

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Betz

Retrospektive Auswertung der Toxizitäten einer TPF-Induktionschemotherapie mit konsolidierender Radiochemotherapie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren im UKE der Jahre 2008-2015

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Caroline Gabriele Bouché
aus Lippstadt

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.11.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Chia-Jung Busch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Alexander Stein

Inhalt

1 Fragestellung und Zielsetzung	6
2 Einleitung	7
2.1 Definition von Kopf-/Hals-Tumoren	7
2.2 Epidemiologie von Kopf-/Hals-Tumoren.....	7
2.3 Therapieoptionen von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren.....	8
2.3.1 Chirurgische Primärtherapie.....	9
2.3.2 Nichtchirurgische Primärtherapie	10
2.4 Induktionstherapie.....	13
2.4.1 Historische Entwicklung	13
2.4.2 Tumorbiologische Angriffspunkte und Toxizitäten von TPF, Therapievoraussetzungen.....	17
2.4.3 Sequenzielle Radiochemotherapie vs. primär konkomitante Radiochemotherapie	18
2.5 Prognose	21
2.6 Fazit.....	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign.....	23
3.2 Patientenkollektiv.....	23
3.3 Potentielle Einflussgrößen	23
3.4 Verwendete Klassifizierungssysteme.....	24
3.6 Datenerfassung	27
3.7 Statistische Analyse.....	29
3.8 Verfassen der Dissertationsschrift.....	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Patientenkollektiv.....	30
4.1.1 Patientencharakteristika.....	30
4.1.2 Vorerkrankungen vor Therapiebeginn	31
4.2 Induktionstherapie.....	33
4.2.1 Erhalt und Nicht-Erhalt der Induktionstherapie.....	33
4.2.2 Therapieprotokolle in der Induktionstherapie	34
4.2.3 Therapieansprechen nach der Induktionstherapie	35
4.3 Anschlussstherapie	35
4.3.1 Formen der Anschlussstherapien	35
4.3.2 Therapieprotokolle in der medikamentösen Anschlussstherapie.....	36
4.3.3 Radiotherapie	37
4.3.4 Therapieansprechen nach der Anschlussstherapie.....	38
4.4 Zeitanalysen	39
4.4.1 Zeitabstand zwischen Diagnosedatum und Start der Induktionstherapie	39
4.4.2 Zeitabstand zwischen Ende der Induktionstherapie und Beginn der Radiotherapie	40
4.4.3 Gesamtdauer der konsolidierenden Radiotherapie	41

4.5	Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlussstherapie.....	42
4.5.1	Auftreten von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie und medikamentösen Anschlussstherapie.....	42
4.5.2	Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie	43
4.5.3	Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschlussstherapie.....	45
4.5.4	Arten der Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie	46
4.5.5	Arten der Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlussstherapie.....	49
4.6	Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie	50
4.7	Einfluss von Therapieprotokollen, Therapieabweichungen und -abbrüchen auf die Zielgrößen.....	51
4.7.1	Einfluss von Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie	51
4.7.2	Einfluss von Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlussstherapie.....	54
4.7.3	Einfluss von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie	59
4.7.4	Einfluss von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Anschlussstherapie.....	61
4.8	Auftreten von Toxizitäten	66
4.8.1	Gruppeneinteilung der Toxizitäten.....	66
4.8.2	Auftreten von Toxizitäten	71
4.9	Einfluss des Auftretens von Toxizitäten auf die Zielgrößen	99
4.9.1	Einfluss des Auftretens von Toxizitäten in der Induktionschemotherapie	99
4.9.2	Einfluss des Auftretens von Toxizitäten in der Anschlussstherapie	102
4.10	Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche	106
4.10.1	Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlussstherapie.....	106
4.10.2	Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie	109
4.11	Follow-up	109
4.12	PEG und Tracheostoma.....	111
4.13	Salvage-Operation und Laryngektomie	113
4.14	Gesamtüberleben	113
4.15	Progressionsfreies Überleben.....	115
4.16	Rezidivfreies Überleben	117
5	Diskussion	120
5.3	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	120
5.2	Diskussion der Methoden	121
5.2.1	Studiendesign	121
5.2.2	Patientenkollektiv	121
5.2.3	Datenerfassung und statistische Analyse.....	122
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	122
5.3.1	Patientenkollektiv	122

5.3.2	Induktionstherapie	123
5.3.3	Anschlusstherapie.....	127
5.3.4	Toxizitäten	129
5.3.5	Überleben und Rezidive.....	134
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	137
6	Zusammenfassung	139
7	Summary	140
8	Abkürzungsverzeichnis	141
9	Abbildungsverzeichnis	143
10	Tabellenverzeichnis	145
11	Literaturverzeichnis	147
12	Danksagung	153
13	Lebenslauf	154
14	Eidesstattliche Erklärung	155

Hinweis: Aus Gründen der Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen die männliche Form gewählt, jedoch beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.

1 Fragestellung und Zielsetzung

Zur nichtchirurgischen Tumorthherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren stellt die primär konkomitante Radiochemotherapie derzeit die Behandlung mit der besten Datenlage dar. Alternativ hierzu ist eine sequenzielle Therapieform möglich, in der eine Induktionschemotherapie einer konsolidierenden Radio- oder Radiochemotherapie vorangeschaltet wird. Heutiger Standard der Induktionschemotherapie ist eine Dreierkombination aus Docetaxel (T), Cisplatin (P) und 5-Fluorouracil (F). Jedoch stehen die Vorteile, Risiken und Toxizitäten der Induktionschemotherapie gegenwärtig unter Diskussion.

Die vorliegende Arbeit möchte aufgrund dessen die Durchführbarkeit, Verträglichkeit und den Therapieerfolg der sequentiellen TPF-Induktionschemotherapie mit konsolidierender Radiochemotherapie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Jahre 2008 bis 2015 retrospektiv analysieren. Neben der Erfassung der Charakteristika des Patientenkollektivs, der durchgeführten Therapieformen und des Therapieerfolgs steht dabei die exakte Darstellung von Akut- sowie Spättoxizitäten während der Therapie und in der anschließenden langjährigen Nachsorge im Vordergrund. Als Zielgrößen wurden das direkte Tumorausprechen, Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben definiert. Folgende funktionale Zusammenhänge sollen als Leitfragen überprüft werden:

- Welchen Einfluss haben Therapieprotokolle der Induktionschemotherapie und medikamentösen Anschluss therapie auf die Zielgrößen?
- Welchen Einfluss haben Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und Anschluss therapie auf die Zielgrößen?
- Welchen Einfluss haben das Auftreten von lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie und Anschluss therapie auf die Zielgrößen?

Des Weiteren möchte diese Arbeit Gründe und Arten von Therapieabweichungen und -abbrüchen, Abhängigkeiten von PEG und Tracheostoma, die Durchführung von Salvage-Operationen und Laryngektomien sowie das Auftreten von Rezidiven herausarbeiten. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie werden mit Ergebnissen von randomisierten Studien verglichen und bewertet. Die Arbeit möchte mit ihren Ergebnissen dazu beitragen, die zukünftige Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren zu verbessern und einen Grundstein für die Planung von weiteren prospektiven klinischen Studien zu legen. Dabei soll neben der Wirksamkeit auch ein Augenmerk auf die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie gelegt werden, da diese besonders für die Lebensqualität der Krebspatienten von großer Bedeutung sind.

2 Einleitung

2.1 Definition von Kopf-/Hals-Tumoren

Als Kopf-/Hals-Tumoren werden im Allgemeinen bösartige Neubildungen der anatomisch und weitgehend auch funktionell zusammenhängenden Regionen von Mund, Rachen, Nase und Kehlkopf bezeichnet. Tumoren der Speiseröhre und Schilddrüse werden meist nicht dazugezählt, da sie anderen Organsystemen angehören. Tabelle 1 schlüsselt die Kopf-/Hals-Tumoren anhand der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD), die von der Weltgesundheitsorganisation herausgegeben wird, näher auf (1)(2). Die Therapieform der vorliegenden Arbeit zielt nicht auf die Behandlung von Tumoren der Speicheldrüse, der Nase und des Mittelohrs ab, sodass diese nicht berücksichtigt werden.

ICD-Code	Beschreibung
C00-C14	Bösartige Neubildung der Lippe (C00), des Zungengrundes (C01), sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge (C02), des Zahnfleisches (C03), des Mundbodens (C04), des Gaumens (C05), sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes (C06), der Parotis (C07), sonstiger nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen (C08), der Tonsille (C09), des Oropharynx (C10), des Nasopharynx (C11), des Recessus piriformis (C12), des Hypopharynx (C13), sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, Mundhöhle und des Pharynx (C14)
C30-C32	Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30), der Nasennebenhöhlen (C31), des Larynx (C32)

Tabelle 1: ICD-Codes und Beschreibung der Kopf-/Hals-Tumoren nach ICD-10 (1)(2)

2.2 Epidemiologie von Kopf-/Hals-Tumoren

Weltweit belegten im Jahr 2012 Mundhöhlen- und Rachentumoren den siebthäufigsten Platz (schätzungsweise 529 000 neue Fälle) unter den bösartigen Neubildungen und den neunt-häufigsten Platz (292 000 Todesfälle) unter den tumorbedingten Todesfällen. Papua-Neuguinea, Bangladesch, Ungarn und Sri Lanka zeigten dabei die höchsten Inzidenzraten. Kehlkopfkrebs war weltweit bei den bösartigen Tumoren auf Platz 14 unter den Männern, unter den Frauen trat er hingegen relativ selten auf. Von schätzungsweise 157 000 weltweit neu aufgetretenen Kehlkopfkrebs-Fällen im Jahr 2012 waren weniger als 19 000 Frauen. Die höchste Inzidenzrate bei den Männern wiesen Osteuropa und einige karibische Staaten auf. Es verstarben schätzungsweise weltweit 83 000 Menschen im Jahr 2012 an Kehlkopfkrebs (3).

In Deutschland lagen im Jahr 2013 unter der Inzidenz aller bösartiger Neubildungen die Tumoren der Mundhöhle und Lippe auf dem 15., des Pharynx (außer Nasopharynx) auf dem 19., des Kehlkopfs auf dem 23. und des Nasopharynx auf dem 27. Platz (4). Im Vergleich zur gesamten Europäischen Union (EU) lag die Inzidenz für Kopf-/Hals-Tumoren in Deutschland im Jahr 2013 vor allem für die Männer etwas höher. Bei der Sterblichkeit befand sich Deutschland im mittleren Bereich, wobei die Entwicklung in den letzten 10 Jahren einen etwas ungünstigeren Verlauf als in der EU insgesamt zeigte (1).

Bei den meisten Kopf-/Hals-Tumoren handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (3). Die größten Risikofaktoren für die Entstehung von bösartigen Tumoren der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx stellen Tabak- und Alkoholkonsum dar (5). Ein stark multiplizierender Effekt entsteht bei Alkohol- und gleichzeitigem Tabakkonsum. Der Genuss von Kautabak, Betelnüssen, Kathstrauch, Marihuana und Mate-Tee sowie schlechte Mundhygiene werden ein Zusammenhang mit der Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen zugeschrieben (3). Oropharynxkarzinome sind unabhängig vom Tabak- und Alkoholkonsum stark mit einer oralen Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) assoziiert (6). HPV wird dabei als wesentlicher Grund für die im globalen Trend steigende Inzidenz von Oropharynxkarzinomen angesehen. Das Sexualverhalten gilt als wichtiger Risikofaktor für eine HPV-Infektion (7). Die biologisch aktive HPV-Prävalenz in Oropharynxkarzinomen schwankt von 28 % in Europa zu 46 % in Asien und 47 % in Nordamerika, wobei jüngste Studien sogar von Raten von 65 - 70 % sprechen. HPV-Typ 16 ist dabei nahezu nur für Oropharynxkarzinome verantwortlich, während HPV-Typ 18 auch zur Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen beitragen kann. Neben einer genetischen Prädisposition, zahlreichen Umwelteinflüssen und einer Malaria-Infektion spielt eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus eine große Rolle bei der Entstehung von Nasopharynxkarzinomen (3).

2.3 Therapieoptionen von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren

Die meisten Kopf-/Hals-Tumoren werden bereits in einem lokal fortgeschrittenen Tumorstadium III und IV (Tabelle 3: Stadiengruppierung der Kopf-/ Hals-Tumoren nach der 7. Auflage der UICC (78)) diagnostiziert (8). Im Gegensatz zu einem frühen Tumorstadium, das meist mit einer primär chirurgischen oder strahlentherapeutischen Behandlungsmethode gehandhabt werden kann, ist zur kurativen Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren ein multidisziplinärer Therapieansatz aus Chirurgie, Radioonkologie und medizinischer Onkologie notwendig (9)(10).

Die Behandlungsstrategien haben sich in den letzten 30 Jahren stark gewandelt. Insbesondere die Behandlung von Larynx-, Hypopharynx- und Oropharynx-tumoren fokussiert sich

heute auf chirurgische und nichtchirurgische Behandlungen, die das Ziel haben, nicht nur das anatomische Organ an sich, sondern auch seine Funktion zu erhalten (11). Die Organfunktion spielt nämlich eine wichtige Rolle in der Lebensqualität der Patienten (12). Es lassen sich folgende Ansprüche an eine optimale Therapie zusammenfassen (9):

- Komplette Entfernung des Tumors unter Minimierung der Morbiditäten
- Erhalt oder Wiederherstellung der Organfunktion
- Aufrechterhaltung / Verbesserung der Lebensqualität der Patienten

Standardoptionen zur kurativen Erstbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen im Stadium III oder IV sind entweder eine operative Therapie mit einer postoperativen, adjuvanten Nachbehandlung oder eine primäre Radiochemotherapie (10). Die Wahl, ob eine chirurgische oder nichtchirurgische Therapiemethode eingeschlagen wird, ist eng mit der Frage nach der Resektabilität verknüpft (13). Nach der Guideline des National Comprehensive Cancer Networks gilt ein Tumor als irresektabel, wenn ein erfahrener Chirurg aufgrund der anatomischen Lage die Gesamttumormasse nicht entfernen oder eine sichere lokale Kontrolle nach der Operation (und einer adjuvanten Therapiemethode) nicht erreichen kann. Typischerweise liegt bei irresektablen Tumoren eine Invasion der Halswirbel, des Plexus brachialis, der tiefen Halsmuskulatur oder eine Ummauerung der Arteria carotis vor (5).

2.3.1 Chirurgische Primärtherapie

In der Vergangenheit war die Chirurgie gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie die Standardbehandlung bei resektablen lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren. Allerdings konnten bei dieser Behandlungsmethode eine hohe Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen sowie eine geringe 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 40 % verzeichnet werden. Die 2 wegweisenden Studien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9501) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 22931) aus dem Jahr 2004 untersuchten deshalb die Rolle der Chemotherapie im Rahmen der postoperativen adjuvanten Nachbehandlung (14). Nach der chirurgischen Tumorentfernung wurden die Patienten in beiden Studien jeweils in einen Arm mit einer adjuvanten Radiotherapie oder mit einer adjuvanten konkomitanten Radiochemotherapie randomisiert. Im Rahmen der Bestrahlung erhielten die Patienten in RTOG 9501 eine Gesamtdosis von 60 bis 66 Gy über 6 bis 6,6 Wochen und in EORTC 22931 66 Gy über 6 ½ Wochen. Dasselbe Bestrahlungsprotokoll verwendeten beide Studien jeweils auch für den Radiochemotherapie-Arm und ergänzten es durch eine Cisplatin-Gabe von 100 mg/m² an den Tagen 1, 22, 43. Die Behandlung mit einer adjuvanten Radiochemotherapie war in beiden Studien deutlich effektiver als mit einer alleini-

gen adjuvanten Radiotherapie, erhöhte aber auch das Auftreten von schweren Toxizitäten (15)(16). Die Langzeitergebnisse der RTOG 9501-Studie ergaben, dass zwischen beiden randomisierten Armen nach einem medianen Follow-up von 9,4 Jahren keine signifikanten Unterschiede im Outcome vorlagen. Es zeigte sich jedoch in einer Subanalyse, dass Patienten mit einer mikroskopischen Tumorinvasion in den Resektionsrand oder einem extrakapsulärem Tumorwachstum ein verbessertes Outcome mit einer adjuvanten Radiochemotherapie erreichten (17). Lediglich sorgfältig ausgewählte Patienten sollen folglich eine adjuvante konkomitante Radiochemotherapie erhalten (14).

Während der historische Goldstandard bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen die totale Laryngektomie war, besteht heute das Bestreben nach einer organerhaltenden Chirurgie. So halten heutzutage außer konventionellen chirurgischen Methoden auch die transorale Laserchirurgie und die transorale Roboterchirurgie Einzug, konnten sich jedoch bei der chirurgischen Entfernung von lokal fortgeschritten Kopf-/Hals-Tumoren noch nicht bewähren (12).

2.3.2 Nichtchirurgische Primärtherapie

Neben irresektablen lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren und Patientenfällen, die aufgrund ihres Allgemeinzustands nicht operabel sind, führt der Wunsch nach Organerhalt zur Wahl einer nichtchirurgischen Primärtherapie (18). Diese ist vor allem auch bei Patienten zu erwägen, deren Organfunktion postoperativ nicht erhalten werden kann oder bei denen ein radikales chirurgisches Vorgehen erforderlich wäre (10).

Primär konkomitante Radiochemotherapie:

Die primär konkomitante Radiochemotherapie stellt derzeit die Behandlung mit der besten Datenlage dar (18). Pignon et al. publizierten im Jahr 2000 in der Metaanalyse der MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer) collaborative group, dass die Zugabe einer konkomitanten Chemotherapie zu einer lokoregionären Behandlung in einem Überlebensvorteil von 4 % sowohl nach 2 als auch nach 5 Jahren resultierte (19). Goldstandard der konkomitanten Radiochemotherapie ist analog der RTOG 91-11-Studie die normofraktionierte Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 70 Gy (35 Fraktionen von je 2 Gy über 7 Wochen), die mit einer intravenösen Cisplatin-Applizierung von 100 mg/m² an den Tagen 1, 22 und 43 ergänzt wird (20). Die RTOG 91-11-Studie bezog sich jedoch nur auf den Organerhalt von Larynxkarzinomen. Die Intergroup Phase-III-Studie konnte die Effektivität dieses Behandlungsschemas ebenfalls für den Einsatz bei irresektablen Kopf-/Hals-Tumoren bestätigen (21). In beiden Studien war allerdings jeweils auch die Rate hochgradiger Toxizitäten im konkomitanten Radiochemotherapie-Arm (RTOG 91-11: 82 %, Intergroup: 89 %) höher als im Vergleichsarm mit alleiniger Radiotherapie (RTOG 91-11: 61 %, Intergroup: 61 %).

Intergroup: 52 %) (20)(21). Ein Update der Metaanalyse der MACH-NC collaborative group zeigte außerdem, dass die konkomitante Radiochemotherapie mit einer platinhaltigen Monochemotherapie signifikant effektiver ($p = 0,006$) gegenüber anderen Monochemotherapie-Regimes in der Behandlung von nicht-metastasierenden Kopf-/Hals-Tumoren ist. Im Vergleich zwischen allen Monochemotherapie-Regimes und Polychemotherapie-Regimes waren keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,19$) im Überleben herauszustellen (22). Langzeitergebnisse von RTOG 91-11 bestärkten das signifikant verbesserte Laryngektomie-freie Überleben ($p = 0,03$, Reduktion des Risikos einer Laryngektomie um 54 %) und eine günstigere lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,0015$, Reduktion des Risikos eines lokoregionären Versagens um 41 %) mit der konkomitanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Bestrahlung. Allerdings werden neue Strategien gefordert, die Organerhalt und Funktion mit weniger Morbiditäten erreichen können (23). Diese Untersuchungen sind momentan Gegenstand von zahlreichen Phase-II/III-Studien. Die RTOG 0129 Phase-III-Studie konnte bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen mit einer akzelerierten fraktionierten Radiochemotherapie bis 72 Gy in 42 Fraktionen über 6 Wochen und einer zweimaligen Cisplatin-Applizierung von 100 mg/m^2 an den Tagen 1 und 22 ein vergleichbares 3-Jahres-Gesamtüberleben wie der Goldstandard erzielen. Analysen der Lebensqualität und des Performance Status ergaben ähnliche Ergebnisse für beide Arme, ebenso war jedoch auch das Auftreten von Toxizitäten ähnlich (24)(25). Bei einer akzelerierten Bestrahlung wird die Gesamtbehandlungszeit von 7 auf 5 bis 6 Wochen verkürzt, was eine Repopulation der Tumorzellen zwischen den Behandlungsterminen reduzieren und so zu einer verbesserten lokoregionären Kontrolle führen soll. Bei einer Fraktionierung wird die Verabreichung der Gesamtdosis auf viele kleinere Einzeldosen verteilt. Dies soll das Risiko für späte Toxizitäten verringern, während die Gesamtdosis sogar erhöht werden kann (26).

