotinkonsum verbunden, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. In der Studie von Leoncini war ein Nikotinabusus ebenfalls nicht mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Leoncini, Vukovic et al. 2015). Dagegen sahen Mayne und Kollegen in ihrer Studie einen Nikotinabusus in der Vorgeschichte mit geringerem Überleben verbunden (Mayne, Cartmel et al. 2009).

Der Karnofsky-Performance-Index wurde 1948 vom gleichnamigen Erstbeschreiber publiziert und gibt die Einschätzung des klinischen Zustands in einer Zahl von 0% (Tod) bis 100% (keine Einschränkung) wieder (Karnofsky and Burchenal 1949). Der Karnofsky-Index wurde in der Literatur als negativer, prognostischer Faktor bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beschrieben (Mehanna, Paleri et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit einem erniedrigten Karnofsky-Index unter 70% übereinstimmend ein signifikant verkürztes medianes Überleben von 2,76 gegen 9,30 Monaten.

Im T1/T2 Stadium befanden sich 47,2% der Patienten. In der Studie von Faye-Lund und Kollegen war ein Anteil von Patienten im Stadium T1/T2 von 55% feststellbar. Baatenburg de Jong et al. sahen diesen Anteil bei rund 63% (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001). In den vorliegenden Daten ergab sich ein Trend, dass Patienten mit niedrigerem T Stadium ein verlängertes Überleben hatten, jedoch war dies nicht signifikant. Bei Leoncini und Kollegen war ein höheres Tumorstadium mit schlechterer Prognose einhergehend (Leoncini, Vukovic

et al. 2015). Auch Battenburg de Jong et al. sehen ein höheres T Stadium als negativen Prädiktor (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001).

Nodal befanden sich die Patienten in den obwaltenden Daten überwiegend in einem fortgeschrittenen Stadium. Der Anteil an N1/N2 betrug 79,6%. Faye-Lund et al. gaben einen vergleichbaren Anteil von 81,2% an. Ebenso sahen Baatenburg de Jong et al. den Anteil bei 81% (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001). Im untersuchten Kollektiv war kein großer Unterschied im Überleben feststellbar. Es zeigte sich keine Signifikanz. Dagegen sahen Baatenburg et al. auch den Einfluss des nodalen Stadiums auf das Überleben als signifikant an (Baatenburg de Jong, Hermans et al. 2001).

Im Grading war ein annähernd ausgeglichenes Bild zwischen G1/2 und G3/4 (43,9% gegen 56,1%) feststellbar. Im Kollektiv amerikanischer Patienten von Hoffman und Kollegen zeigte sich ein höherer Anteil von G1/2 mit 69,6% (Hoffman, Karnell et al. 1998). Im vorliegenden Kollektiv war kaum ein Unterschied im Überleben gestaffelt nach histologischem Grading feststellbar. Es zeigte sich keine Signifikanz. Dagegen sahen Kademani und Kollegen in der Studie an 233 Mundhöhlenkarzinomen das Grading als prädiktiven Faktor für das Überleben (Kademani, Bell et al. 2005).

Im untersuchten Kollektiv der 143 Patienten fanden sich 10,5% Mundhöhlen-, 31,5% Oropharynx-, 31,5% Hypopharynx- und 12,6% Larynxkarzinome. Carvalho und Kollegen listen in ihrer Publikation 76307 Patienten mit Kopf-Hals Tumoren auf (Carvalho, Nishimoto et al. 2005). Es waren 31,0% Mundhöhlen-, 24,8% Oropharynx-, 8,4% Hypopharynx- und 35,8% Larynxkarzinome erfasst. Somit befanden sich im bearbeiteten Kollektiv im Vergleich weniger Mundhöhlen und weniger Larynxkarzinome. In den Kaplan-Meier Analysen war ein signifikant schlechteres Überleben bei Mundhöhlenkarzinomen in Bezug auf die anderen Lokalisationen feststellbar (5,43 gegen 8,55, $p < 0.01$). Leoncini und Kollegen sahen ebenfalls das schlechteste Outcome bei Behandlung von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen (Leoncini, Vukovic et al. 2015).