Gezielte Krebstherapie (engl. targeted therapy):

Die molekularbasierte gezielte Krebstherapie nutzt als Angriffsziel abweichende Signalwege, die in Tumorzellen im Gegensatz zu physiologischen Zellen überexprimiert oder auf andere Weise funktionell abnormal sind. So soll der Schaden an gesunden Zellen minimiert und Tumorzellen intensiv angegriffen werden (27). Neuere Ansätze, die eine Alternative zur konkomitanten Radiochemotherapie darstellen, sind eine Kombination aus Bestrahlung und Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper gegen eine extrazelluläre Domäne des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR = epidermal growth factor receptor), der in Plattenepithelkarzinomen von Kopf und Hals weitgehend überexprimiert ist (10)(28). In präklinischen und klinischen Analysen war diese Überexprimierung mit der Karziogenese, der Tumorprogression und einem verringertem Überleben assoziiert (27). Bonner et al. führten die wegweisende randomisierte Phase-III-Studie durch, in der sie bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren eine alleinige Radiotherapie mit einer Radiotherapie, die zusätz-

lich durch Cetuximab ergänzt wurde, verglichen. Die Patienten erhielten eine Initialdosis von 400 mg/m² Cetuximab, daraufhin folgte eine wöchentliche Gabe von 250 mg/m² für die gesamte Dauer der Bestrahlung. Die Behandlung mit dem Antikörper verbesserte die lokoregionäre Kontrolle (mediane Dauer der lokoregionären Kontrolle: 24,4 Monate mit kombinierter Therapie vs. 14,9 Monate mit Radiotherapie, $p = 0,005$) und reduzierte die Mortalität (medianes Gesamtüberleben: 49,0 Monate mit kombinierter Therapie vs. 29,3 Monate mit Radiotherapie, $p = 0,03$), ohne die durch die Bestrahlung üblich hervorgerufenen Toxizitäten zu erhöhen (29). Langzeitergebnisse konnten diese Therapieform mit einem signifikant besserem Gesamtüberleben ($p = 0,018$) gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bestätigen (30).

Geklärt ist bislang nicht, ob diese Radioimmuntherapie mit Cetuximab einer konkomitanten Radiochemotherapie mit Cisplatin überlegen ist (14). In der Metaanalyse von Petrelly et al., die 3 prospektive und 12 retrospektive Studien mit insgesamt 1808 Patienten auf diese Fragestellung hin untersuchte, schnitt die cisplatinbasierte Radiochemotherapie in Hinsicht auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben besser ab (31). Eine Subanalyse der Patientengruppe, die die Therapie mit Cetuximab in der Phase-III-Studie von Bonner et al. erhielt, zeigte ein verbessertes Überleben für diejenigen Patienten, die während der Behandlung einen Hautausschlag mindestens 2. Schweregrades ausprägten. Auch Patienten mit Oropharynxkarzinomen schienen besonders von der EGFR-gezielten Therapie zu profitieren (30). Prätherapeutische Selektionskriterien für ein gutes Ansprechen auf Cetuximab sind bisher aber noch unbekannt (14). Cetuximab ist zurzeit der klinisch erprobteste Wirkstoff aus der gezielten Krebstherapie bei Kopf-/Hals-Tumoren. An anderen neuartigen Arzneistoffen und Therapieansätzen wird derzeit intensiv geforscht. Neben monoklonaren Antikörpern sind vor allem Tyrosinkinase-Inhibitoren aus der Gruppe der „small molecules“, die die Signalübertragung zum Zellkern blockieren und somit die Zellproliferation inhibieren, von großem Interesse (28).

Sequenzielle Radiochemotherapie:

Alternativ zur primär konkomitanten Radiochemotherapie ist ein sequenzielles Vorgehen möglich. Hierbei wird eine Induktionschemotherapie der alleinigen Radiotherapie oder Radiochemotherapie vorangestellt (18). Nach Busch et al. stehen folgende Erwägungen hinter dem Konzept einer Induktionschemotherapie (8):

- Erreichen einer höheren Konzentration der Chemotherapeutika in einem optimal vaskularisierten Gewebe, das weder durch eine vorherige Operation noch durch eine Bestrahlung vorgeschädigt ist
- Reduzierung von Fernmetastasen durch eine hocheffektive Polychemotherapie

- Beurteilung des Tumoransprechens und Ausrichtung der anschließenden Therapie nach dem Ansprechen: Organerhaltung bei gutem Ansprechen, Salvage-Operation („Rettungschirurgie“) bei fehlendem Ansprechen; wobei eine Salvage-Operation in unbestrahltem Gewebe das hohe Risiko von Fisteln und Wundheilungskomplikationen vermeidet
- Verbesserte Funktion durch eine Tumorschrumpfung und mukosale Heilung vor der Radiotherapie; reduziertes Tumolvolumen für die anschließende Radiotherapie
- Potentieller Prädiktor für die Radiosensitivität
- Reduzierung der erhöhten Radiotoxizität, die bei der konkomitanten Radiochemotherapie beobachtet wird
- Ausnutzung eines anderen tumorbiologischen Angriffspunkts als die Radiotherapie

2.4 Induktionschemotherapie

2.4.1 Historische Entwicklung

Bereits in den späten 1970er Jahre untersuchten viele kleine und unkontrollierte Studien den Nutzen einer Induktionschemotherapie und veröffentlichten vielversprechende Ergebnisse (32). Studien in Mitte der 1980er Jahre lieferten Evidenz, sodass eine Induktionschemotherapie mit Platinsalzen und 5-Fluorouracil gefolgt von einer Radiotherapie zu einer akzeptierten Standardbehandlung für irresektable Kopf-/Hals-Tumoren und organerhaltende Behandlungsmethoden des Kehlkopfs wurde (33). Ensely et al. zeigten 1984, dass das Ansprechen von fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren auf eine cisplatinhaltige Induktionschemotherapie mit der Strahlenempfindlichkeit in der anschließenden Radiotherapie korreliert (34). Eine prospektive multizentrische Studie der RTOG bestätigte im Jahr 1987 die Effektivität und Durchführbarkeit einer Induktionschemotherapie mit 3 Zyklen Cisplatin (100 mg/m^2 , Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m^2 pro Tag, Tag 1-5) bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren (35).

Großen Einfluss auf die Behandlung von fortgeschrittenen Larynxkarzinomen übten die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten Studie der Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG) aus dem Jahr 1991 aus. Diese Studie verglich eine neoadjuvante Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Fluorouracil (PF) sowie anschließender Radiotherapie mit einer konventionellen Laryngektomie und postoperativer Bestrahlung. Es zeigte sich, dass bei einem hohen Prozentanteil (64 %) der Patienten mit Induktionschemotherapie und anschließender Bestrahlung der Kehlkopf ohne Beeinträchtigung des Gesamtüberlebens erhalten werden konnte (36).

Die EORTC stellte in einer randomisierten Phase-III-Studie, die sie im Jahr 1996 veröffentlichte, die larynxerhaltende Behandlungsmethode einer konventionellen chirurgischen Behandlung bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen gegenüber. Patienten, die auf die PF-Induktionstherapie mit einer kompletten Remission ansprachen, erhielten eine nachfolgende Bestrahlung. Patienten, die nicht ansprachen, wurden einer chirurgischen Entfernung unterzogen. Die konventionelle Behandlungsmethode bestand aus einer totalen Laryngektomie mit partieller Pharyngektomie, einer radikalen Neck-Dissection sowie einer postoperativen Bestrahlung. Auch für Hypopharynxkarzinome erschien der Erhalt des Kehlkopfs, ohne dabei das Überleben zu gefährden, möglich (37). Die 10-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 13,8 % im Arm mit konventioneller chirurgischer Behandlung und 13,1 % im Arm mit Induktionstherapie. Die larynxerhaltende Behandlungsstrategie beeinträchtigte weder die Krankheitskontrolle noch das Überleben (welches gering verlief) und erlaubte, dass mehr als die Hälfte der Überlebenden ihren Kehlkopf behielten (38).

In einer randomisierten französischen Studie der Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC) aus dem Jahr 1998, die für Larynxkarzinome ein vergleichbares Studienprotokoll wie die bereits erwähnten Studien der VALCSG und der EORTC verfolgte, stellte sich für Patienten, die eine Induktionstherapie erhielten, ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben ($p = 0,006$) sowie Disease-free Survival (DFS) ($p = 0,02$) heraus. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 84 % bei Patienten ohne Induktionstherapie und 69 % bei Patienten mit Induktionstherapie. Jedoch unterschied sich in dieser Studie die Patientenpopulation: Alle Patienten dieser Studie hatten eine Stimmbandfixation, während in der Studie der VALCSG dies bei weniger als 60 % der Patienten der Fall war (39).

In einer italienischen randomisierten Phase-III-Studie (Paccagnella et al. 1994), die fortgeschrittene Kopf-/Hals-Tumoren einschloss, beobachteten Zorat et al., dass vor allem inoperable Patienten von einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer anschließenden lokoregionären Behandlung in der Langzeitbeobachtung profitierten (40). In dieser Studie deuteten die Ergebnisse auch auf eine Reduzierung von Fernmetastasen durch eine neoadjuvante Chemotherapie mit PF (41).

In der RTOG 91-11 Larynxerhaltungsstudie (2003), die als Grundlage für den Behandlungsstandard der konkomitanten Radiochemotherapie dient, war neben dem Arm der alleinigen Radiotherapie und dem Arm der konkomitanten cisplatinbasierten Radiochemotherapie noch ein 3. Arm mit einer PF-Induktionstherapie vertreten. Der Induktionstherapie wurde in dieser Studie eine nachfolgende Radiotherapie angeschlossen (20). Langzeitergebnisse ergaben ein ähnliches Laryngektomie-freies Überleben für den Arm mit der Induktionstherapie und der konkomitanten Radiochemotherapie (Laryngektomie-freies Über-

leben nach 10 Jahren: 28,9 % mit Induktionschemotherapie vs. 23,5 % mit konkomitanter Radiochemotherapie, $p = 0,68$). Die alleinige Radiotherapie schnitt dabei signifikant schlechter ab. Es war ein nicht-signifikanter Trend hinsichtlich eines besseren Gesamtüberlebens im Arm mit der Induktionschemotherapie im Vergleich zur konkomitanten Radiochemotherapie erkennbar (Gesamtüberleben nach 10 Jahren: 38,8 % mit Induktionschemotherapie vs. 27,5 % mit konkomitanter Radiochemotherapie, $p = 0,08$). Bei der lokoregionären Kontrolle ($p = 0,0037$, Reduktion des Risikos eines lokoregionären Versagens um 34 %) sowie dem Larynxerhalt ($p = 0,005$, Reduktion des Risikos einer Laryngektomie um 42 %) war jedoch die konkomitante Radiochemotherapie im Vergleich zur Induktionschemotherapie überlegen (23).

Insgesamt konnte jedoch das Behandlungskonzept der Induktionschemotherapie, das auf Cisplatin und 5-Fluorouracil (PF) basierte, aufgrund der fehlenden Steigerung in der Gesamtüberlebenszeit noch nicht überzeugen, sodass weiterführende Studien notwendig wurden (42). Mit Einführung der Taxane Docetaxel und Paclitaxel wurde auch begonnen, diese in die Regimes der Induktionschemotherapie zu integrieren (43). 3 publizierte randomisierte Phase-III-Studien bestätigten in den Jahren 2007 (44)(45) und 2009 (46), dass die Zugabe von Docetaxel (T) die Wirksamkeit von Cisplatin und Fluorouracil (TPF) erhöht (43).

In der amerikanischen TAX 324-Studie verglichen Posner et al. eine PF-Induktionschemotherapie mit einer TPF-Induktionschemotherapie bei Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren der Stadien III oder IV. Das Therapieprotokoll im PF-Arm sah 3 Zyklen (alle 3 Wochen) mit Cisplatin (100 mg/m^2 , Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m^2 pro Tag, Tag 1-5) und im TPF-Arm ebenfalls 3 Zyklen mit Docetaxel (75 mg/m^2 , Tag 1), Cisplatin (100 mg/m^2 , Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m^2 pro Tag, Tag 1-4) vor. Im Anschluss folgte jeweils eine konkomitante Radiochemotherapie mit einer wöchentlichen Verabreichung von Carboplatin AUC 1,5 parallel zur Bestrahlung. Alle Patienten mit einer initialen N2 bzw. N3 Erkrankung oder einem Residualtumor wurden nach der Radiochemotherapie einer Operation unterzogen. Das Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben: 71 Monate im TPF-Arm vs. 30 Monate im PF-Arm, $p = 0,006$) sowie die lokoregionäre Kontrolle (Rate des lokoregionären Versagens: 30 % im TPF-Arm vs. 38 % im PF-Arm, $p = 0,04$) waren im TPF-Arm signifikant besser. Die Inzidenz der Fernmetastasierung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Armen. Im TPF-Arm traten höhere Raten an Neutropenie und febriler Neutropenie auf, jedoch kam es im PF-Arm häufiger zu Therapieverzögerungen aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen (44).

Die dementsprechende europäische TAX 323-Studie, die im Gegensatz zur TAX 324-Studie nur irresektable lokal fortgeschrittene Kopf-/Hals-Tumoren einschloss, verfolgte ein leicht

verändertes Therapieregime. Dem PF-Arm wurden 4 Zyklen Cisplatin (100 mg/m², Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m² pro Tag, Tag 1-5) und dem TPF-Arm 4 Zyklen Docetaxel (75 mg/m², Tag 1), Cisplatin (75 mg/m², Tag 1) und 5-Fluorouracil (750 mg/m² pro Tag, Tag 1-5) verabreicht. Alle Patienten im TPF-Arm erhielten eine prophylaktische Antibiose. Im Anschluss erhielten alle Patienten, die unter Induktionschemotherapie keine Progression entwickelten, eine Radiotherapie. Die Zugabe von Docetaxel erhöhte sowohl das progressionsfreie Überleben (medianes progressionsfreies Überleben: 11,0 Monate im TPF-Arm vs. 8,2 Monate im PF-Arm, $p = 0,007$) als auch das Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben: 18,8 Monate im TPF-Arm vs. 14,5 Monate im PF-Arm, $p = 0,02$) signifikant. Die Todesrate aufgrund von Toxizitäten betrug 2,3 % im TPF-Arm und 5,5 % im PF-Arm (45).

Eine französische Phase-III-Studie der Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) konnte die Überlegenheit des TPF-Regimes ebenfalls bei Patienten mit operablen fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen im Sinne des Organerhalts bestätigen. Das Therapieprotokoll ähnelte dem Protokoll der TAX 323-Studie, jedoch wurden hier nur 3 statt 4 Zyklen durchgeführt. Patienten, die auf die Induktionschemotherapie ansprachen, erhielten anschließend eine Bestrahlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie. Die übrigen Patienten wurden zuvor einer totalen Laryngektomie unterzogen. Sowohl die 3-Jahres-Larynxerhaltungsrate (70,3 % im TPF-Arm vs. 57,5 % im PF-Arm, $p = 0,03$) als auch das Gesamtansprechen (80,0 % im TPF-Arm vs. 59,2 % im PF-Arm, $p = 0,002$) waren im TPF-Arm signifikant höher (46). Jedoch waren im Gesamtüberleben, im Disease-free Survival (DFS) und in der Rate der lokoregionären Kontrolle keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen ersichtlich (47).

Obwohl die Protokolle und Dosierungen der einzelnen Studien unterschiedlich waren, wurde TPF zum Standard der Induktionschemotherapie (8). Dabei ist es üblich, alle 3 Wochen einen Zyklus zu verabreichen (44)(45)(46). Die Zugabe von Taxanen zur PF-Induktionschemotherapie ist ferner mit einer besseren Compliance, einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem reduzierten Auftreten von Toxizitäten assoziiert (48). Mehr Patienten fahren nach der Induktionschemotherapie mit einer Anschlusstherapie die Behandlung fort, was vermutlich die höheren Ansprechraten widerspiegelt (49).

Weiterführende Untersuchungen zur Entwicklung neuartiger Therapieregimes der Induktionschemotherapie, die unter anderem die Integration anderer Zytostatika, monoklonaler Antikörper oder „small molecules“ umfassen, sind derzeit Gegenstand der Forschung (50).

2.4.2 Tumorbiologische Angriffspunkte und Toxizitäten von TPF, Therapievoraussetzungen

Nachfolgend werden die tumorbiologischen Angriffspunkte der einzelnen Zytostatika von der Dreierkombination TPF dargestellt. Auch normale Körperzellen werden dabei durch Zytostatika geschädigt. Insbesondere betroffen sind normale Zellen und Gewebe mit hohen Proliferationsraten wie das Knochenmark, das Epithel des Gastrointestinaltrakts und die Haarfollikel. Unterschieden werden können dabei Sofortreaktionen, verzögert einsetzende Nebenwirkungen, bleibende chronische Toxizitäten und indirekte Wirkungen (51).

Taxane: Paclitaxel, eine in der pazifischen Eibe vorkommende Substanz, greift in den Zellzyklus der G₂-M-Phase ein und verursacht durch Bindung an β -Tubulin den Zelltod (42). Die Hauptnebenwirkung von dem semisynthetischen Docetaxel ist die Neutropenie, welche selten durch Fieber erschwert wird. Weitere Nebenwirkungen sind Alopezie, Fatigue, Anorexie, Stomatitis, Diarrhoe, periphere Neuropathie, Flüssigkeitsansammlungen, hepatische Dysfunktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (52)(53).

Cisplatin: Bei Cisplatin und dem Analogon Carboplatin handelt es sich um Platinkomplexe. In der intakten DNA bindet Cisplatin bevorzugt an die N₇-Position von Guanin und Adenin und bildet so Inter- sowie Intrastrang-Quervernetzungen der DNA, welche die Replikation hemmen. Cisplatin werden weitere zytotoxische Wirkungen wie die Hemmung der Calciumkanal- und Mitochondrienfunktion, der Natrium-Kalium-Pumpe und des Transports von essentiellen Aminosäuren zugeschrieben. Neben gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen) und hämatologischen Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie) hat Cisplatin nephro- und neurotoxische Eigenschaften. Okuläre Nebenwirkungen und allergische Reaktionen sind möglich (53). Unter einer Therapie mit Carboplatin treten nephro- oder neurotoxische Nebenwirkungen selten auf (54).

5-Fluorouracil: Der zytotoxische Mechanismus des Pyrimidinanalogon 5-Fluorouracil beruht auf dem fälschlichen Einbau von Fluornukleotiden in die RNA und DNA und der Hemmung der Thymidilat-Synthase, ein für die Nukleotid-Biosynthese notwendiges Enzym (55). Gastrointestinale, hämatologische oder kutane Nebenwirkungen sind gewöhnlich, seltener wird von neurologischen, kardialen, allergischen oder okulären Beschwerden berichtet (53). Bei 10 bis 25 % der Patienten treten jedoch schwere Toxizitäten, die teils auch tödlich verlaufen können, auf. Ein Defekt des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, welches für den Abbau von 5-Fluorouracil in der Leber zuständig ist, wird mit dem Auftreten von lebensbedrohlichen Toxizitäten in Verbindung gebracht (56)(57).