In den erhobenen Daten waren mit 63,6% überwiegend Lungenmetastasen zu finden. Danach folgten Knochenmetastasen mit 25,8%, dann Leber- (21,6%) und mediastinale Lymphknotenmetastasen (11,2%). Diese Verteilung deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur (Spector, Chinn et al. 2012, Takes, Rinaldo et al. 2012, Yao, Lu et al. 2012). Im Kollektiv zeigte sich ein schlechteres medianes Überleben bei Leber-, Knochen- und mediastinalen Metastasen. Die Ergebnisse finden sich im Einklang mit der Literatur. Bei Nasopharynxkarzinomen wurden ebenfalls Lebermetastasen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Khanfir, Frikha et al. 2007, Tian, Zou et al. 2016). Knochenmetastasen

werden als negativer Prädiktor des Überlebens bei verschiedenen Tumorarten geführt (Yücel, Celasun et al. 2015).

In den Daten der vorliegenden Arbeit war das mediane Überleben von Patienten mit multiplen Organmetastasen signifikant geringer. So zeigten Patienten mit Metastasen in mehreren Organen mit 3,45 Monaten ein über drei Mal kürzeres Überleben gegenüber Patienten mit Metastasierung in nur einem Organ (11,31 Monate, $p < 0,01$). Vergleichbare Ergebnisse finden sich in der Literatur. Han und Kollegen legten in ihrer Studie eine Korrelation zwischen der Anzahl der Metastasen und schlechterem Überleben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom nahe. So betrug das mediane Überleben von Patienten mit Metastasen in mehreren Organen rund 11 Monate während solche mit Metastasierung nur der Lunge oder nur der Knochen etwa 31 Monate betrug (Han, Pantuck et al. 2003). In einer retrospektiven Studie an 116 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) belegten Li et al. ebenso ein günstigeres Überleben für Patienten mit Metastasierung in nur einem Organbereich (Li, Dai et al. 2010). Ebenso zeigten Wang und Kollegen denselben Zusammenhang bei Schilddrüsenkarzinomen (Wang, Palmer et al. 2014).

5.2 Längeres medianes Überleben bei oligometastasierten Patienten

Bei Analyse der 143 Patienten zeigten die 26,6% mit singulärer Metastase ein signifikant höheres Überleben gegenüber Patienten mit multiplen Metastasen (19,01 gegen 5,72 Monate, $p < 0,01$). Dieses Ergebnis motivierte, die Gruppe der singulären Metastasen um die Gruppe der Oligometastasierten zu erweitern.

Obwohl seit mehreren Jahrzehnten bereits in Studien einzelne Metastasen aggressiv behandelt wurden (Rubin and Green 1968, Milano 2017), erlebt diese Behandlung in der Literatur vermehrte Aufmerksamkeit, seit Hellman und Weichselbaum 1995 den Begriff der oligometastatischen Erkrankung prägten (Hellman and Weichselbaum 1995). Darunter ist eine Tumorerkrankung mit wenigen Metastasen zu verstehen, welche durch Behandlung der Metastasen Patienten für einen längeren Zeitraum erkrankungsfrei werden lässt. Klare Kriterien zur Definition existieren jedoch nicht. In der Literatur variiert die Zahl der Metastasen bei den Patienten, die noch als oligometastatisch erkrankt zählen, zwischen eins und fünf (Milano 2017). In dieser Arbeit wurden zu den 37 Patienten mit solitären Metastasen noch 10 Patienten mit zwei bis acht Metastasen hinzugenommen (Tabelle 11). Alle Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 70 oder größer. Zusätzlich wurden die Metastasen der nichtbehandelten bzw. systemisch therapierten Patienten radiologisch von zwei Fachärzten für Strahlentherapie auf sinnvoll mögliche Behandlung mit Radiotherapie überprüft.

Die Gruppe der 47 Patienten des bearbeiteten Kollektivs mit Oligometastasen zeigte, wie auch schon die Gruppe der singulären Metastasen, ein signifikant längeres Überleben. Bei

37 Patienten wurden die Metastasen spezifisch durch Operation oder Radiotherapie behandelt. 10 Patienten erhielten keine fernmetastasenspezifische Behandlung. Die spezifisch behandelten Patienten zeigten mit 23,97 Monaten ein über dreifach erhöhtes medianes Überleben. Neben dem Einfluss der Behandlung könnte der höhere Anteil lokaler Kontrolle zum besseren Überleben der Behandlungsgruppe beitragen. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bestätigte sich der signifikante Einfluss der Behandlung. Weiterhin war, wie schon in der Kaplan-Meier Analyse, die Hazard ratio bei Mundhöhlenkarzinomen signifikant erhöht.

Die überwiegende Zahl der Erfahrungen in Behandlung von Oligometastasierten stammt von der Therapie metastasierter Patienten mit Kolonkarzinom. So zeigte eine retrospektive Analyse an 5772 Patienten von Hackl und Kollegen, dass unter den 1436 Patienten mit Lebermetastasen solche Patienten mit singulärer, resezierter Metastase ein vergleichbares Überleben zu Patienten ohne Metastasen hatten (Hackl, Neumann et al. 2014). Die Therapie von einer oder wenigen Lebermetastasen bei Patienten mit Kolonkarzinom wird deshalb durch internationale Leitlinien empfohlen (Mahmoud and Dunn 2010, Comito, Clerici et al. 2015). Dennoch fehlen prospektive, randomisierte Studien zur Metastasektomie oder stereotaktischen Bestrahlung. Ein Grund hierfür ist, dass solche Studien wohl ethisch umstritten wären (Khatri, Petrelli et al. 2005). Die überwiegende Evidenz zu dieser Empfehlung stammt aus retrospektiven Untersuchungen metastasektomierter Patienten, welche verglichen mit nicht metastasenspezifisch behandelten Patienten ein erhöhtes Überleben aufwiesen (Pfannschmidt, Dienemann et al. 2007). Es gibt nur eine begrenzte Anzahl von Studien, welche die spezifische Behandlung von Patienten mit Metastasen mit Patienten mit unbehandelten Metastasen verglichen. So verglichen Toshiki und Kollegen retrospektiv 22 Patienten mit Magenkarzinom welche bei Metastasierung eine Leberteileresektion erhielten mit 25 Patienten welche nur eine Behandlung ihres Karzinoms ohne Metastasektomie erhielten und fanden ein signifikant längeres Überleben der ersteren Gruppe (Shinohara, Maeda et al. 2015). Für das Kopf-Hals-Karzinom sehen die NCCN Leitlinien die spezifische Therapie von Fernmetastasen als Option bei Patienten mit M1 Status bei Erstdiagnose und gutem klinischen Zustand (Network 2008). Für Patienten mit persistierender Tumorerkrankung oder Lokalrezidiv kann laut NCCN Leitlinien bei Fernmetastasen eine palliative Radiotherapie erwogen werden.

Im bearbeiteten Kollektiv der oligometastasierten Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Behandlung mit Radiotherapie und Chirurgie zu sehen. Ein Patient starb postoperativ nach chirurgischer Entfernung der Lungenmetastase. Es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Literatur, welche Radiotherapie und Chirurgie vergleichen. Hiroshi und Kollegen zeigten ebenfalls, dass die stereotaktische Bestrahlung von Patienten mit

nichtkleinzelligem Lungenkarzinom in Stadium I vergleichbar zur operativen Entfernung ist (Onishi, Shirato et al. 2011).

5.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend ist bei anderen Tumorarten wie dem Kolonkarzinom, die Therapie weniger Metastasen bereits in den Leitlinien empfohlen. Es gibt nur wenige Zahlen, ob auch Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom von einer solchen Therapie profitieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen ein signifikant längeres Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom mit wenigen Metastasen bei Behandlung dieser durch Resektion oder stereotaktische Bestrahlung. Aufgrund der begrenzten Patientenzahl und der Limitationen einer retrospektiven Untersuchung, wäre eine Studie an einer größeren Patientenzahl oder eine prospektive Multicenterstudie zur Bestätigung dieser Daten wünschenswert.