Als häufige Komplikation während einer TPF-Induktionstherapie wird von einer Neutropenie 3. oder 4. Schweregrades, die teils auch mit Fieber oder lebensbedrohlichen Infektionen verbunden ist, berichtet. Eine schwere Anämie oder Thrombozytopenie kommt unter den hämatologischen Nebenwirkungen seltener vor. Weitere bekannte Nebenwirkungen sind Alopezie, Stomatitis (Mukositis), Übelkeit, Ösophagitis, Schluckstörungen bzw. Schluckbeschwerden, Neurotoxizitäten, Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe, Infektionen und Lethargie (44)(45). Es liegen Berichte über toxisitätsbedingte Therapieabbrüche und Todesfälle unter Induktionstherapie sowie beeinträchtigte Durchführbarkeit der nachfolgenden Anschlussstherapie vor (58)(59)(60). Die Datenlage über Langzeitfolgen ist unzureichend.

Im Durchschnitt können 20 bis 30 % der Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren die vorgesehene Radiochemo- oder Radioimmuntherapie nicht planmäßig abschließen (61). Deswegen ist eine Supportivtherapie mit unterstützenden Maßnahmen wie Infektionsprophylaxe, Behandlung von Infektionen, konventionelle und intensive Ernährungstherapie, Hautpflege und frühzeitige logopädische Rehabilitation bzw. Schlucktraining entscheidend (61). Neutropenie oder mit ihr zusammenhängende Komplikationen werden mit prophylaktischer Antibiose und/oder Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) gehandhabt (62). Glucocorticoide werden eingesetzt, um die mit Docetaxel zusammenhängende Überempfindlichkeitsreaktionen, hauttoxische Wirkungen und Flüssigkeitsansammlungen vorzubeugen (44).

Geeignete Patienten für eine TPF-basierte sequenzielle Therapieform sind Patienten mit einem guten bis exzellenten Performance Status, keiner Kontraindikation gegen Zytostatika und einem lokal fortgeschrittenen Oropharynx-, Hypopharynx- und Larynxkarzinom mit hoher Tumorlast (62). Ein gewissenhaftes Tumorstaging mit exakter onkologischer TNM-Klassifizierung (siehe Tabelle 3: Stadiengruppierung der Kopf-/ Hals-Tumoren nach der 7. Auflage der UICC (78)) wird erfordert. Eine Anamnese mit klinischer Untersuchung, Endoskopie, Histologie sowie geeignete Bildgebung werden vor Therapiebeginn vorausgesetzt (61).

2.4.3 Sequenzielle Radiochemotherapie vs. primär konkomitante Radiochemotherapie

Die Induktionstherapie gilt im Rahmen des Organerhalts bei resektablen, fortgeschrittenen Larynxkarzinomen als akzeptierte Alternative zur Laryngektomie oder zur primär konkomitanten Radiochemotherapie (23)(63). Eine Umfrage mittels eines webbasierten Fragebogens, der die Klinikstandards für organerhaltene Strategien in Zentren des deutschsprachigen Raums zwischen November 2013 und Juli 2014 abfragte, zeigte eine große Variabilität bei der Therapie. Die Mehrheit der Zentren bevorzugte eine platinbasierte Erst-

linientherapie in organerhaltenden Behandlungsprotokollen. 60 % der teilgenommenen Zentren boten ihren Patienten eine Induktionschemotherapie an (64).

Bei irresektablen Tumoren ist die Situation kontrovers (63). Die Induktionschemotherapie mit TPF wird oft mit hohen Akuttoxizitäten, beeinträchtigter Durchführbarkeit der anschließenden Radiochemotherapie und einer reduzierten Überlebensrate assoziiert (65)(60).

Tabelle 2 bietet einen Überblick über bedeutende Phase-II/III-Studien, die die primär konkomitante Radiochemotherapie mit einem sequenziellen Verfahren, in dem eine TPF-Induktionschemotherapie der Radiochemotherapie vorgeschaltet ist, vergleichen. Aufgrund fehlender statistischer Power oder Heterogenität in den Therapieprotokollen der vorliegenden Studien steht der Vorteil der Induktionschemotherapie weiter unter Diskussion (8).

Studie (Lokalisation)	Studienarme (N = Patientenanzahl)	Toxizitäten*	Endpunkt	Gesamt- überleben, (Median)
DeCIDE (66)(67) (Kopf-/Hals- Tumoren, Stadium IV)	<u>ICT</u> → <u>RCT</u> : 2 Zyklen TPF → RCT wie RCT-Arm, (N = 142) <u>RCT</u> : Docetaxel, 5-FU, Hydroxyurea mit 74-75 Gy, (N = 138)	47 % schwere Toxizitäten	3 Jahre	75 %, (N/A)
		28 % schwere Toxizitäten	3 Jahre	73 %, (N/A)
Ghi et al. (68) (Kopf-/Hals- Tumoren, Stadium III-IV)	<u>ICT</u> → <u>RCT</u> / <u>RIT</u> : 3 Zyklen TPF → RCT / RIT wie RCT / RIT-Arm, (N = 206) <u>RCT</u> / <u>RIT</u> : Cisplatin, 5-FU / Cetuximab mit 70 Gy, (N = 208)	4 % Grad 3-4 Neutropenie unter RCT / RIT	3 Jahre	57,5 %, (54,7 M.)
		1 % Grad 3-4 Neutropenie unter RCT / RIT	3 Jahre	46,5 %, (31,7 M.)
Paradigm (69) (Kopf-/Hals- Tumoren, Stadium III-IV)	<u>ICT</u> → <u>RCT</u> : 3 Zyklen TPF → RCT mit Docetaxel oder Carboplatin (N = 70) <u>RCT</u> : Cisplatin mit 72 Gy (N = 75)	52 schwere Toxizitäten	3 Jahre	73 %, (N/A)
		22 schwere Toxizitäten	3 Jahre	78 %, (N/A)
Takácsi-Nagy et al. (70) (Kopf-/Hals- Tumoren, Stadium III-IV)	<u>ICT</u> → <u>RCT</u> : 2 Zyklen TPF → RCT wie RCT-Arm (N = 30) <u>RCT</u> : Cisplatin mit 70 Gy (N = 33)	37 % Grad 3-4 Neutropenie	3 Jahre	43 %, (N/A)
		12 % Grad 3-4 Neutropenie	3 Jahre	55 %, (N/A)
TTCC (58)(71) (Kopf-/Hals- Tumoren, Stadium III-IV)	<u>ICT</u> → <u>RCT</u> : 3 Zyklen PF (N = 156) oder TPF (N = 155) → RCT wie RCT-Arm <u>RCT</u> : Cisplatin mit 70 Gy (N = 128)	83 % Grad 3-4 Toxizitäten	5 Jahre	PF: 37 %, (27,2 M.) TPF: 32 %, (27,0 M.)
		69 % Grad 3-4 Toxizitäten	5 Jahre	37 %, (27,6 M.)

Tabelle 2: Studienlage zum Vergleich sequenzielle Radiochemotherapie vs. primär konkomitante Radiochemotherapie

* Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl im jeweiligen Studienarm.

ICT = Induktionschemotherapie, RIT = Radioimmuntherapie, RCT = Radiochemotherapie, N/A = nicht verfügbar; Protokolle der Induktionschemotherapie:

DeCIDE: 2 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1-5

Ghi et al.: 3 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 80 mg/m² Tag 1, 5-FU 800 mg/m² Tag 1-4

Paradigm: 3 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 100 mg/m² Tag 1, 5-FU 1000 mg/m² Tag 1-4

Takácsi-Nagy et al.: 2 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1-4

TTCC: 3 Zyklen Cisplatin 100 mg/m² Tag 1, 5-FU 1000 mg/m² Tag 1-5 (PF) oder Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1-5 (TPF)

In DeCIDE trat eine Fernmetastasierung nach 3 Jahren bei Patienten, die eine Induktionschemotherapie erhielten, signifikant seltener auf (10 % im ICT-Arm vs. 19 % im RCT-Arm, $p = 0,025$). Dies konnte sich aber nicht in einem verbesserten 3-Jahres-Gesamtüberleben widerspiegeln ($p = 0,70$). Jedoch war DeCIDE unterpowered und erreichte nicht die geplante Stichprobengröße (280 statt 400 geplante Patienten) (67). Auch die Paradigm-Studie wurde vorzeitig geschlossen und hat daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft (69). Die TTCC (Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group) und die ungarische Phase-II-Studie von Takácsi-Nagy et al. konnten keinen Vorteil für eine Induktionschemotherapie ermitteln (58)(70).

Ghi et al. veröffentlichten im Jahr 2017 Ergebnisse der 1. Phase-II/III-Studie, die zeigen konnten, dass die Zugabe einer Induktionschemotherapie das Gesamtüberleben signifikant erhöhen kann ($p = 0,031$). Im Arm der Induktionschemotherapie waren ebenfalls die komplette Remission (42,5 % im ICT-Arm vs. 28 % im RCT/RIT-Arm, $p = 0,0028$), die lokoregionäre Kontrolle (Rate des lokoregionären Versagens: 41 % im ICT-Arm vs. 48 % im RCT/RIT-Arm, $p = 0,036$) und das progressionsfreie Überleben (medianes progressionsfreies Überleben: 30,5 Monate im ICT-Arm vs. 18,5 Monate im RCT/RIT-Arm, $p = 0,013$) signifikant besser. Die Zugabe einer Induktionschemotherapie beeinträchtigte nicht die Compliance für die Weiterbehandlung in der Anschlusstherapie. Die Studie konnte jedoch nicht klären, ob sich der Nutzen einer Induktionschemotherapie nur auf spezifische Patienten-Subgruppen beschränkt oder auf die ganze Population zutrifft (68).

2.5 Prognose

Das Überleben von Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren hat sich unter anderem aufgrund der Weiterentwicklung in den Therapieansätzen über die letzten Jahrzehnte verbessert. Während in den Jahren 1992 bis 1996 die 5-Jahres-Überlebensrate 54,7 % betrug, konnte sie 2002 bis 2006 bereits 65,9 % erreichen. Die größte Verbesserung war bei Patienten mit Tonsillen- und Zungenkrebs zu sehen. Dies mag an der steigenden Inzidenz von HPV-assoziierten Tumoren liegen (72). Der HPV-Status gilt als unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben von Patienten mit Oropharynxkarzinomen. HPV-positive Tumoren zeichnen sich durch ein besseres Therapieansprechen und einer günstigeren Prognose mit höherem Gesamt- und progressionsfreiem Überleben aus (24).

Als klinische Variablen, die mit einem schlechteren Gesamt-, rezidivfreiem und krankheitsspezifischem Überleben assoziiert sind, haben sich ein erhöhtes Patientenalter, ein lediger Familienstand, Kopf-/Hals-Tumorvorerkrankungen, ein fortgeschrittenes Tumorstadium, Komorbiditäten, ein niedriger Body-Mass-Index und ein negativer HPV-Status erwiesen (73). Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei der Erstvorstellung des Patienten ist der stärkste Prädiktor für ein erneutes Auftreten von Lymphknotenmetastasen und eventuellen Fernmetastasen. Sowohl die Präsenz von einem ipsilateralen oder kontralateralen positiven Lymphknoten als auch extrakapsuläres Tumorwachstum reduzieren die zu erwartende Überlebensdauer um ungefähr 50 % bei nahezu allen Kopf-/Hals-Tumoren (74). Bestimmte Genveränderungen können ebenfalls die Prognose beeinflussen. So treten Mutationen im p53-Gen, welches den Tumorsuppressor p53 codiert, häufig zusammen mit einer Deletion im kurzen Arm des Chromosoms 3 auf. Die Kombination dieser beiden Ereignisse ist mit einer verminderten Überlebenszeit verbunden (75). Nikotinabusus ist in univariaten Analysen durchweg mit einem schlechteren Outcome assoziiert (73). Auch das biologische Verhalten von HPV-positiven Tumoren kann durch Tabakkonsum verändert werden. So führt eine durch Tabakkonsum induzierte Karzinogenese ebenfalls zu einem schlechteren Therapieansprechen bei HPV-positiven Tumoren (24).

Langzeitüberlebende haben selbst 15 Jahre nach der Diagnose ein permanent erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu ihren Alters- und Geschlechtsgenossen. Mögliche Ursachen hierfür sind die Entwicklung von Zweittumoren und Rezidiven sowie Komorbiditäten (76). Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen bei Überlebenden von Kopf-/Hals-Tumoren sind deshalb von großer Bedeutung (77).

2.6 Fazit

Bei der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren gilt die sequentielle TPF-Induktionschemotherapie als kontrovers diskutierte Behandlungsform. Sie wird mit hohen Akuttoxizitäten, beeinträchtigter Durchführbarkeit der anschließenden Radiochemotherapie und einer reduzierten Überlebensrate assoziiert (65)(60). Die Vorteile einer TPF-Induktionschemotherapie sind umstritten. Die Datenlage über Langzeitfolgen ist ungenügend. Die Studienlage zum Vergleich dieser Therapieform mit dem Goldstandard der nichtchirurgischen Behandlung, einer primär konkomitanten Radiochemotherapie, ist bislang unzureichend.

Die vorliegende Arbeit führt aufgrund dieses Konfliktes eine retrospektive Analyse mit Schwerpunkt auf der Auswertung der Toxizitäten und Nebenwirkungen einer sequentiellen TPF-Induktionschemotherapie mit konsolidierender Radiochemotherapie in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren im UKE der Jahre 2008 bis 2015 durch.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden klinischen Studie wurde eine retrospektive Analyse von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), die im Zeitraum zwischen 2008 und 2015 mit einer TPF-Induktionschemotherapie behandelt wurden, vorgenommen. Da jeder Patientenfall über einen längeren Zeitraum, beginnend mit der Diagnosestellung bis zum jeweiligen Drop-out während der Therapie bzw. zum letzten Nachsorge-Termin, erfasst wurde, handelt es sich hierbei um eine retrospektive Längsschnittstudie.

3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien zusammen:

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Behandlungszeitraum am UKE zwischen 2008 und 2015
- Plattenepithelkarzinom von Mund, Rachen oder Kehlkopf
- Lokal fortgeschrittenes Erkrankungsstadium T2-T4 N0-N3 M0 (UICC Version 7)
- Kurative Behandlungsintention
- Induktionschemotherapie mit TPF als Primärtherapie

Ausschlusskriterien:

- Bösartige Zweittumorerkrankung
- Induktionschemotherapie mit TPF im Rahmen einer Rezidivbehandlung
- Stark abweichendes untypisches Behandlungskonzept (mehr als 4 Zyklen ICT oder Fortführung der Chemotherapie mit TPF anstelle einer Anschlusstherapie)

70 Patientenfälle entsprachen den Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen.

3.3 Potentielle Einflussgrößen

Als potentielle Einflussgrößen wurden die Therapieprotokolle der Induktionschemotherapie und medikamentösen Anschlusstherapie, Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und Anschlusstherapie sowie das Auftreten von lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie und Anschlusstherapie angesehen. Diese Größen wurden erfasst und statistisch analysiert.

3.4 Verwendete Klassifizierungssysteme

Die anatomische Ausbreitung aller Kopf-/Hals-Tumoren wurde anhand der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in Stadien eingeteilt. Dabei bezeichnet „T“ die Ausbreitung des Primärtumors, „N“ das Fehlen oder Vorhandensein und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen sowie „M“ das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (78). Die Stadiengruppierung nach der 7. Auflage der UICC ist in Tabelle 3 aufgeführt. Die UICC-Stadien III und IV bezeichnen fortgeschrittene Tumorerkrankungen.

Stadium	T	N	M
0	Tis (<i>*Tis</i>)	N0 (<i>*N0</i>)	M0 (<i>*M0</i>)
I	T1 (<i>*T1</i>)	N0 (<i>*N0</i>)	M0 (<i>*M0</i>)
II	(<i>*T1</i>) T2 (<i>*T2</i>)	(<i>*N1</i>) N0 (<i>*N0</i> , N1)	(<i>*M0</i>) M0 (<i>*M0</i>)
III	T1, T2 (<i>*T1</i> , T2) T3 (<i>*T3</i>)	N1 (<i>*N2</i>) N0, N1 (<i>*N0</i> , N1, N2)	M0 (<i>*M0</i>) M0 (<i>*M0</i>)
IVA	T1, T2, T3 (<i>*T4</i>) T4a	N2 (<i>*N0</i> , N1, N2) N0, N1, N2	M0 (<i>*M0</i>) M0
IVB	T4b Jedes T (<i>*Jedes T</i>)	Jedes N N3 (<i>*N3</i>)	M0 M0 (<i>*M0</i>)
IVC	Jedes T (<i>*Jedes T</i>)	Jedes N (<i>*Jedes N</i>)	M1 (<i>*M1</i>)

Tabelle 3: Stadiengruppierung der Kopf-/ Hals-Tumoren nach der 7. Auflage der UICC (78)
(Die mit (*) gekennzeichnete Gruppierung gilt für Karzinome des Nasopharynx.)

Jedes Staging wurde in dem vorliegenden Patientenkollektiv vor der Therapieentscheidung histopathologisch abgesichert. Da die 8. Auflage der UICC erst nach Ende des Behandlungs- und Erhebungszeitraums erschienen ist, konnte sie in dieser Studie noch keine Anwendung finden (79).

Mit dem Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (80). Die Definition des ECOG Performance Status verdeutlicht Tabelle 4.

Grad	ECOG Performance Status
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig und leichte körperliche Arbeit oder Arbeit im Sitzen, z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit, möglich.
2	Gehfähig und Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod.

Tabelle 4: ECOG Performance Status (80)

Das Therapieansprechen wurde am UKE mithilfe der Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) Version 1.1 (bzw. Version 1.0 vor 2009) beurteilt. Dafür erfolgten vor, während und nach der Therapie Vermessungen der Zielläsionen in der Bildgebung (meist Computertomographie oder Kernspintomographie). In Tabelle 5 sind die Kriterien des Ansprechens der Zielläsionen (Target Läsionen) nach RECIST 1.1 zusammengefasst.

Da in der Bildgebung jedoch häufig nicht sicher zwischen Tumorgewebe und gutartigen bzw. narbigen Raumforderungen differenziert werden konnte, wurde oft ein Ergebnis zusätzlich mithilfe einer Panendoskopie bioptisch abgesichert oder in Verlaufskontrollen beobachtet.

Ansprechen	Kriterien des Ansprechens bei Zielläsionen
Komplette Remission (CR = complete response)	Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (unabhängig davon, ob Target oder Non-Target) müssen eine Verringerung der kurzen Achse auf < 10 mm haben.
Partielle Remission (PR = partial response)	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 30 % verglichen mit dem Basiswert gesunken.
Stabile Erkrankung (SD = stable disease)	Weder eine ausreichende Schrumpfung für eine PR noch eine ausreichende Vergrößerung für eine PD.
Progression (PD = progressive disease)	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 20 % verglichen mit der niedrigsten erreichten Summe vergrößert oder es haben sich neue Läsionen gebildet.

Tabelle 5: Kriterien des Ansprechens bei Zielläsionen nach RECIST (Version 1.1) (81)

Die Klassifizierung der Toxizitäten erfolgte nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Für jede Toxizität ist in der CTCAE eine individuelle Definition von Schweregraden verfügbar, welche bei der Erfassung verwendet wurde. Tabelle 6 stellt die allgemeine Einteilung der Schweregrade der CTCAE dar, nach der sich die individuellen Definitionen der einzelnen Toxizitäten richten.

Schweregrad	Definition
1	Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht indiziert.
2	Moderat; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert; eingeschränkte altersgerechte tägliche Aktivitäten.
3	Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht sofort lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts indiziert; behindert; eingeschränkte Selbstversorgung.
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert.
5	Tod

Tabelle 6: Allgemeine Einteilung der Schweregrade nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (82)

3.6 Datenerfassung

Das UKE nutzt digitale Patientenakten mit Soarian Clinicals und Soarian Health Archive, aus denen die umfangreiche Datenerfassung erfolgte. Ergänzend wurde eine Abfrage im Klinischen Krebsregister des UKE durchgeführt. Es speichert medizinische Daten von Tumorpatienten, die in kooperierenden Kliniken des Hubertus Wald Tumorzentrums - Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH) behandelt werden.