6. Danksagung

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Henning Bier für die Unterstützung des onkologischen Labors bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Anja Pickhard für die interessante, kompakte Themenstellung, fruchtbaren Diskussionen und kontinuierliche Begleitung herzlich bedanken. Ohne diese wäre die Anfertigung dieser nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich Herrn Dr.med. Markus Writh danken. An mehreren Abenden wurde die Idee der oligometastasierten Subgruppe zu oben niedergelegter Ausführung weiterentwickelt.

Ich danke Herrn Guido Piontek für die Betreuung und das Durchsehen des Manuskripts.

Mein Dank geht auch an Dr. med Christoph Straube und Dr. med. Steffi Pigorsch für die Beratung bezüglich der Bestrahlbarkeit.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Signifikant längeres Überleben bei Patienten mit Alkoholkonsum ($p=0,01$).	16
Abbildung 2: Patienten mit Karnofsky-Index kleiner als 70 haben ein signifikant schlechteres Überleben ($p<0,01$).	17
Abbildung 3: Signifikant längeres Überleben von Patienten mit M1 bei Erstdiagnose gegen Patienten welche Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung entwickelten ($p=0,01$).	17
Abbildung 4: Metastasierte Patienten mit Mundhöhlenkarzinom haben ein signifikant kürzeres Überleben ($p<0,01$).	18
Abbildung 5: Signifikant kürzeres Überleben bei mediastinalen (a, $p=0,04$), hepatischen (b, $p<0,01$) und Knochenmetastasen (c, $p<0,01$)	19
Abbildung 6: Patienten mit singulärem Organbefall (a) oder singulärer Metastasen (b) haben ein signifikant höheres medianes Überleben	20
Abbildung 7: Signifikant längeres medianes Überleben bei oligometastasierten Patienten (a, $p<0,01$). Signifikant längeres medianes Überleben bei metastasenspezifisch behandelten Patienten (b, $p<0,01$). Kein signifikanter Unterschied zwischen operativer Entfernung oder Bestrahlung der Metastase (c, $p=0,73$).	24

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 5-Jahresüberleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (modifiziert nach (Mehanna, West et al. 2010))	8
Tabelle 2: Einteilung der T Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010)).....	9
Tabelle 3: Einteilung der N Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))	9
Tabelle 4: Einteilung der M Klassifikation (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010)).....	9
Tabelle 5: Einteilung des Gradings (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))	9
Tabelle 6: Einteilung des Tumorresiduums (modif. nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))	9
Tabelle 7: Einteilung der UICC Stadien (modifiziert nach (Wittekind, Meyer et al. 2010))	10
Tabelle 8: Haupt- und Nebenrisikofaktoren zur Entscheidungsfindung über eine adjuvante Radiochemotherapie	11
Tabelle 9: Stratifizierung der Daten und entsprechende Ergebnisse der Kaplan-Meier Analysen (LK med. = mediastinale LK, Lok. = Lokalisation).....	15
Tabelle 10: Signifikant höheres Überleben bei Befall eines einzelnen Organs oder Vorliegen einer einzelnen Metastase.....	20
Tabelle 11: Patientendaten der oligometastatischen Subgruppe	22
Tabelle 12: Signifikant längeres Überleben in der oligometastatischen Gruppe und bei metastasenspezifischer Therapie	23
Tabelle 13: Bestätigung des signifikanten Einflusses der Therapie in der multivariaten Analyse	25

9. Literaturverzeichnis

- Argiris, A., M. V. Karamouzis, D. Raben and R. L. Ferris (2008). "Head and neck cancer." The Lancet **371**(9625): 1695-1709.
- Baatenburg de Jong, R. J., J. Hermans, J. Molenaar, J. J. Briaire and S. le Cessie (2001). "Prediction of survival in patients with head and neck cancer." Head Neck **23**(9): 718-724.
- Bourhis, J., J. Overgaard, H. Audry, K. K. Ang, M. Saunders, J. Bernier, J. C. Horiot, A. Le Maitre, T. F. Pajak, M. G. Poulsen, B. O'Sullivan, W. Dobrowsky, A. Hliniak, K. Skladowski, J. H. Hay, L. H. Pinto, C. Fallai, K. K. Fu, R. Sylvester and J. P. Pignon (2006). "Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis." Lancet **368**(9538): 843-854.
- Brierley, J. D., M. K. Gospodarowicz and C. Wittekind (2003). Introduction. TNM Online, John Wiley & Sons, Inc.
- Brierley, J. D., M. K. Gospodarowicz and C. Wittekind (2016). TNM classification of malignant tumours, John Wiley & Sons.
- Carvalho, A. L., I. N. Nishimoto, J. A. Califano and L. P. Kowalski (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**(5): 806-816.
- Chen, Y.-J., J. T.-C. Chang, C.-T. Liao, H.-M. Wang, T.-C. Yen, C.-C. Chiu, Y.-C. Lu, H.-F. Li and A.-J. Cheng (2008). "Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis." Cancer Science **99**(8): 1507-1514.
- Cocks, H., K. Ah-See, M. Capel and P. Taylor (2016). "Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines." The Journal of Laryngology and Otology **130**(Suppl 2): S198-S207.
- Comito, T., E. Clerici, A. Tozzi and G. D'Agostino (2015). "Liver metastases and SBRT: A new paradigm?" Reports of Practical Oncology & Radiotherapy **20**(6): 464-471.
- Curado, M. P. and P. Boyle (2013). "Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol." Curr Opin Oncol **25**(3): 229-234.
- Dietz, A., M. Knödler and F. Lordick (2014). "Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren." Der Onkologe **20**(2): 144-151.
- Fakhry, C., W. H. Westra, S. Li, A. Cmelak, J. A. Ridge, H. Pinto, A. Forastiere and M. L. Gillison (2008). "Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial." Journal of the National Cancer Institute **100**(4): 261-269.
- Faye-Lund, H. and M. Abdelnoor (1996). "Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo." Eur J Cancer B Oral Oncol **32b**(2): 83-90.
- Hackl, C., P. Neumann, M. Gerken, M. Loss, M. Klinkhammer-Schalke and H. J. Schlitt (2014). "Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma." BMC cancer **14**(1): 810.
- Han, K.-R., A. J. Pantuck, M. H. Bui, O. Shvarts, D. G. Freitas, A. Zisman, B. C. Leibovich, F. J. Dorey, B. J. Gitlitz and R. A. Figlin (2003). "Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node-negative metastatic renal cell carcinoma." Urology **61**(2): 314-319.
- Hellman, S. and R. R. Weichselbaum (1995). "Oligometastases." Journal of Clinical Oncology **13**(1): 8-10.
- Hoffman, H. T., L. H. Karnell, G. F. Funk, R. A. Robinson and H. R. Menck (1998). "The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck." Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery **124**(9): 951-962.
- Kademani, D., R. B. Bell, S. Bagheri, E. Holmgren, E. Dierks, B. Potter and L. Homer (2005). "Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade." Journal of oral and maxillofacial surgery **63**(11): 1599-1605.
- Karnofsky, D. and J. Burchenal (1949). "Evaluation of chemotherapeutic agents." The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer: 191-205.

Keilholz, U. (2010). "Diagnostik und moderne Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich." ONKOLOGIE heute(07/2012): 36-40.

Khanfir, A., M. Frikha, A. Ghorbel, M. Drira and J. Daoud (2007). "Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma." Cancer/Radiothérapie **11**(8): 461-464.

Khatri, V. P., N. J. Petrelli and J. Belghiti (2005). "Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?" Journal of Clinical Oncology **23**(33): 8490-8499.

Kundu, S. and M. Nestor (2012). "Targeted therapy in head and neck cancer." Tumor Biology **33**(3): 707-721.

Lai, K. C. and T. C. Lee (2006). "Genetic damage in cultured human keratinocytes stressed by long-term exposure to areca nut extracts." Mutat Res **599**(1-2): 66-75.