Bei der Erhebung wurden alle Daten pseudonymisiert in einer Datenbank mit Codebuch in Microsoft Excel 2010 dokumentiert. Vor Beginn der Datenerfassung wurde dafür eine Blanko-Datentabelle mit allen zu erhebenden Variablen erstellt, die dann im Laufe der Erhebung, was vor allem neuauftretende Toxizitäten betraf, stetig ergänzt wurde. Aufgrund dieser mitwachsenden Tabelle wurde, um Lücken zu schließen, die Datenerfassung insgesamt zweimal durchgeführt. Tabelle 7 gibt einen Überblick, welche Daten erhoben wurden.

Kategorie	Details
<p><i>Allgemeine Patienteninformation</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studien-Nr. • Geschlecht • Geburtsdatum • Sterbedatum • Todesursache • Datum der letzten Information • Nikotinabusus • Alkoholabusus • Tumorerkrankungen • Anamnestisch bekannte Dauerdiagnosen vor Therapiebeginn • ECOG Performance Status vor Therapiebeginn • Bestehende Symptome vor Therapiebeginn • Erhalt sowie Datum der Anlage und Entfernung einer PEG und eines Tracheostomas
<p><i>Tumordiagnose</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosedatum • Tumorlokalisation • TNM-Klassifikation mit UICC-Stadium • Grading, HPV-Status • Therapieintention
<p><i>Induktionschemotherapie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Datum des gesamten Endes der Induktionschemotherapie <p><i>Folgende Informationen wurden für jeden Zyklus einzeln erhoben:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt des Zyklus

	<ul style="list-style-type: none"> • Datum des Zyklusbeginns • Chemotherapeutika, Dosen und Schemata der Verabreichung • Auftreten von Toxizitäten nach CTCAE • Auftreten, Gründe und Arten von Protokollabweichungen • Toxizitäten, die zu Abweichungen und Abbrüchen führten
<i>Anschluss therapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Erhalt und Form der Anschluss therapie • Datum des Beginns und Endes der med. Anschluss therapie • Chemotherapeutika, Dosen und Schemata der Verabreichung in der med. Anschluss therapie • Auftreten, Gründe und Arten von Protokollabweichungen in der med. Anschluss therapie • Toxizitäten, die zu Abweichungen und Abbrüchen in der med. Anschluss therapie führten • Datum des Beginns und Endes der Strahlentherapie • Gesamtdosis der Bestrahlung • Auftreten, Gründe und Arten von Protokollabweichungen in der Strahlentherapie • Toxizitäten, die zu Abweichungen und Abbrüchen in der Strahlentherapie führten • Auftreten von Toxizitäten nach CTCAE während der gesamten Anschluss therapie
<i>Therapieende</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Toxizitäten nach CTCAE am Therapieende • Weiterbehandlung
<i>Therapieansprechen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie • Therapieansprechen nach der Anschluss therapie • Datum des tumorfreien Beginns • Datum des tumorfreien Endes • Datum und Art der 1. Progression
<i>Follow-up</i>	<p><i>Folgende Informationen wurden für jeden Recall einzeln erhoben:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum des Recalls • Auftreten von Toxizitäten nach CTCAE
<i>Rezidive</i>	<p><i>Folgende Informationen wurden für jedes Rezidiv einzeln erhoben:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosedatum • Art • Therapieintention, Therapie und Therapieansprechen
<i>Zweitumoren</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosedatum • Art

Salvage-OP

- OP-Datum
- Art der OP und Resektionserfolg

Tabelle 7: Übersicht über die erhobenen Daten

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 22 sowie Stata 14.

Dafür wurden zunächst die Daten aus Microsoft Excel 2010 jeweils in die beiden Statistiksoftwares importiert. Der größte Teil der Analyse wurde in IBM SPSS Statistics in einer „breiten Form“ der Datentabelle, in der jede Variable für jeden Erhebungszeitpunkt seine eigene Spalte hatte, durchgeführt. Lediglich für die Auswertung der aufgetretenen Toxizitäten wurde sich Stata bedient. Hierfür wurde die Datentabelle in eine „lange Form“ umgestellt, so dass jede Variable nur noch eine Spalte besaß und sich die verschiedenen Erhebungszeitpunkte untereinander in Zeilen befanden. Zur deskriptiven Beschreibung der Toxizitäten wurden diese anhand der Gliederung in der CTCAE-Version 4.0 in Gruppen zusammengefasst.

Neben deskriptiver Analyse wurden funktionelle Zusammenhänge zwischen Ziel- und Einflussgrößen in statistischen Testverfahren mit bivariaten Analyseverfahren überprüft. Um die Abhängigkeit zwischen 2 kategorialen Variablen zu untersuchen, wurde der Exakte Test nach Fisher eingesetzt, da sich dieser auch für kleinere Stichprobenumfänge eignet (83). Zur Analyse der Gleichheit von Überlebenszeiten wurde der Log-rank-Test, der das Standardverfahren darstellt, angewendet (84). Für alle statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer Syntax, die zuvor mit dem Syntaxeditor erstellt und anschließend ausgeführt wurde.

3.8 Verfassen der Dissertationsschrift

Alle Textdokumente wurden in Microsoft Word 2010 erstellt. Eine Literaturrecherche erfolgte in der bibliographischen Datenbank PubMed der National Library of Medicine (NLM, USA) und wurde stets per Handsuche ergänzt. Zur Literaturverwaltung und Erstellung eines Literaturverzeichnisses wurde das Literaturverwaltungsprogramm Mendeley Version 1.17.10 herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Patientencharakteristika

70 Patienten mit erstdiagnostizierten, nicht vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 2008 bis 2015 mit einer TPF-Induktionstherapie in kurativer Intention behandelt.

Tabelle 8 bietet eine Übersicht über die Patientencharakteristika.

Charakteristika	N (%)
Geschlecht	
Männlich	54 (77,1)
Weiblich	16 (22,9)
Alter zur Erstdiagnose in Jahren	
Median	59
Streubreite	37-73
ECOG Performance Status vor Therapiebeginn	
0	20 (28,6)
1	14 (20,0)
2	2 (2,9)
Unbekannt	34 (48,6)
Nikotinabusus	
Nichtraucher	18 (25,7)
Raucher	51 (72,9)
Packungsjahr Median (py)	45
Packungsjahr Streubreite (py)	20-100
Packungsjahr unbekannt	3 (5,9)
Unbekannt	1 (1,4)
Alkoholabusus	
Kein	8 (11,4)
Moderat	15 (21,4)
Vermeehrt / Abusus / ehemaliger Abusus	40 (57,1)
Unbekannt	7 (10,0)

Primäre Tumorlokalisation	
Mundhöhle	3 (4,3)
Nasopharynx	2 (2,9)
Oropharynx	34 (48,6)
Hypopharynx	19 (27,1)
Larynx	12 (17,1)
Grading	
G1 (gut differenziert / „low-grade“)	1 (1,4)
G2 (mäßig differenziert)	40 (57,1)
G3 (schlecht differenziert)	24 (34,3)
G4 (undifferenziert / „high-grade“)	3 (4,3)
Unbekannt	2 (2,9)
UICC-Stadium (7. Auflage)	
II	2 (2,9)
III	12 (17,1)
IVA / IVB	56 (80,0)
HPV-Status	
Positiv	8 (11,4)
Negativ	28 (40,0)
Unbekannt	34 (48,6)

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Alle Patienten waren an einem Karzinom, einer bösartigen Neubildung epithelialen Ursprungs, erkrankt. Um ein Mehretagenkarzinom handelte es sich bei 17 Patienten (24,3 %). Bei 17 von 34 Patienten (50,0 %) mit einem Oropharynxkarzinom wurde der HPV-Status ermittelt. Davon waren 10 Patienten HPV-negativ (58,8 %) und 7 Patienten (41,2 %) HPV-positiv.

Anamnestisch zeigte sich bei 7 Patienten (10,0 %) mindestens 1 Tumorerkrankung anderer Entität in der Vergangenheit. Dabei hatte es sich um 1 nicht-kleinzelliges Bronchi-alkarzinom, 1 CUP-Syndrom, 1 Hodgkin-Lymphom, 2 Nierenzellkarzinome, 1 Prostatakarzinom und 1 Zervixkarzinom gehandelt. 1 Patient hatte ehemals ein pT1 pN0 R0 Oropharynxkarzinom. Bei ihm zeigte sich nun ein Zweitkarzinom im Hypopharynx mit Infiltration des Larynx.

4.1.2 Vorerkrankungen vor Therapiebeginn

Bei 47 Patienten (67,1 %) waren anamnestisch vor Therapiebeginn bereits mindestens 1 Grunderkrankung als Dauerdiagnose bekannt. Insgesamt konnten initial 81 verschiedene

Arten von Dauerdiagnosen dokumentiert werden, von denen sich alle relevanten Arten in folgende 17 Gruppen zusammenfassen ließen: Krankheiten der Atmungsorgane, Kreislauf- und Gefäßkrankungen, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Hyperthyreose, Hypothyreose, Kachexie, Koronare Herzkrankheit, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Polyneuropathien, psychiatrische Erkrankungen, Recurrensparese, Stoffwechselerkrankungen, Krankheiten der Verdauungsorgane und zerebraler Insult.

Tabelle 9 stellt die Einteilung der Patienten nach Anzahl der gleichzeitig vorhandenen anamnestisch bekannten Dauerdiagnosen-Gruppen vor Therapiebeginn dar.

Patienten-Einteilung nach Anzahl der Dauerdiagnosen	N (%)
Patienten ohne bekannte Dauerdiagnose	23 (32,9)
Patienten mit < 3 gleichzeitig vorhandenen bekannten Dauerdiagnosen-Gruppen	34 (48,6)
Patienten mit ≥ 3 gleichzeitig vorhandenen bekannten Dauerdiagnosen-Gruppen	13 (18,6)

Tabelle 9: Patienten-Einteilung nach Anzahl der Dauerdiagnosen-Gruppen

Bei wie vielen Patienten Erkrankungen aus der jeweiligen Dauerdiagnosen-Gruppe auftraten, zeigt das Balkendiagramm in Abbildung 1.

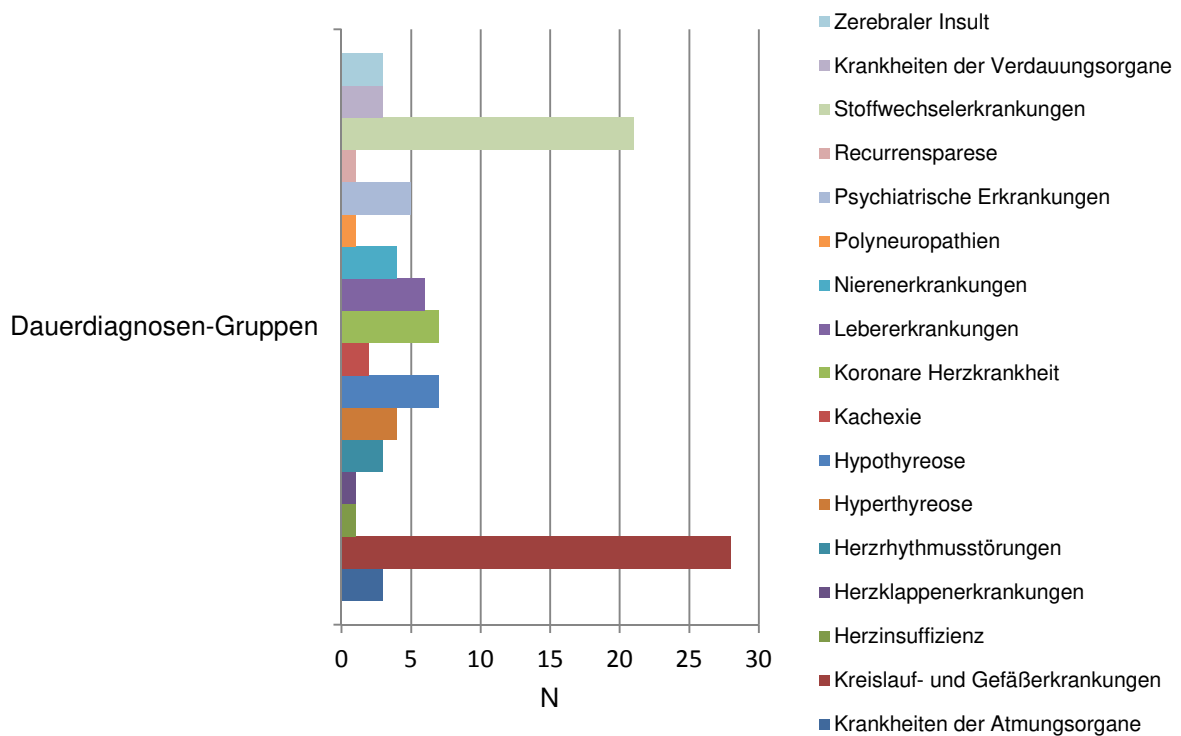


Abbildung 1: Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Dauerdiagnosen-Gruppen

4.2 Induktionschemotherapie

4.2.1 Erhalt und Nicht-Erhalt der Induktionschemotherapie

Alle Patienten begannen mit dem 1. Zyklus der Induktionschemotherapie. 64 Patienten (91,4 %) erhielten einen 2., 59 Patienten (84,3 %) einen 3. und lediglich 1 Patient (1,4 %) einen 4. Zyklus.

Das Säulendiagramm in Abbildung 2 veranschaulicht den Erhalt und Nicht-Erhalt der einzelnen Zyklen. 100 % steht für die Gesamtzahl des Patientenkollektivs von 70 Patienten. Als nicht vorgesehen wurden auch die Patientenfälle bezeichnet, bei denen zuvor auf ärztlicher Anweisung hin die Induktionschemotherapie abgebrochen werden musste und weitere Zyklen nicht mehr vorgesehen waren.

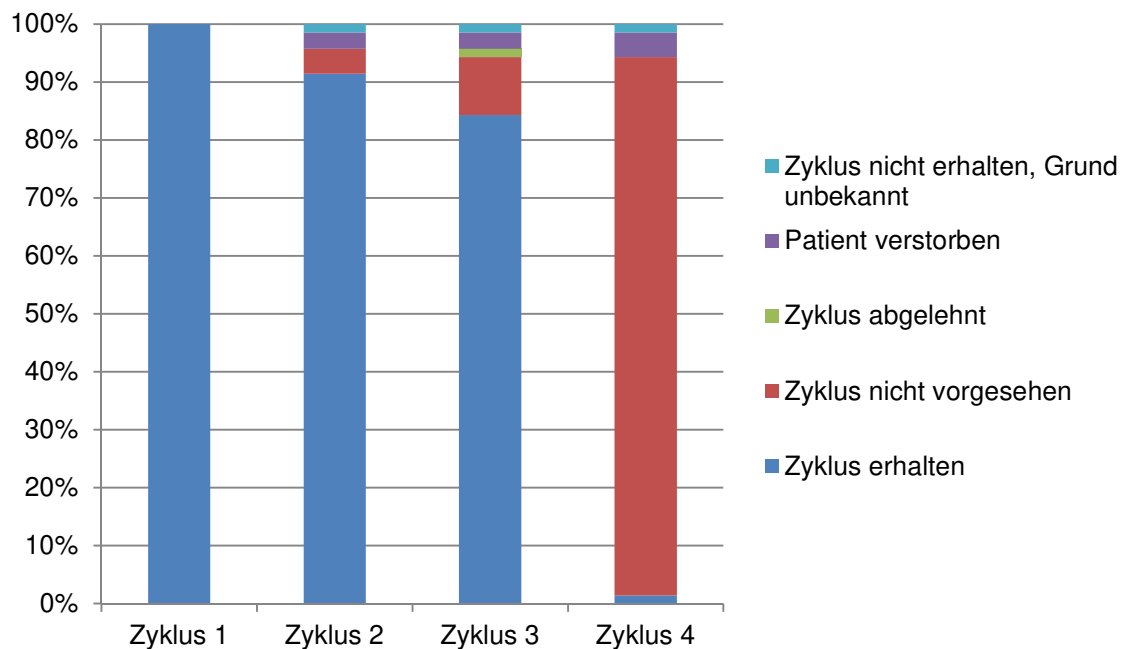


Abbildung 2: Erhalt und Nicht-Erhalt der einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie

4.2.2 Therapieprotokolle in der Induktionschemotherapie

Bei 37 Patienten (52,9 %) wurde die Induktionschemotherapie nach dem klassischen amerikanischen Schema nach Posner et al. (44) mit 3 geplanten Zyklen Docetaxel (75 mg/m², Tag 1), Cisplatin (100 mg/m², Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m², Tag 1-4) angefangen. Die übrigen Patienten starteten die Induktionschemotherapie bereits mit abweichenden Schemata, Dosierungen und / oder Chemotherapeutika. Bei den Änderungen der Chemotherapeutika wurde entweder Docetaxel durch Paclitaxel oder Cisplatin durch Carboplatin ersetzt. Lediglich 1 Patient (1,4 %) wurde nach dem klassischen europäischen Schema nach Vermorken et al. (45) mit 4 Zyklen Docetaxel (75 mg/m², Tag 1), Cisplatin (75 mg/m², Tag 1) und 5-Fluorouracil (750 mg/m², Tag 1-5) behandelt.

Insgesamt traten 31 verschiedene Therapieprotokolle innerhalb der 4 Zyklen auf, aus denen sich abhängig von den Zyklus-Gesamtdosen und der Arten der in einem Zyklus verabreichten Chemotherapeutika 4 Gruppen zusammenfassen ließen:

Gruppe 1: Cisplatin 100 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m² + 5-FU 4000 mg/m²

Gruppe 2: Cisplatin 60 - 150 mg/m² + Docetaxel 56 - 80 mg/m² + 5-FU 0 - 8000 mg/m²

Gruppe 3: Cisplatin 75 - 100 mg/m² + Paclitaxel 175 mg/m² + 5-FU 3750 - 4000 mg/m²

Gruppe 4: Carboplatin AUC 4 - AUC 5 + Docetaxel 75 mg/m² + 5-FU 3750 - 4000 mg/m²

Die durchgeführten Therapieprotokolle für die einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie verdeutlicht das Säulendiagramm in Abbildung 3.

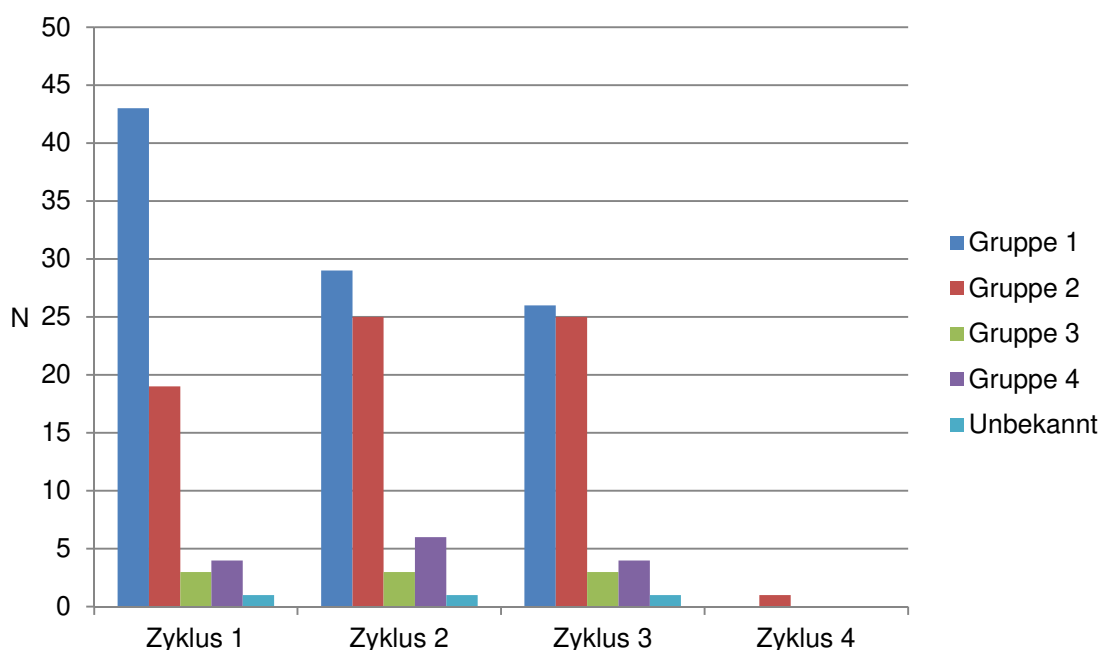


Abbildung 3: Durchgeführte Therapieprotokolle in der Induktionschemotherapie

4.2.3 Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie

Fast $\frac{3}{4}$ (72,9 %) der Patienten sprach auf die Induktionschemotherapie mit einer kompletten oder partiellen Remission an. Tabelle 10 fasst das Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie zusammen. Unter die 6 Patienten mit unbekanntem Therapieansprechen fielen auch 2 Patienten, die nach dem 1. Zyklus der Induktionschemotherapie verstarben.