Lambert, M. T., J. E. Terrell, L. A. Copeland, D. L. Ronis and S. A. Duffy (2005). "Cigarettes, alcohol, and depression: characterizing head and neck cancer survivors in two systems of care." Nicotine & tobacco research **7**(2): 233-241.

Leoncini, E., V. Vukovic, G. Cadoni, R. Pastorino, D. Arzani, C. Bosetti, C. Canova, W. Garavello, C. La Vecchia, M. Maule, L. Petrelli, E. Pira, J. Polesel, L. Richiardi, D. Serraino, L. Simonato, W. Ricciardi and S. Boccia (2015). "Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study." Cancer Epidemiol **39**(3): 367-374.

Li, J., C. H. Dai, P. Chen, J. N. Wu, Q. L. Bao, H. Qiu and X. Q. Li (2010). "Survival and prognostic factors in small cell lung cancer." Med Oncol **27**(1): 73-81.

Licitra, L. and E. Felip (2009). "Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **20**(Suppl 4): 121-122.

Listl, S., L. Jansen, A. Stenzinger, K. Freier, K. Emrich, B. Holleczeck, A. Katalinic, A. Gondos and H. Brenner (2013). "Survival of patients with oral cavity cancer in Germany." PLoS One **8**(1): e53415.

Lydiatt, W. M., S. G. Patel, B. O'Sullivan, M. S. Brandwein, J. A. Ridge, J. C. Migliacci, A. M. Loomis and J. P. Shah (2017). "Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual." CA: A Cancer Journal for Clinicians **67**(2): 122-137.

Mahmoud, N. and K. B. Dunn (2010). "Metastasectomy for stage IV colorectal cancer." Diseases of the Colon & Rectum **53**(7): 1080-1092.

Marur, S., G. D'Souza, W. H. Westra and A. A. Forastiere (2010). "HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic." Lancet Oncol **11**(8): 781-789.

Mayne, S. T., B. Cartmel, V. Kirsh and W. J. Goodwin (2009). "Alcohol and Tobacco Use Pre- and Post-Diagnosis and Survival In a Cohort of Patients With Early Stage Cancers of the Oral Cavity, Pharynx And Larynx." Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology **18**(12): 3368-3374.

Mehanna, H., V. Paleri, C. West and C. Nutting (2010). "Head and neck cancer—Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention." Bmj **341**(7774): 663-666.

Mehanna, H., C. West, C. Nutting and V. Paleri (2010). "Head and neck cancer—Part 2: Treatment and prognostic factors." Bmj **341**(c4690): 721-725.

Mehanna, H., C. M. West, C. Nutting and V. Paleri (2010). "Head and neck cancer—Part 2: Treatment and prognostic factors." Bmj **341**: c4690.

Milano, M. T. (2017). "Oligometastatic non-small cell lung cancer." Retrieved 30.04.2017, 2017, from https://www.uptodate.com/contents/oligometastatic-non-small-cell-lung-cancer?source=search_result&search=oligometastases&selectedTitle=1~60.

Misiakos, E. P., N. P. Karidis and G. Kouraklis (2011). "Current treatment for colorectal liver metastases." World Journal of Gastroenterology : WJG **17**(36): 4067-4075.

Network, N. C. C. (2008). NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers, V. 2.2008.

Nordlinger, B., H. Sorbye, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. O. Bechstein, J. N. Primrose, E. T. Walpole, M. Finch-Jones, D. Jaeck, D. Mirza, R. W. Parks, L. Collette, M. Praet, U. Bethe, E. Van Cutsem, W. Scheithauer and T. Gruenberger (2008). "Perioperative chemotherapy with

FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial." The Lancet **371**(9617): 1007-1016.

Onishi, H., H. Shirato, Y. Nagata, M. Hiraoka, M. Fujino, K. Gomi, K. Karasawa, K. Hayakawa, Y. Niibe and Y. Takai (2011). "Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery?" International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics **81**(5): 1352-1358.