Therapieansprechen	N (%)
Komplette Remission	25 (35,7)
Partielle Remission	26 (37,1)
Stabile Erkrankung	8 (11,4)
Progression	5 (7,1)
Unbekannt	6 (8,6)
Gesamtsumme	70 (100,0)

Tabelle 10: Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie

4.3 Anschlusstherapie

4.3.1 Formen der Anschlusstherapien

Von den 70 Patienten, die die Induktionschemotherapie begannen, erhielten 64 Patienten (91,4 %) eine Anschlusstherapie. Unter den übrigen 6 Patienten (8,6 %) verstarben 3 Patienten innerhalb oder kurz nach der Induktionschemotherapie, 2 Patienten erschienen aus unbekanntem Gründen nicht mehr zur Therapie und 1 Patientin wünschte, die Behandlung extern fortzusetzen.

Bei 70,3 % der Patienten des Teilkollektivs ($N = 64$) wurde als Anschlusstherapie eine konkomitante Radiochemotherapie durchgeführt. 15 Patienten (23,4 %) erhielten eine Radioimmuntherapie und lediglich 4 Patienten (6,3 %) eine alleinige Radiotherapie.

Nach der Induktionschemotherapie erhielten 5 von 70 Patienten (7,1 %) zusätzlich eine Salvage-Operation. 4 von ihnen bekamen im Anschluss eine kombinierte Radiochemotherapie und 1 Patient eine adjuvante Radiotherapie.

Eine Salvage-Operation im Anschluss an die Radiochemotherapie oder Radioimmuntherapie war bei jeweils 2 (2,9 %) und 3 Patienten (4,3 %) des Gesamtkollektivs nötig.

Das Säulendiagramm in Abbildung 4 stellt die Formen der durchgeführten Anschlusstherapien dar.

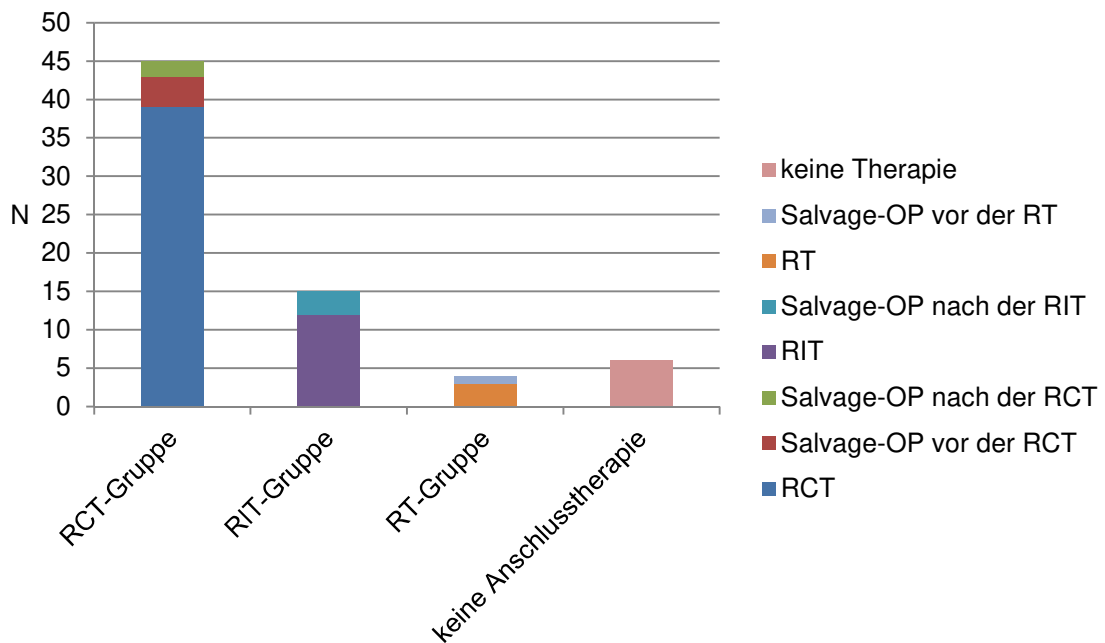


Abbildung 4: Formen der Anschlusstherapien

4.3.2 Therapieprotokolle in der medikamentösen Anschlusstherapie

60 Patienten (85,7 %) erhielten eine medikamentöse Anschlusstherapie in Form einer Chemotherapie oder Immuntherapie mit konsolidierender Radiotherapie.

Die Therapieprotokolle, mit der die medikamentöse Anschlusstherapie begonnen wurde, verdeutlicht das Säulendiagramm in Abbildung 5. Die Hälfte der Patienten startete die Therapie mit Cisplatin, von der 60,0 % eine Cisplatin-Gesamtdosis $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ erreichte. Alle 15 Patienten mit einer Radioimmuntherapie bekamen den monoklonalen Antikörper Cetuximab verabreicht.

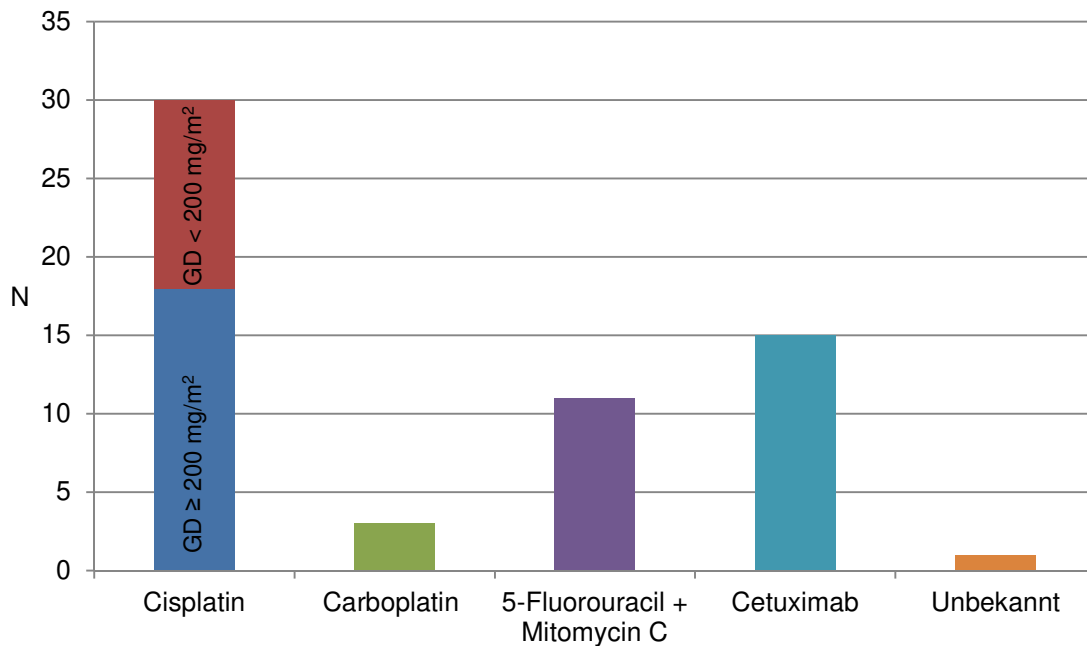


Abbildung 5: Therapieprotokolle bei Beginn der medikamentösen Anschlusstherapie

Bei 14 Patienten (23,3 %) wurde direkt von Beginn der medikamentösen Anschlusstherapie an eine Therapie mit Carboplatin AUC 2 - AUC 5 oder 5-Fluorouracil + Mitomycin C gewählt.

Von diesen 14 Patienten konnte bei 6 Patienten bereits vor Beginn der Induktionschemotherapie eine Nierenerkrankung oder Hörminderung, die eine Cisplatin-Verabreichung limitieren, anamnestisch oder in der Erstuntersuchung dokumentiert werden. Alle 6 Patienten litten unter einer Hörminderung, bei 2 von ihnen war zusätzlich noch eine Nierenerkrankung bekannt. Bei den übrigen 8 Patienten lag vor Beginn der Induktionschemotherapie keine Cisplatin-limitierende Diagnose vor. In 5 Patientenfällen traten dort aber Cisplatin-limitierende Nebenwirkungen im Rahmen der Induktionschemotherapie auf. Dabei handelte es sich um eine Nierenerkrankung (4 / 5 Patienten), Hörminderung (3 / 5 Patienten) und / oder Polyneuropathie (1 / 5 Patienten).

4.3.3 Radiotherapie

Insgesamt 64 Patienten (91,4 %) erhielten nach der Induktionschemotherapie im Rahmen der Anschlussbehandlung eine konsolidierende Radiotherapie. Zumeist wurde eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie zum Schutz der umliegenden Organe eingesetzt. Das Säulendiagramm in Abbildung 6 zeigt, welche Gesamtdosen innerhalb der Radiotherapie jeweils erreicht wurden. 49 von 64 Patienten (76,6 %) erlangten eine Gesamtdosis zwischen 70,0 und 72,0 Gy. Bei 14 Patienten (21,9 %) blieb die Gesamtdosis unter 70,0 Gy.

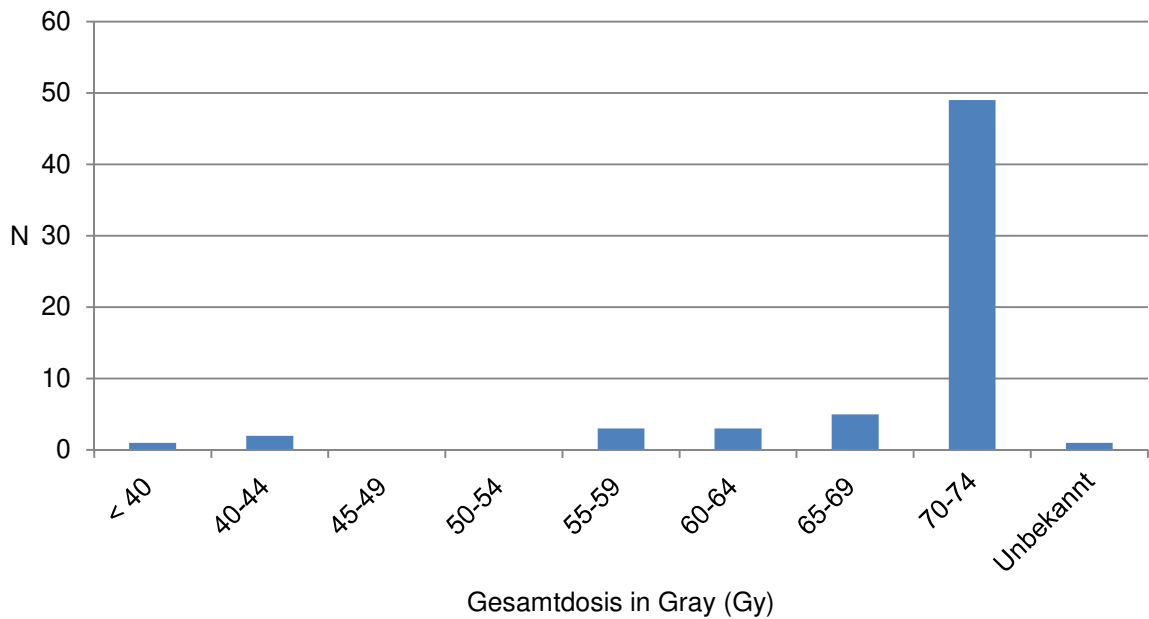


Abbildung 6: Erreichte Gesamtdosen in Gray innerhalb der konsolidierenden Radiotherapie

4.3.4 Therapieansprechen nach der Anschlusstherapie

Nachdem 64 Patienten eine Anschlusstherapie durchliefen, konnte bei 57 Patienten (89,1 %) ein Therapieansprechen mit einer kompletten oder partiellen Remission erreicht werden. Das Therapieansprechen nach Ende der Anschlusstherapie stellt Tabelle 11 dar. Einer der beiden Patienten mit unbekanntem Therapieansprechen ist innerhalb von 2 Monaten nach Ende der Anschlusstherapie an einem nicht-tumorbedingten Tod verstorben, sodass der Therapieerfolg nicht mehr ermittelt werden konnte.

Therapieansprechen	N (%)
Komplette Remission	53 (82,8)
Partielle Remission	4 (6,3)
Stabile Erkrankung	3 (4,7)
Progression	2 (3,1)
Unbekannt	2 (3,1)
Gesamtsumme	64 (100,0)

Tabelle 11: Therapieansprechen nach der Anschlussbehandlung

Von den 9 Patienten (14,1 %), die keine komplette Remission erreichten, erhielten 3 Patienten direkt in Folge eine weitere Chemotherapie palliativer Intention, 2 Patienten eine Salvage-Operation und 1 Patient Best Supportive Care, eine optimale symptomatische

Therapie. Eine abwartende Haltung wurde bei 2 Patienten eingenommen. 1 Patient lehnte eine weitere Behandlung ab.

4.4 Zeitanalysen

4.4.1 Zeitabstand zwischen Diagnosedatum und Start der Induktionschemotherapie

Zwischen dem Tag der Diagnose und dem Beginn des 1. Zyklus der Induktionschemotherapie vergingen durchschnittlich 31 Tage ($SD = 13,9$). 10 Tage betrug der kürzeste und 92 Tage der längste Zeitraum.

Der Boxplot in Abbildung 7 veranschaulicht den Zeitabstand zwischen Diagnosedatum und Start der Induktionschemotherapie.

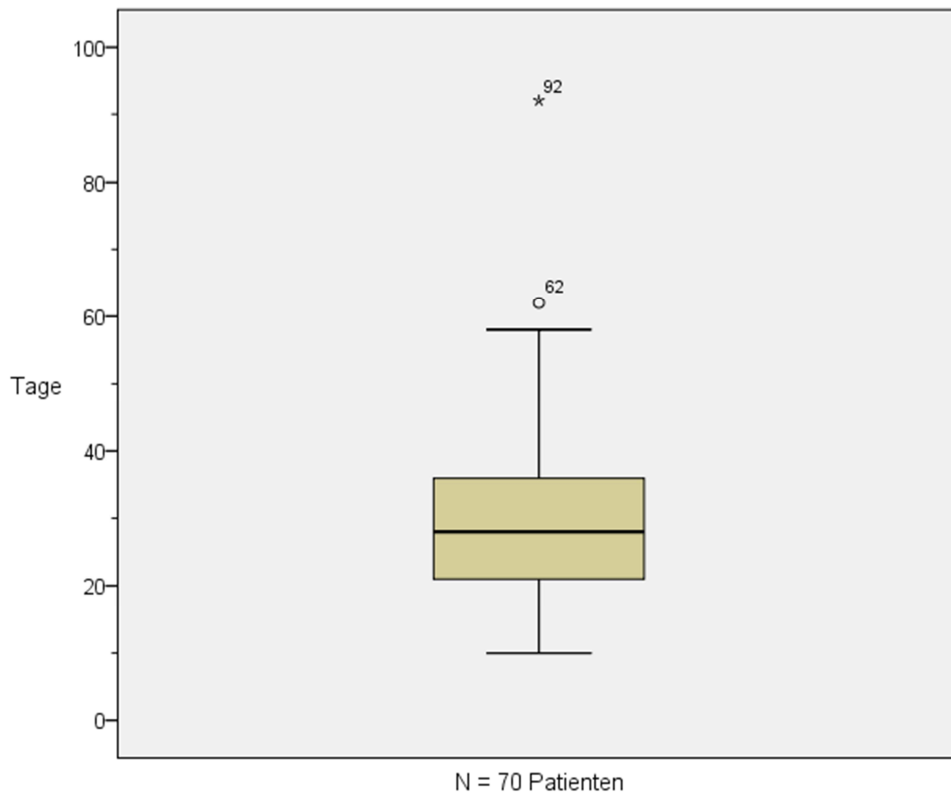


Abbildung 7: Zeitabstand zwischen Diagnosedatum und Start der Induktionschemotherapie

4.4.2 Zeitabstand zwischen Ende der Induktionschemotherapie und Beginn der Radiotherapie

Für alle 64 Patienten, die eine Radiochemotherapie, Radioimmuntherapie oder alleinige Radiotherapie als Anschlusstherapie erhielten, lagen durchschnittlich 46,2 Tage ($SD = 38,8$) zwischen dem Ende der Induktionschemotherapie und dem 1. Bestrahlungstag der konsolidierenden Radiotherapie. Das Ende der Induktionschemotherapie wurde als letzter Verabreichungstag der Chemotherapeutika im jeweilig letzten Zyklus definiert. Bei einem Medianwert von 34,5 Tagen belief sich die minimale Zeitspanne auf 15 und die maximale Zeitspanne auf 272 Tage. 38 Patienten begannen innerhalb von 6 Wochen nach Ende der Induktionschemotherapie mit der konsolidierenden Radiotherapie. Aufgrund von Incompliance begann 1 Patient erst nach 272 Tagen mit der Anschlusstherapie.

Aufgeschlüsselt nach der Form der Anschlusstherapie (Radiochemotherapie, Radioimmuntherapie und alleinige Radiotherapie) stellt der Boxplot in Abbildung 8 die Zeitabstände zwischen dem Ende der Induktionschemotherapie und dem Beginn der konsolidierenden Radiotherapie dar.

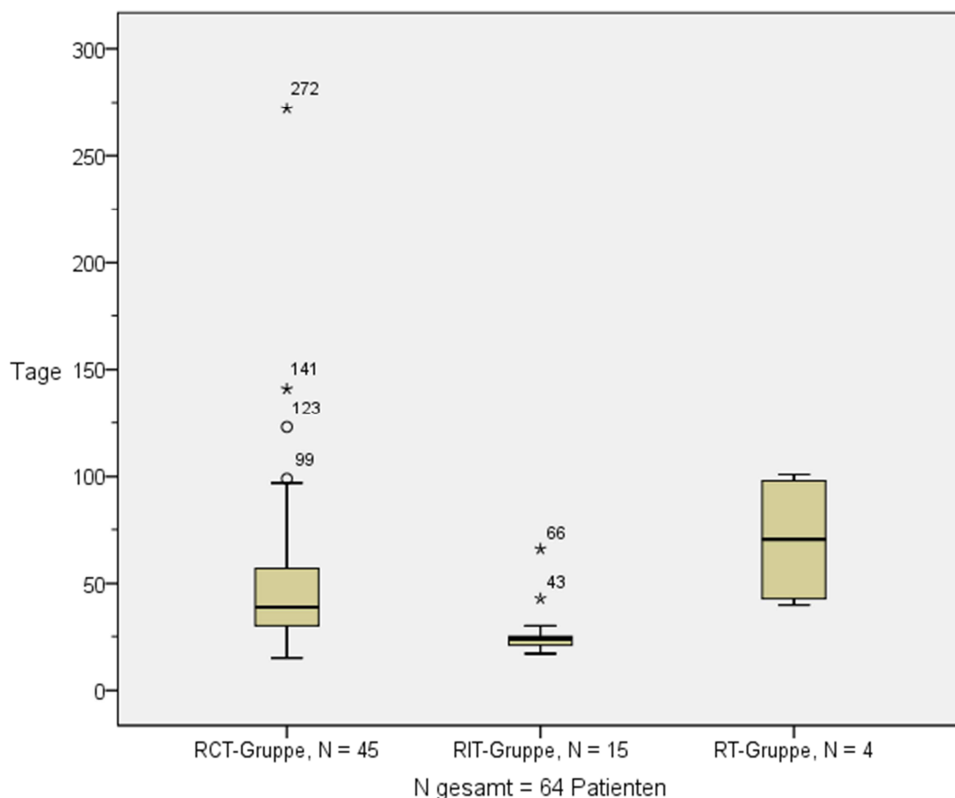


Abbildung 8: Zeitabstand zwischen Ende der Induktionschemotherapie und Beginn der konsolidierenden Radiotherapie

4.4.3 Gesamtdauer der konsolidierenden Radiotherapie

Von 64 Patienten, die eine konsolidierende Radiotherapie im Rahmen der Anschlusstherapie erhielten, konnte bei 63 Patienten die Gesamtdauer der Radiotherapie anhand der Differenz zwischen dem 1. und letzten Bestrahlungstag analysiert werden. Der empirische Mittelwert der Radiotherapielänge betrug 48,4 Tage ($SD = 8,2$) bei einem fast identischen Medianwert von 49 Tagen. Die kürzeste Radiotherapie dauerte 25 Tage an, während die längste Radiotherapie erst nach 78 Tagen Therapiedauer abgeschlossen wurde.

Differenziert nach der Form der Anschlusstherapie (Radiochemotherapie, Radioimmuntherapie und alleinige Radiotherapie) präzisiert der Boxplot in Abbildung 9 die Gesamtdauer der konsolidierenden Radiotherapie.

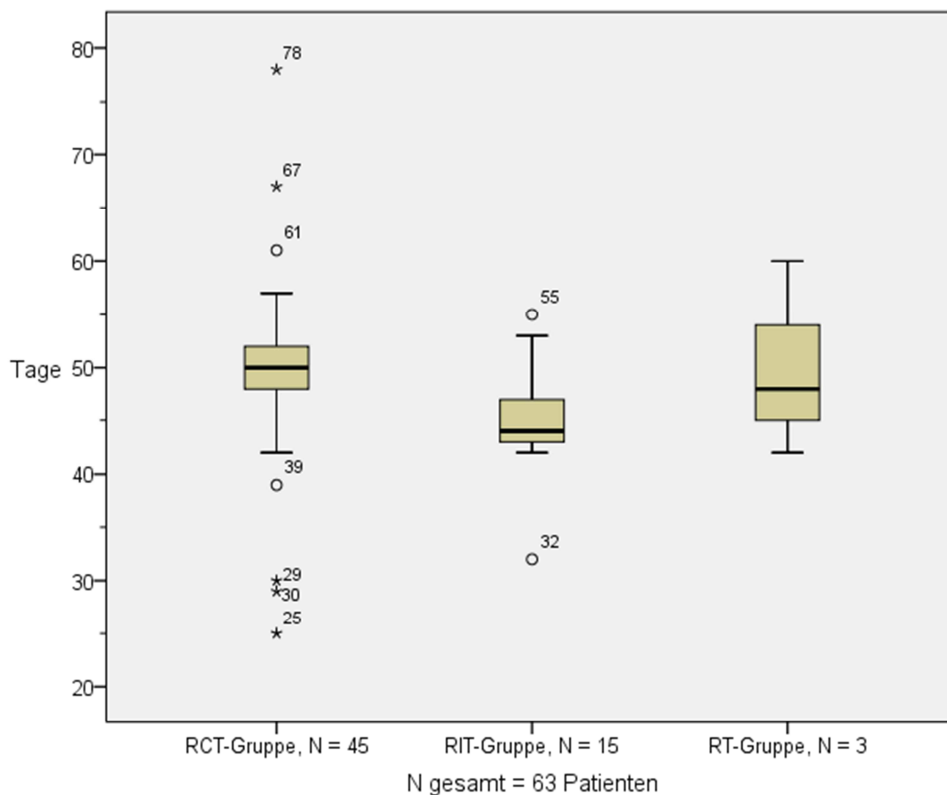


Abbildung 9: Gesamtdauer der konsolidierenden Radiotherapie

4.5 Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlusstherapie

4.5.1 Auftreten von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie und medikamentösen Anschlusstherapie

Von dem gesamten Patientenkollektiv mit 70 Patienten, die die Induktionschemotherapie mit dem 1. Zyklus starteten, durchliefen 29 Patienten (41,4 %) die gesamte Induktionschemotherapie ohne Therapieabweichungen oder vorzeitige -abbrüche. 11 Patienten (15,7 %) brachen vorzeitig die Induktionschemotherapie nach dem 1. oder 2. Zyklus ab und erhielten nicht die geplante Anzahl der Zyklen. Von ihnen führten 7 Patienten (63,6 %) später die Behandlung mit einer Anschlusstherapie weiter. Nach dem 3. Zyklus verstarb 1 Patient und 1 Patientin setzte aus mangelnder Compliance die Therapie nicht fort.

Von 60 Patienten, die eine medikamentöse Anschlusstherapie in Form einer Radiochemo- oder Radioimmuntherapie bekamen, konnte bei 28 Patienten (46,7 %) die Chemo- oder Immuntherapie nach Protokoll verabreicht werden. Unter den 20 Patienten (33,3 %), die die medikamentöse Anschlusstherapie vorzeitig abbrachen, wurden auch die Patientenfälle eingeschlossen, bei denen auf die Verabreichung der letzten Gabe verzichtet wurde.

In der Gruppe der Patienten mit Radioimmuntherapie ($N = 15$) traten bei 2 Patienten (13,3 %) Therapieabweichungen und bei 3 Patienten (20,0 %) ein vorzeitiger Abbruch der Cetuximab-Gabe auf. Ohne Protokolländerungen konnte bei 10 Patienten (66,7 %) die Radioimmuntherapie durchgeführt werden.

Die Patientengruppe mit Radiochemotherapie ($N = 45$) verzeichnete bei 14 Patienten (31,1 %) Therapieabweichungen und bei 17 Patienten (37,8 %) Therapieabbrüche, wobei insgesamt 18 Patienten (40,0 %) die Chemotherapie planmäßig erhielten.

10 von 70 Patienten (14,3 %) durchliefen sowohl die gesamte Induktionschemotherapie als auch die medikamentöse Anschlusstherapie nach Plan.

Abbildung 10 bietet eine Übersicht über die aufgetretenen Therapieabweichungen und -abbrüche für die einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie und für die medikamentöse Anschlusstherapie. Unter den Therapieabweichungen sind die Therapieabbrüche nicht inbegriffen. Die Abbrüche in der Induktionschemotherapie geschahen nach dem jeweiligen Zyklus. Im 2. und 3. Zyklus gab es jeweils 1 Patientenfall, bei dem innerhalb des Zyklus eine Therapieabweichung vorgenommen und nach dem jeweiligen Zyklus die Therapie abge-

brochen wurde. In der medikamentösen Anschlusstherapie betraf dies 4 Patienten. Diese Fälle wurden jeweils bei den Abweichungen sowie den Abbrüchen gezählt.

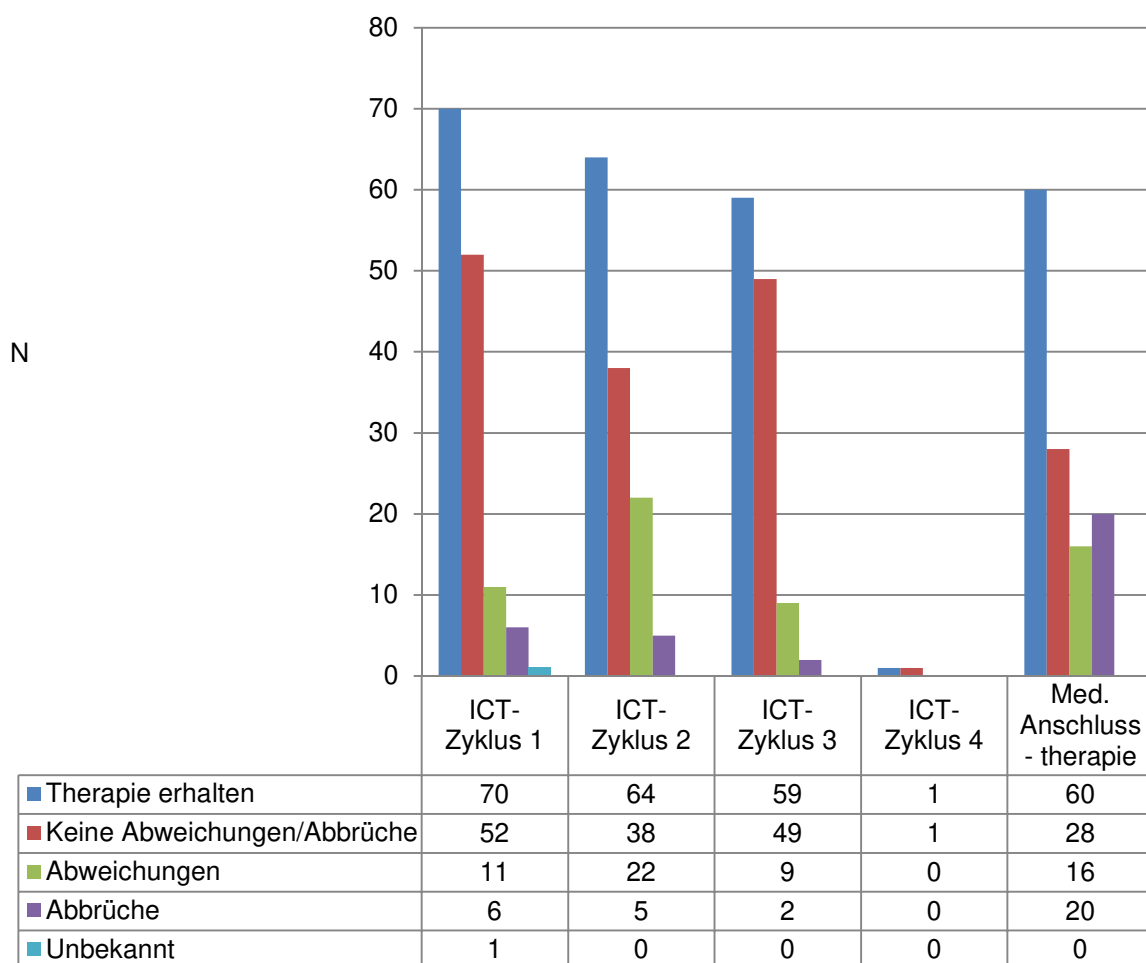


Abbildung 10: Auftreten von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlusstherapie

4.5.2 Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie

Die Gründe für die Therapieabweichungen und -abbrüche sind für die einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie in den gestapelten Säulendiagrammen in Abbildung 11 und Abbildung 12 aufgeführt. Die Therapieabweichungen und Therapieabbrüche sind dabei voneinander getrennt dargestellt. Im 2. und 3. Zyklus wurde bei jeweils 1 Patientenfall innerhalb des Zyklus eine Therapieabweichung vorgenommen und nach dem jeweiligen Zyklus die Therapie abgebrochen. Diese Patienten treten hierbei jeweils unter den Abweichungsgründen sowie unter den Abbruchsgründen auf.

Die Hälfte aller Therapieabweichungen trat aufgrund einer Toxizität auf. Von der Gesamtzahl aller Therapieabbrüche während und kurz nach der Induktionschemotherapie ($N = 13$) waren 8 Abbrüche (61,5 %) toxizitäts- ($N = 5$) oder todesbedingt ($N = 3$). Bei 26 von insgesamt 55 Therapieabweichungen und -abbrüchen (47,3 %) im Zeitraum der Induktionschemotherapie waren Toxizitäten ursächlich.

Insgesamt traten von allen Patientenfällen 3 Todesfälle (4,3 %) im Zeitraum der Induktionschemotherapie auf. 2 Patienten verstarben nach dem 1. Zyklus sowie 1 Patient an einem Multiorganversagen nach dem 3. Zyklus.

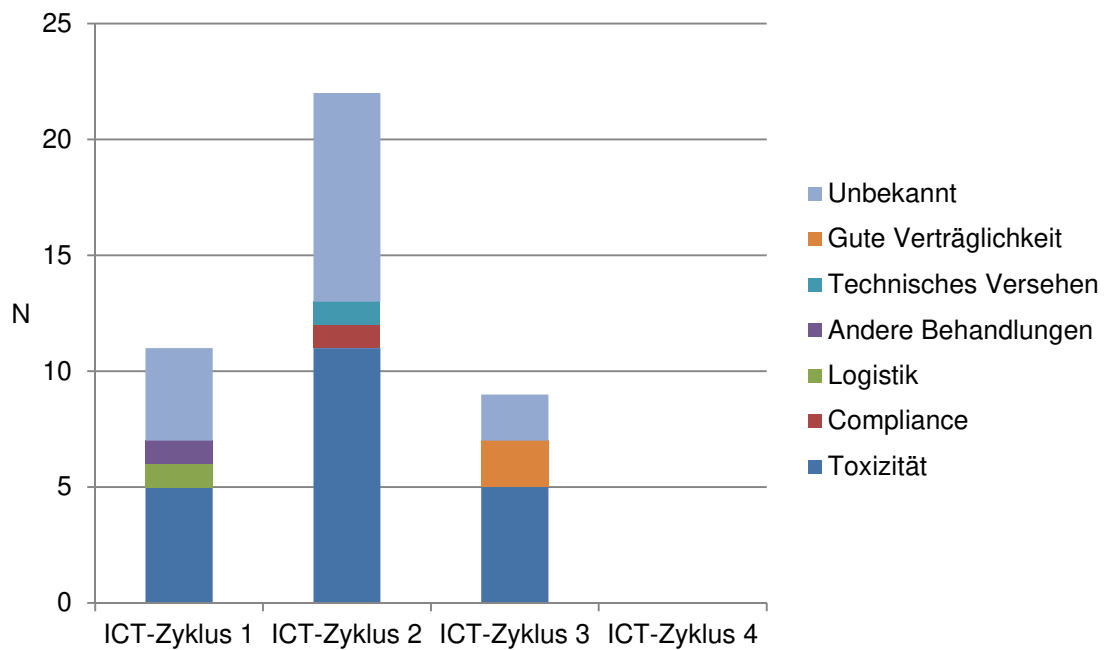


Abbildung 11: Gründe für Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie
Gute Verträglichkeit führte zu einer Dosiserhöhung (siehe Tabelle 12).

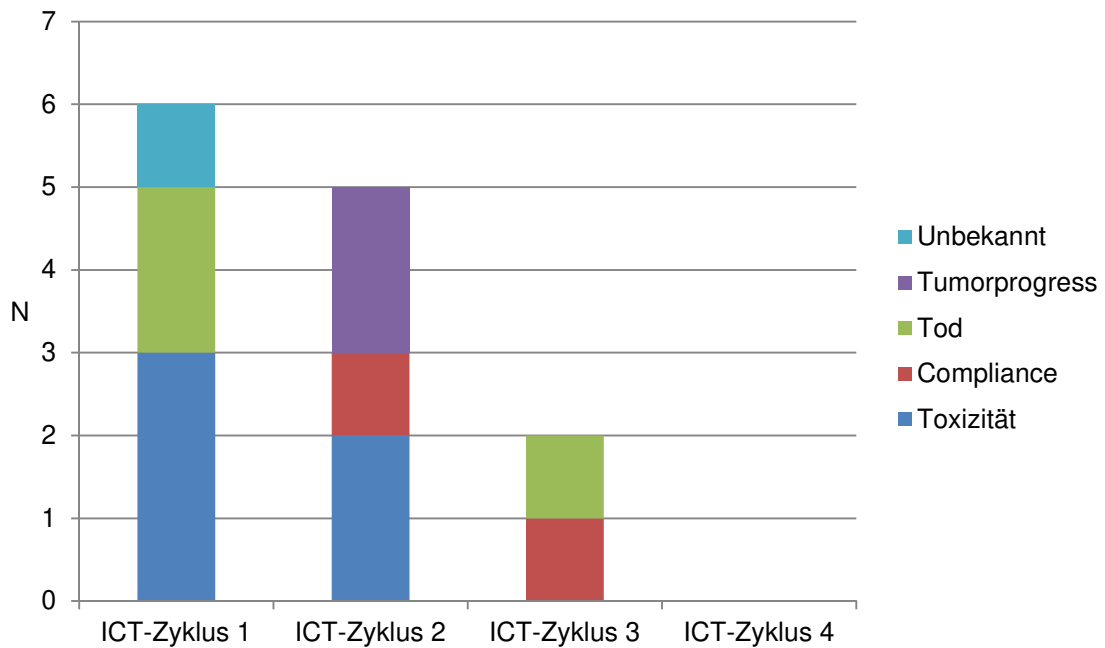


Abbildung 12: Gründe für Therapieabbrüche in der Induktionstherapie

4.5.3 Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschlussstherapie

Das gestapelte Säulendiagramm in Abbildung 13 beleuchtet die Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschlussstherapie differenziert nach den Teilkollektiven Radiochemo- und Radioimmuntherapie. Eine Therapieabweichung und ein anschließender Therapieabbruch der medikamentösen Anschlussstherapie betrafen 4 Patienten. Diese treten jeweils unter den Abweichungsgründen sowie unter den Abbruchsgründen auf.

87,5 % aller Therapieabweichungen sowie 85,0 % aller Therapieabbrüche in der medikamentösen Anschlussstherapie waren toxizitätsbedingt.

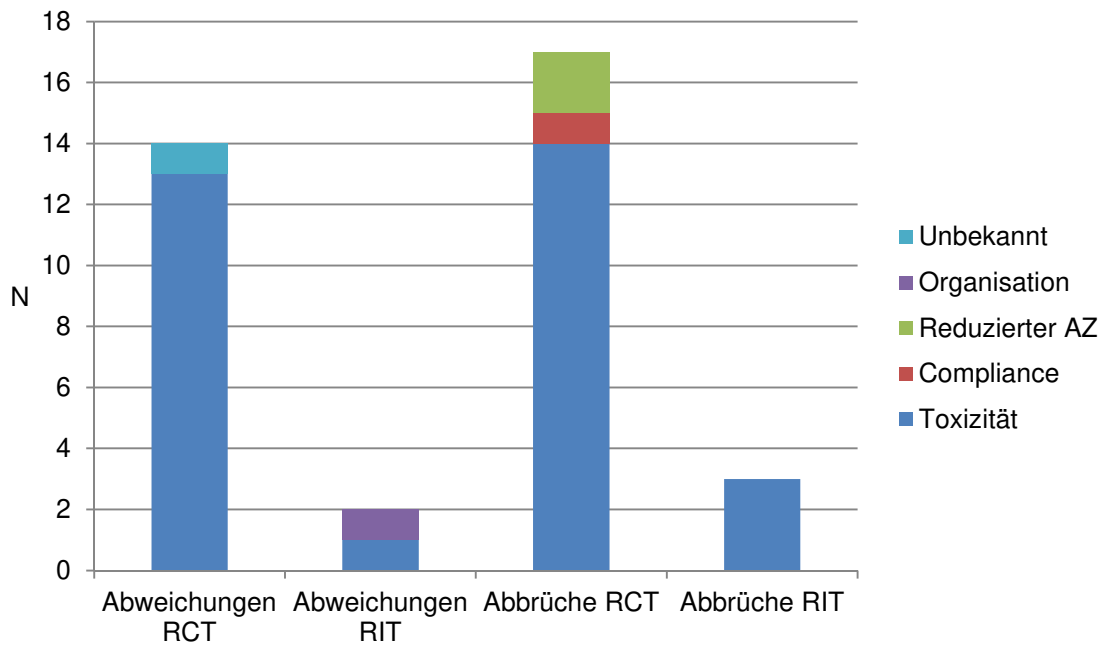


Abbildung 13: Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschluss-therapie

4.5.4 Arten der Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie

Das gespaltete Säulendiagramm in Abbildung 14 bietet eine Zusammenschau über die Arten der Therapieabweichungen für die einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie. Eine Verzögerung des nächsten Zyklus-Starts trat von der Gesamtzahl aller aufgetretenen Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie mit einem Anteil von 38,1 % am häufigsten auf. Von einer Verzögerung wurde ab einer fünftägigen Verspätung des zuvor angesetzten Zyklus-Starts gesprochen. Verspätungen des nächsten Zyklusstarts oder Verzögerungen innerhalb eines Zyklus betrafen 16 von 70 Patienten (22,9 %).