Parkin, D. M., F. Bray, J. Ferlay and P. Pisani (2005). "Global cancer statistics, 2002." CA: a cancer journal for clinicians **55**(2): 74-108.

Pfannschmidt, J., H. Dienemann and H. Hoffmann (2007). "Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series." The Annals of thoracic surgery **84**(1): 324-338.

Price, K. A. and E. E. Cohen (2012). "Current treatment options for metastatic head and neck cancer." Curr Treat Options Oncol **13**(1): 35-46.

Pulte, D. and H. Brenner (2010). "Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis." Oncologist **15**(9): 994-1001.

Rubin, P. and J. Green (1968). Solitary Metastes, Wiley Online Library.

Sanderson, R. J. and J. A. Ironside (2002). "Squamous cell carcinomas of the head and neck." Bmj **325**(7368): 822-827.

Shiboski, C. H., B. L. Schmidt and R. C. Jordan (2005). "Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years." Cancer **103**(9): 1843-1849.

Shinohara, T., Y. Maeda, T. Hamada and N. Futakawa (2015). "Survival benefit of surgical treatment for liver metastases from gastric cancer." Journal of Gastrointestinal Surgery **19**(6): 1043-1051.

Simmonds, P. C., J. N. Primrose, J. L. Colquitt, O. J. Garden, G. J. Poston and M. Rees (2006). "Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies." British Journal of Cancer **94**(7): 982-999.

Spector, M. E., S. B. Chinn, A. J. Rosko, F. Worden, V. Divi, S. McLean, J. S. Moyer, M. E. P. Prince, G. T. Wolf, D. B. Chepeha and C. R. Bradford (2012). "Diagnostic Modalities for Distant Metastasis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Are We Changing Life Expectancy?" The Laryngoscope **122**(7): 1507-1511.

Stenzinger, A., M. Kriegsmann, K. Kraywinkel and W. Weichert (2014). "Pathology of malignant head and neck tumors." Der Onkologe **20**(2): 116-129.

Takes, R. P., A. Rinaldo, C. E. Silver, M. Haigentz, J. A. Woolgar, A. Triantafyllou, V. Mondin, D. Paccagnella, R. De Bree and A. R. Shaha (2012). "Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects." Oral oncology **48**(9): 775-779.

Tian, Y. h., W. h. Zou, W. w. Xiao, L. Zeng, X. Yuan, L. Bai, T. Lu, Y. Tian and F. Han (2016). "Oligometastases in AJCC stage IVc nasopharyngeal carcinoma: A subset with better overall survival." Head & neck **38**(8): 1152-1157.

van den Brekel, M. W., W. L. Lodder, H. V. Stel, E. Bloemena, C. R. Leemans and I. van der Waal (2012). "Observer variation in the histopathologic assessment of extranodal tumor spread in lymph node metastases in the neck." Head & neck **34**(6): 840-845.

Vermorken, J. B. and P. Specenier (2010). "Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer." Ann Oncol **21 Suppl 7**: vii252-261.

Viera, A. J. and J. M. Garrett (2005). "Understanding interobserver agreement: the kappa statistic." Fam Med **37**(5): 360-363.

Wang, L. Y., F. L. Palmer, I. J. Nixon, D. Thomas, S. G. Patel, A. R. Shaha, J. P. Shah, R. M. Tuttle and I. Ganly (2014). "Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer." Thyroid **24**(11): 1594-1599.

Wittekind, C., H. Meyer and F. Bootz (2010). TNM Classification of Malignant Tumors, UICC, Wiley-Blackwell: Weinheim, Germany.

Yao, M., M. Lu, P. S. Savvides, R. Rezaee, C. A. Zender, P. Lavertu, J. M. Buatti and M. Machtay (2012). "Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy." International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics **83**(2): 684-689.

Yücel, B., M. G. Celasun, B. Öztoprak, Z. Hasbek, S. Bahar, T. Kaçan, A. Bahçeci and M. M. Şeker (2015). "The negative prognostic impact of bone metastasis with a tumor mass." Clinics **70**(8): 535-540.