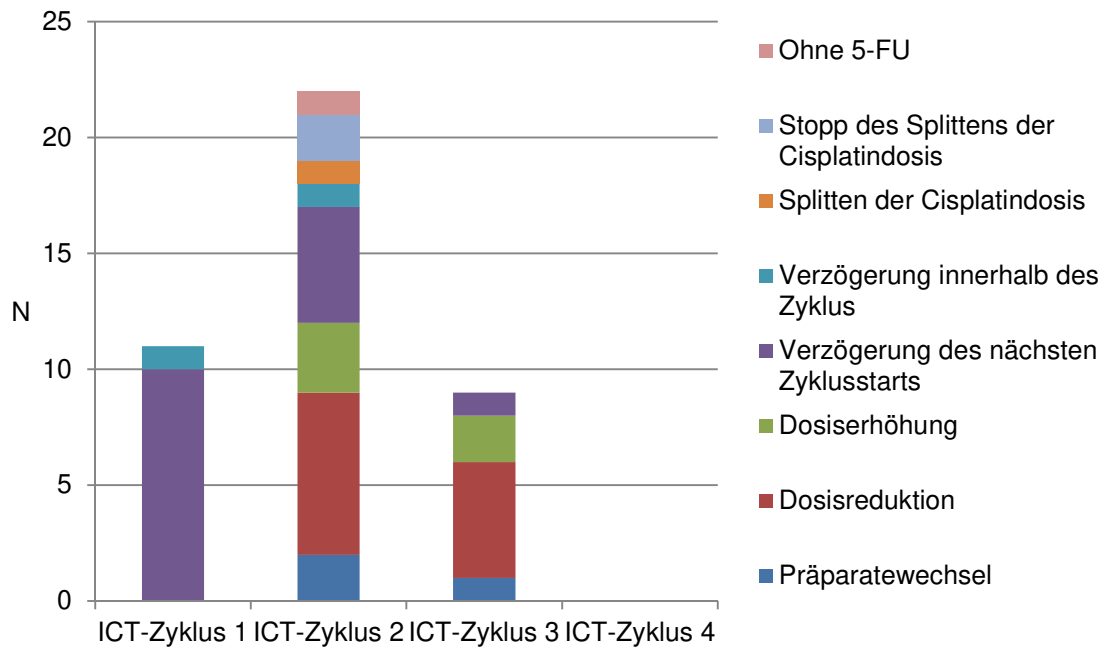


Abbildung 14: Arten der Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie

Tabelle 12 verdeutlicht die Arten von Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie differenziert nach den zugrundeliegenden Ursachen. Die in den Klammern gesetzte Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtanzahl der aufgetretenen Therapieabweichungen innerhalb eines Zyklus. Da im 4. Zyklus keine Therapieabweichungen auftraten, wurde auf die Darstellung verzichtet.

Gründe für Therapieabweichungen								
Arten	Z.	Toxi- zität	Com- pliance	Logistik	Andere Behand- lungen	Tech- nisches Ver- sehen	Gute Verträg- lichkeit	Unbe- kannt
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Präparate- wechsel	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	2 (9,1)	0	0	0	0	0	0
	3	1 (11,1)	0	0	0	0	0	0
Dosisreduktion	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	6 (27,3)	0	0	0	0	0	1 (4,6)
	3	4 (44,4)	0	0	0	0	0	1 (11,1)
Dosiserhöhung	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	3 (13,6)
	3	0	0	0	0	0	2 (22,2)	0
Verzögerung des nächsten Zyklusstarts	1	4 (36,4)	0	1 (9,1)	1 (9,1)	0	0	4 (36,4)
	2	2 (9,1)	0	0	0	0	0	3 (13,6)
	3	0	0	0	0	0	0	1 (11,1)
Verzögerung innerhalb des Zyklus	1	1 (9,1)	0	0	0	0	0	0
	2	0	1 (4,6)	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
Splitten der Cisplatindosis	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	1 (4,6)	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
Stopp des Splittens der Cisplatindosis	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	2 (9,1)
	3	0	0	0	0	0	0	0
Ohne 5-FU	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1 (4,6)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 12: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie

4.5.5 Arten der Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie

Die Arten der Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie aufgeteilt nach den Teilkollektiven Radiochemo- und Radioimmuntherapie zeigt das gestapelte Säulendiagramm in Abbildung 15.

Bei 4 Patienten mit einer Verzögerung innerhalb der Chemotherapie wurde nach einer toxi- zitätsbedingten verspäteten 2. Cisplatin-Gabe zusätzlich auf eine 3. Cisplatin-Verabreichung verzichtet. Diese 4 Fälle wurden ebenfalls bei den Abbrüchen aufgeführt.

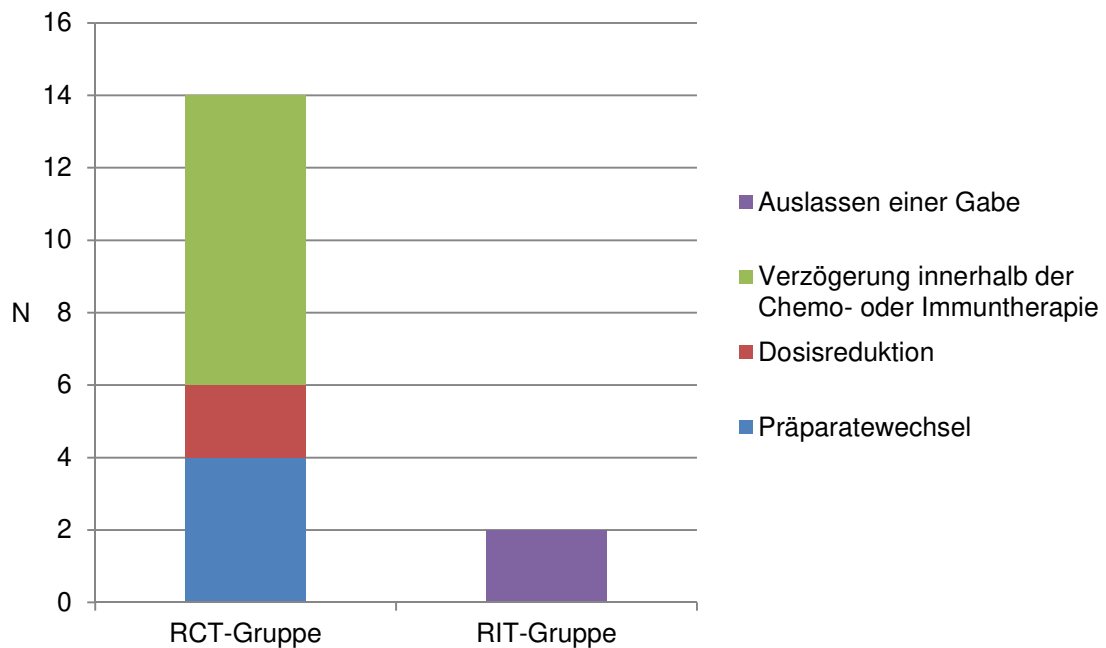


Abbildung 15: Arten der Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie

Den Zusammenhang zwischen den Gründen für und den Arten von Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie stellt die Kontingenztabelle in Tabelle 13 her. Die prozentuale Angabe bezieht sich auf die Gesamtanzahl der jeweils in den Teilkollektiven Radiochemo- und Radioimmuntherapie aufgetretenen Therapieabweichungen.

			Gründe für Therapieabweichungen		
			Toxizität	Organisation	Unbekannt
			N (%)	N (%)	N (%)
Arten der Therapieabweichungen	Präparatewechsel	RCT-Gruppe	4 (28,6)	0	0
		RIT-Gruppe	0	0	0
	Dosisreduktion	RCT-Gruppe	2 (14,3)	0	0
		RIT-Gruppe	0	0	0
	Verzögerung innerhalb der Chemo- / Immuntherapie	RCT-Gruppe	7 (50,0)	0	1 (7,1)
		RIT-Gruppe	0	0	0
	Auslassen einer Gabe	RCT-Gruppe	0	0	0
		RIT-Gruppe	1 (50,0)	1 (50,0)	0

Tabelle 13: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie

4.6 Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie

Von 64 Patienten, die im Rahmen der Anschlusstherapie eine konsolidierende Radiotherapie bezogen, traten bei 11 Patienten (17,2 %), die alle auch eine parallele Chemo- oder Immuntherapie erhielten, Abweichungen vom Bestrahlungsprotokoll auf. Bei 1 Patienten (1,6 %) blieb der Verlauf der Radiotherapie unbekannt. In 8 von 11 Patientenfällen (72,7 %) zeigte sich eine Dosisreduktion und in 3 Patientenfällen (27,3 %) eine Therapieunterbrechung. Ein vorzeitiger Abbruch der Radiotherapie wurde, da er auch immer mit einer Reduktion der geplanten Gesamtdosis einherging, der Dosisreduktion zugeordnet.

Die Kontingenztafel in Tabelle 14 bildet die Gründe und Arten der Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie ab. Die in die Klammern gesetzte prozentuale Angabe bezieht sich auf die Gesamtzahl der Therapieabweichungen in der Radiotherapie.

		Gründe für Therapieabweichungen		
		Toxizität	Compliance	Reduzierter AZ
		<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
Arten der Therapieabweichungen	Dosisreduktion	3 (27,3)	3 (27,3)	2 (18,2)
	Therapieunterbrechung	2 (18,2)	0	1 (9,1)

Tabelle 14: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie

Bei 8 der 11 Patienten mit einer Abweichung vom Bestrahlungsprotokoll (72,7 %) kam es ebenfalls zu einer Therapieabweichung oder einem Therapieabbruch in der parallel zur Bestrahlung durchgeführten Chemo- oder Immuntherapie.

4.7 Einfluss von Therapieprotokollen, Therapieabweichungen und -abbrüchen auf die Zielgrößen

4.7.1 Einfluss von Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie

Um zu prüfen, ob Korrelationen zwischen den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie und dem direkten Tumoransprechen, dem Gesamtüberleben oder dem progressionsfreien Überleben nach der Induktionschemotherapie vorlagen, wurden 2 Gruppen nach den Therapieprotokollen gebildet. Zum einen war dies die Patientengruppe mit 23 von 70 Patienten (32,9 %), die alle 3 Zyklen jeweils Cisplatin 100 mg/m², Docetaxel 75 mg/m² und 5-FU 4000 mg/m² erhielt. Dies entsprach den Chemotherapeutika und den Dosierungen des klassischen amerikanischen Schemas nach Posner et al. (44), wobei aber die Schemata der Verabreichung durch Dosisplittungen oder Ähnlichem abweichen konnten. Zum anderen war dies die Patientengruppe mit 35 von 70 Patienten (50,0 %), die mit 3 bzw. 4 Zyklen vom amerikanischen Therapieschema abweichenden Dosierungen oder Chemotherapeutika behandelt wurde.

11 von 70 Patienten (15,7 %) brachen vorzeitig die Induktionschemotherapie ab und bei 1 Patienten (1,4 %) lagen keine Informationen über das Therapieprotokoll vor, sodass eine Gesamtanzahl von 58 Patienten berücksichtigt werden konnte.

Die nachfolgende Kreuztabelle in Tabelle 15 zeigt das direkte Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie in Bezug auf die Therapieprotokolle während der Induktionschemotherapie. Unter Tumoransprechen wurde die komplette und partielle Remission zusam-

mengefasst. Keinem Tumoransprechen hingegen wurden die stabile Erkrankung und Progression zugeordnet.

Die Therapieprotokolle in der Induktionschemotherapie hatten keinen signifikanten Einfluss auf das direkte Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie (Exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

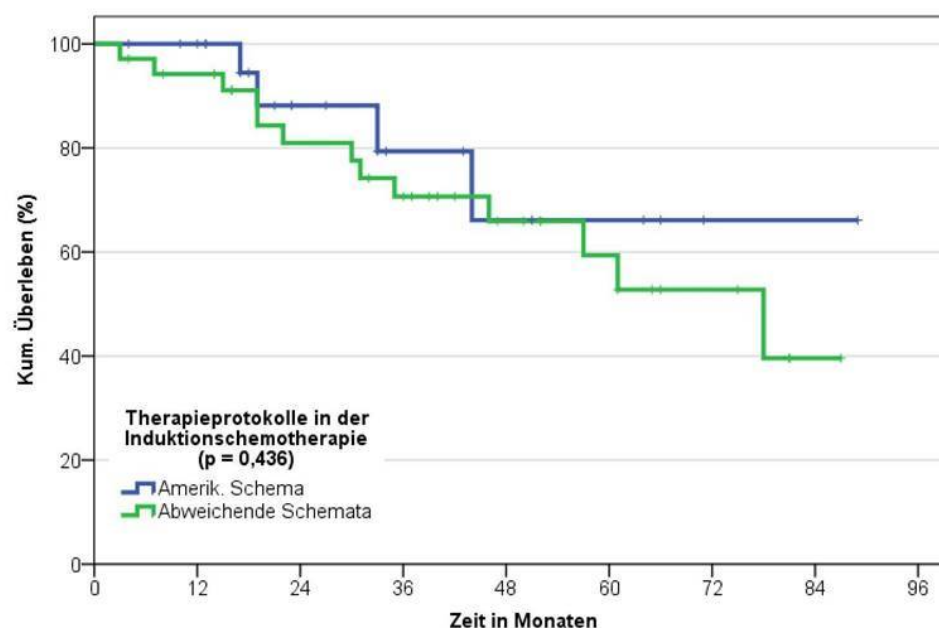
		Direktes Tumoransprechen nach Induktionschemotherapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Induktionschemotherapie	Alle 3 Zyklen mit Dosierungen + Chemotherapeutika nach amerik. Schema	N	19	4	0	23
		%	82,6	17,4	0,0	100,0
	3 (bzw. 4) Zyklen mit abweichenden Dosierungen / Chemotherapeutika	N	27	7	1	35
		%	77,1	20,0	2,9	100,0
Gesamtsumme		N	46	11	1	58
		%	79,3	19,0	1,7	100,0

Tabelle 15: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie

Differenziert nach diesen beiden Patientengruppen gibt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 16 einen Überblick über die Gesamtüberlebenszeit nach dem Diagnose-datum.

Von insgesamt 58 Patienten traten bis Dezember 2016 17 bekannte Todesfälle (29,3 %) auf, wobei der jeweilige prozentuale Anteil der Todesfälle in der Gruppe der Patienten mit abweichenden Dosierungen bzw. Chemotherapeutika (37,1 %) im Vergleich zur Patientengruppe mit Dosierungen und Chemotherapeutika nach amerikanischem Schema (17,4 %) höher war. Die Patientengruppe mit Dosierungen und Chemotherapeutika nach amerikanischem Schema wies dementsprechend mit 66,1 % auch eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate als die Patientengruppe mit abweichenden Dosierungen bzw. Chemotherapeutika (59,4 %) auf.

Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den beiden Patientengruppen erwiesen sich jedoch als nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,436$).



Patienten unter Risiko

Amerik. Schema	23	(0)	20	(2)	11	(1)	7	(1)	5	(0)	4	(0)	1	(0)	1	(0)	0
Abweichende Schemata	35	(2)	31	(4)	24	(3)	19	(1)	13	(1)	9	(1)	5	(1)	1	(0)	0

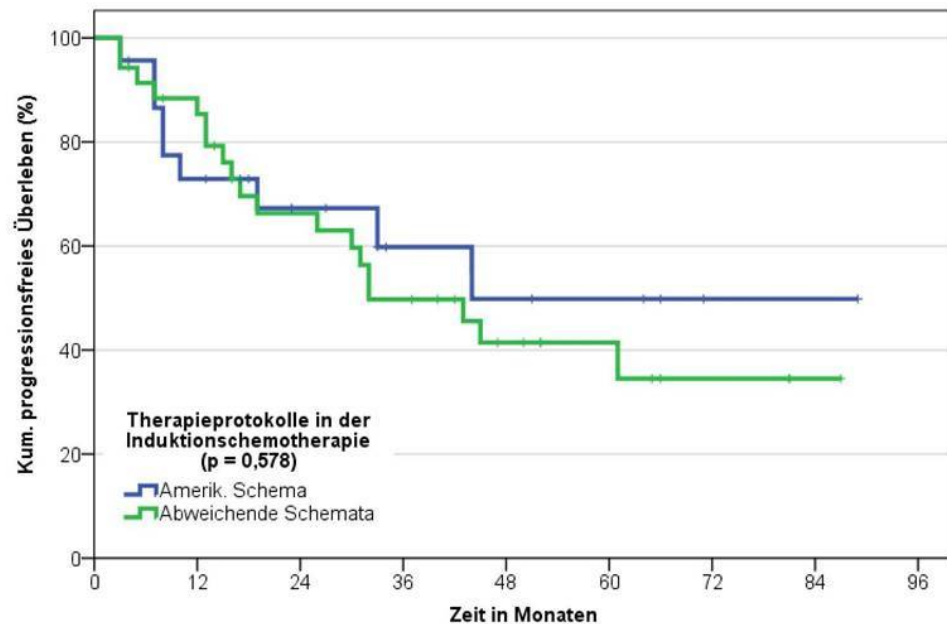
Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)

Das progressionsfreie Überleben gegliedert für die 2 Patientengruppen nach den Therapie-schemata in der Induktionschemotherapie wird in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 17 veranschaulicht.

In der Patientengruppe, die alle 3 Zyklen mit Dosierungen und Chemotherapeutika nach amerikanischem Schema erhielt, wurden bis zum Dezember 2016 von 23 Patienten bei 9 Patienten (39,1 %) Ereignisse (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumor-erkrankung oder Tod jeglicher Ursache) bekannt. In der Patientengruppe, die die geplante Anzahl der Zyklen mit abweichenden Dosierungen und / oder Chemotherapeutika erhielt, waren 19 von 35 Patienten (54,3 %) von bekannten Ereignissen betroffen.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Diagnosestellung ohne ein Ereignis zu überleben, betrug 49,8 % bei Patienten, die 3 Zyklen mit Dosierungen und Chemotherapeutika nach amerikanischem Schema durchliefen, und 41,4 % bei Patienten, die 3 (bzw. 4) Zyklen mit abweichenden Dosierungen und / oder Chemotherapeutika behandelt wurden.

Es stellte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den Therapieschemen in der Induktionschemotherapie und der progressionsfreien Überlebenszeit heraus (Log-rank-Test: $p = 0,578$).



Patienten unter Risiko

Amerik. Schema	23	(6)	16	(1)	10	(1)	6	(1)	5	(0)	4	(0)	1	(0)	1	(0)	0
Abweichende Schemata	35	(5)	28	(6)	20	(5)	15	(2)	9	(0)	6	(1)	3	(0)	1	(0)	0

Abbildung 17: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)

4.7.2 Einfluss von Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie

Analog zur Induktionschemotherapie wurde auch für die medikamentöse Anschlusstherapie ein Zusammenhang zwischen den Therapieprotokollen und dem direkten Tumoransprechen nach der Anschlusstherapie untersucht. Dafür wurden die 60 Patienten, die eine konsolidierende Radiochemo- oder Radioimmuntherapie durchliefen, wiederum in 2 Gruppen eingeteilt. Da der derzeitige Goldstandard für die konkomitante Radiochemotherapie eine dreimalige Gabe von Cisplatin 100 mg/m^2 vorsieht und ein Erreichen bzw. ein möglichst hohes Antasten der Gesamtdosis als prognostisch günstig gilt (20)(22), wurde die eine Gruppe mit 18 von 60 Patienten (30,0 %) gebildet, die in der ganzen Anschlusstherapie insgesamt mindestens eine Gesamtdosis von 200 mg/m^2 Cisplatin unabhängig vom Schema der Verabreichung erreichten. Die andere Gruppe mit 41 von 60 Patienten (68,3 %) schloss alle Patienten ein, die weniger als eine Gesamtdosis von 200 mg/m^2 Cisplatin oder andere Chemothe-

rapeutika bzw. monoklonale Antikörper erhielten. Bei 1 Patientenfall (1,7%) blieb das Chemotherapieprotokoll unbekannt, sodass letztendlich eine Gesamtanzahl von 59 Patienten vorlag.

Die Kreuztabelle in Tabelle 16 stellt das direkte Tumoransprechen nach der Anschluss-therapie in Bezug auf die Therapieprotokolle in der medikamentösen Anschluss-therapie dar.

Der Einfluss der Therapieprotokolle auf das direkte Tumoransprechen stellte sich dabei als nicht signifikant heraus (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,407$).

		Direktes Tumoransprechen nach Anschluss-therapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Med. Anschluss-therapie	GD Cisplatin $\geq 200 \text{ mg/m}^2$	N	18	0	0	18
		%	100,0	0,0	0,0	100,0
	GD Cisplatin $< 200 \text{ mg/m}^2$, andere Chemotherapeutika / monokl. Antikörper	N	35	5	1	41
		%	85,4	12,2	2,4	100,0
Gesamtsumme		N	53	5	1	59
		%	89,8	8,5	1,7	100,0

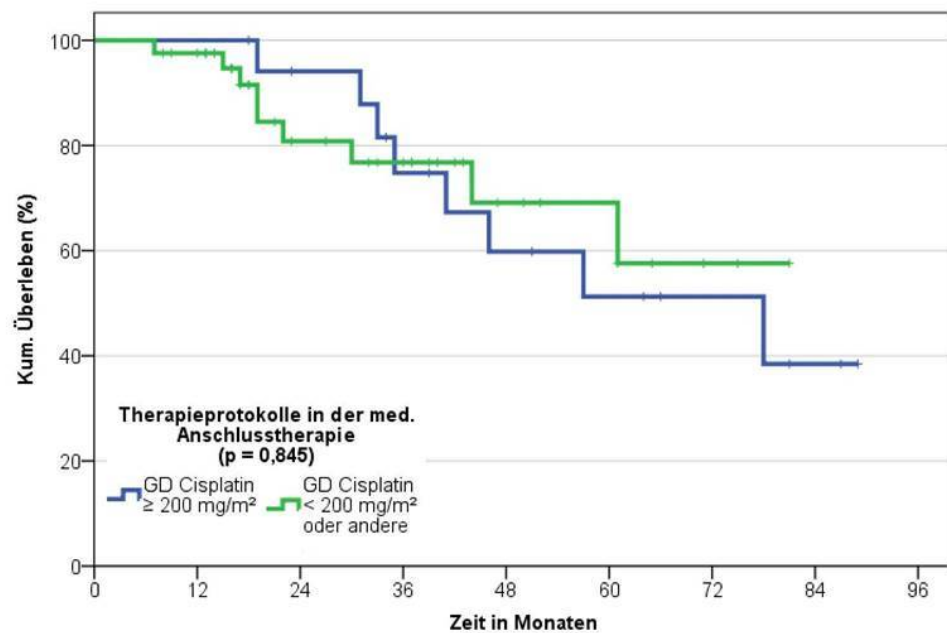
Tabelle 16: Direktes Tumoransprechen nach der Anschluss-therapie differenziert nach den Therapieprotokollen in der Anschluss-therapie

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 18 gibt Auskunft über die Gesamtlebenszeit ab Diagnosedatum aufgeteilt nach den beiden Patientengruppen abhängig von den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschluss-therapie.

Insgesamt konnten von 59 Patienten 17 Todesfälle (28,8 %) verzeichnet werden (Stand Dezember 2016). Unter den 18 Patienten, die mindestens eine Cisplatin-Gesamtdosis von 200 mg/m^2 erreichten, war der Anteil der bekannten Todesfälle mit 44,4 % (8 Todesfälle) deutlich höher. Dabei waren 5 der 8 Todesfälle (62,5 %) tumorbedingt. In der anderen Patientengruppe, die eine Cisplatin-Gesamtdosis $< 200 \text{ mg/m}^2$ oder andere Chemotherapeutika bzw. monoklonale Antikörper erhielt, stellten sich von 41 Patienten 9 Todesfälle (22,0 %) heraus.

Die 5-Jahres-Überlebensrate zeigte in der Patientengruppe, die mindestens eine Gesamtdosis Cisplatin $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ erhielt, mit 51,3 % einen geringeren Wert als in der anderen Patientengruppe mit 69,1 %, der eine Gesamtdosis Cisplatin $< 200 \text{ mg/m}^2$ oder andere Chemotherapeutika bzw. monoklonale Antikörper verabreicht wurde.

Es ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie und dem Gesamtüberleben (Log-rank-Test, $p = 0,845$).



Patienten unter Risiko

GD Cisplatin $\geq 200 \text{ mg/m}^2$	18	(0)	18	(1)	15	(3)	11	(2)	8	(1)	6	(0)	4	(1)	2	(0)	0
GD Cisplatin $< 200 \text{ mg/m}^2$ oder andere	41	(1)	37	(5)	21	(1)	16	(1)	8	(0)	6	(1)	2	(0)	0	(0)	0

Abbildung 18: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)

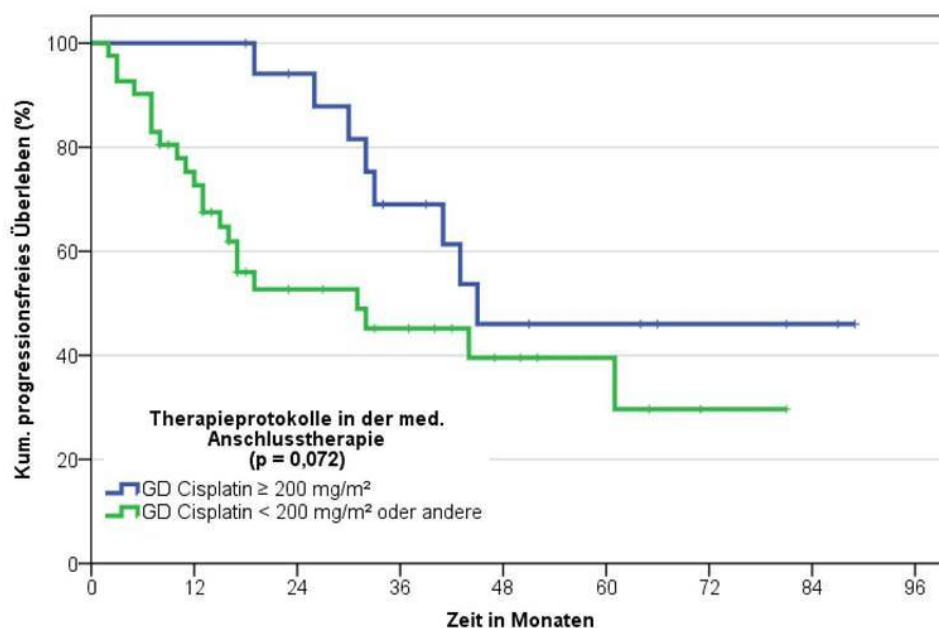
Die progressionsfreie Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum ist für die beiden Patientengruppen aufgeteilt nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 19 veranschaulicht.

Bis zum Dezember 2016 wurden von 18 Patienten, die eine Cisplatin-Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m^2 erreichten, bei 8 Patienten (44,4 %) ein Ereignis (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung oder Tod jeglicher Ursache) dokumentiert. Von 41 Patienten, die weniger als eine Gesamtdosis von 200 mg/m^2 Cisplatin, andere

Chemotherapeutika oder monoklonale Antikörper erhielten, wurde bei 22 Patienten (53,7 %) ein Ereignis bekannt.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Diagnosestellung ohne ein Ereignis zu überleben, lag bei 46,0 % in der Patientengruppe mit einer Mindestgesamtdosis von 200 mg/m² Cisplatin und bei 39,5 % in der übrigen Patientengruppe.

Die beobachteten Unterschiede in der progressionsfreien Überlebenszeit ab Diagnosedatum waren dennoch nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,072$).



Patienten unter Risiko

GD Cisplatin \geq 200 mg/m ²	18	(0)	18	(1)	15	(4)	10	(3)	6	(0)	5	(0)	3	(0)	2	(0)	0
GD Cisplatin < 200 mg/m ² oder andere	41	(11)	28	(7)	15	(2)	11	(1)	6	(0)	4	(1)	1	(0)	0	(0)	0

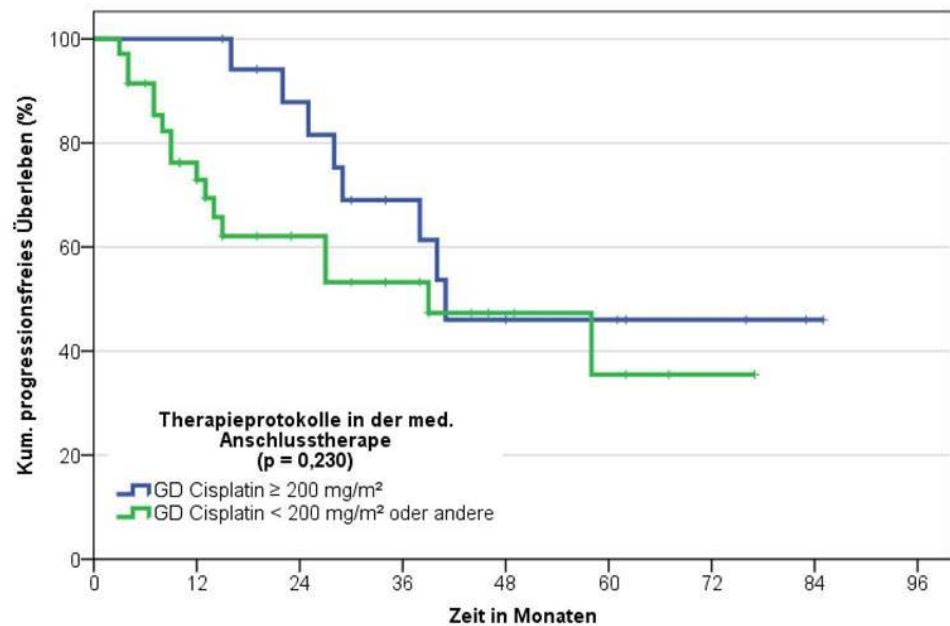
Abbildung 19: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)

Insgesamt traten von 60 Patienten, die eine medikamentöse Anschlusstherapie erhielten, bei 6 Patienten (10,0 %) bereits Ereignisse vor Beginn der Anschlusstherapie auf. Aus diesem Grund ist in Abbildung 20 die Überlebensfunktion der progressionsfreien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie erst ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie zusätzlich aufgeführt. Da bei 1 Patientenfall (1,7 %) das Therapieprotokoll unbekannt war, konnten hierbei 53 Patientenfälle berücksichtigt werden.

Von 18 Patientenfällen, die eine Cisplatin-Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² erlangten, konnte ebenso bei 8 Patienten (44,4 %) bis zum Dezember 2016 ein Ereignis (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung oder Tod jeglicher Ursache) festgestellt werden. Von 35 Patienten, die weniger als eine Gesamtdosis von 200 mg/m² Cisplatin, andere Chemotherapeutika oder monoklonale Antikörper erhielten, zeigte sich bei 16 Patienten (45,7 %) ein Ereignis.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach dem Beginn der konsolidierenden Bestrahlung im Rahmen der Anschlusstherapie ohne ein aufgetretenes Ereignis zu überleben, betrug 46,0 % bei Patienten, die mindestens eine Cisplatin-Gesamtdosis von 200 mg/m² erreichten, und 35,5 % bei Patienten mit einer geringeren Cisplatin-Gesamtdosis, abweichenden Chemotherapeutika oder monoklonalen Antikörpern.

Auch auf die progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Bestrahlung konnte kein signifikanter Einfluss der Therapieprotokolle in der medikamentösen Anschlusstherapie belegt werden (Log-rank-Test: $p = 0,230$).



Patienten unter Risiko

GD Cisplatin ≥ 200 mg/m ²	18	(0)	18	(2)	14	(3)	9	(3)	5	(0)	5	(0)	3	(0)	1	(0)	0
GD Cisplatin < 200 mg/m ² oder andere	35	(9)	21	(3)	14	(2)	10	(1)	5	(1)	3	(0)	1	(0)	0	(0)	0

Abbildung 20: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)

4.7.3 Einfluss von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie

Die Kreuztabelle in Tabelle 17 veranschaulicht das direkte Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie in Bezug auf das Auftreten und Nicht-Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen innerhalb der Induktionschemotherapie.

Ein signifikanter Einfluss vom Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen auf das direkte Tumoransprechen konnte nicht nachgewiesen werden (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,517$).

		Direktes Tumoransprechen nach Induktionschemotherapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Induktionschemotherapie	Abweichungen / vorzeitige Abbrüche aufgetreten	N	29	7	5	41
		%	70,7	17,1	12,2	100,0
	Keine Abweichungen / vorzeitigen Abbrüche aufgetreten	N	22	6	1	29
		%	75,9	20,7	3,4	100,0
Gesamtsumme		N	51	13	6	70
		%	72,9	18,6	8,6	100,0

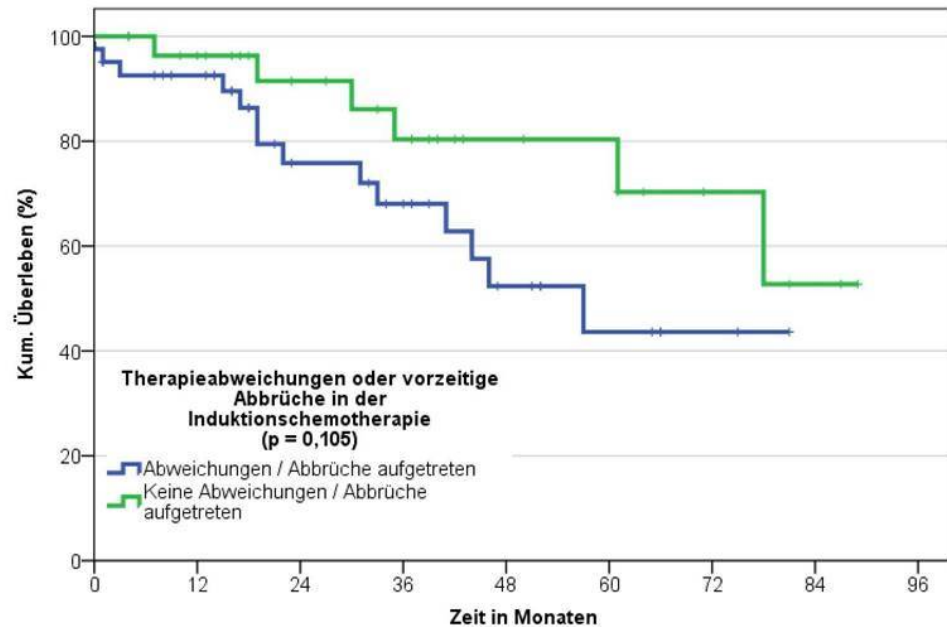
Tabelle 17: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemotherapie

Differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen stellt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 21 die Gesamtüberlebenszeit ab dem Diagnosedatum dar.

Im Dezember 2016 waren von 41 Patienten, bei denen im Laufe der Induktionschemotherapie Abweichungen vom Therapieprotokoll oder vorzeitige Therapieabbrüche auftraten, 14 Todesfälle (34,1 %) bekannt. Die andere Gruppe mit 29 Patienten, die die Induktionschemotherapie planmäßig durchlief, verzeichnete 6 Todesfälle (20,7 %).

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 80,4 % bei Patienten ohne und 43,6 % bei Patienten mit Abweichungen oder Abbrüchen innerhalb der Induktionschemotherapie.

Die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben erwiesen sich jedoch als nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,105$).



Patienten unter Risiko

Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	41	(3)	33	(5)	20	(2)	15	(3)	9	(1)	5	(0)	2	(0)	0	(0)	0
Keine Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	29	(1)	24	(1)	18	(2)	14	(0)	9	(0)	8	(1)	4	(1)	2	(0)	0

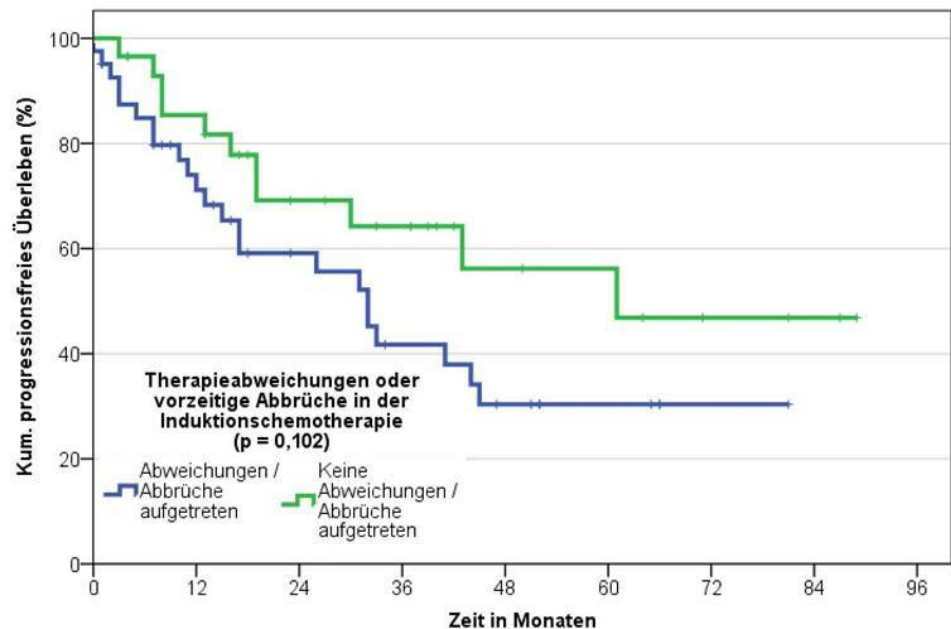
Abbildung 21: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionstherapie (Stand Dezember 2016)

Das progressionsfreie Überleben für die beiden Patientengruppen eingeteilt nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionstherapie beleuchtet die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 22.

Bis zum Dezember 2016 wurden von 41 Patienten, bei denen Abweichungen oder vorzeitige Abbrüche in der Induktionstherapie auftraten, bei 23 Patienten (56,1 %) Ereignisse (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung bzw. Tod jeglicher Ursache) verzeichnet. Bei den übrigen 29 Patienten, die die Induktionstherapie nach Protokoll durchliefen, wurden bei 11 Patienten (37,9 %) Ereignisse bekannt.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Diagnosestellung ohne Ereignis zu überleben, belief sich in der Patientengruppe mit Abweichungen oder Abbrüchen auf 30,3 % und in der Patientengruppe ohne Abweichungen oder Abbrüchen auf 56,2 %.

Allerdings war die Korrelation zwischen dem Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen in der Induktionschemotherapie und dem progressionsfreien Überleben nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,102$).



Patienten unter Risiko

Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	41	(11)	25	(4)	17	(5)	11	(3)	7	(0)	4	(0)	1	(0)	0	(0)	0
Keine Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	29	(4)	23	(4)	15	(1)	12	(1)	7	(0)	6	(1)	3	(0)	2	(0)	0

Abbildung 22: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)

4.7.4 Einfluss von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Anschluss-therapie

Insgesamt traten von 64 Patienten, die eine Anschluss-therapie erhielten, bei 35 Patienten (54,7 %) eine Therapieabweichung oder ein Therapieabbruch vom Chemotherapie- und / oder Bestrahlungsprotokoll auf. Von 1 Patientin (1,6 %), die mit einer alleinigen konsolidierenden Radiotherapie behandelt wurde, lagen keine Informationen über den Therapieverlauf vor. Dieser Patientenfall wurde nicht mit eingeschlossen. Die übrigen 28 Patienten (43,8 %) erhielten die gesamte Anschluss-therapie nach Protokoll, sodass 63 gültige Fälle vorlagen.

Die Kreuztabelle in Tabelle 18 stellt das direkte Tumoransprechen nach der Anschluss-therapie in Bezug auf das Auftreten und Nicht-Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen in der Anschluss-therapie dar.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen und dem direkten Tumoransprechen lag dabei nicht vor (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,490$).

		Direktes Tumoransprechen nach Anschlusstherapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Gesamte Anschluss-therapie	Abweichungen / vorzeitige Abbrüche aufgetreten	N	33	2	0	35
		%	94,3	5,7	0,0	100,0
	Keine Abweichungen / vorzeitigen Abbrüche aufgetreten	N	24	3	1	28
		%	85,7	10,7	3,6	100,0
Gesamtsumme		N	57	5	1	63
		%	90,5	7,9	1,6	100,0

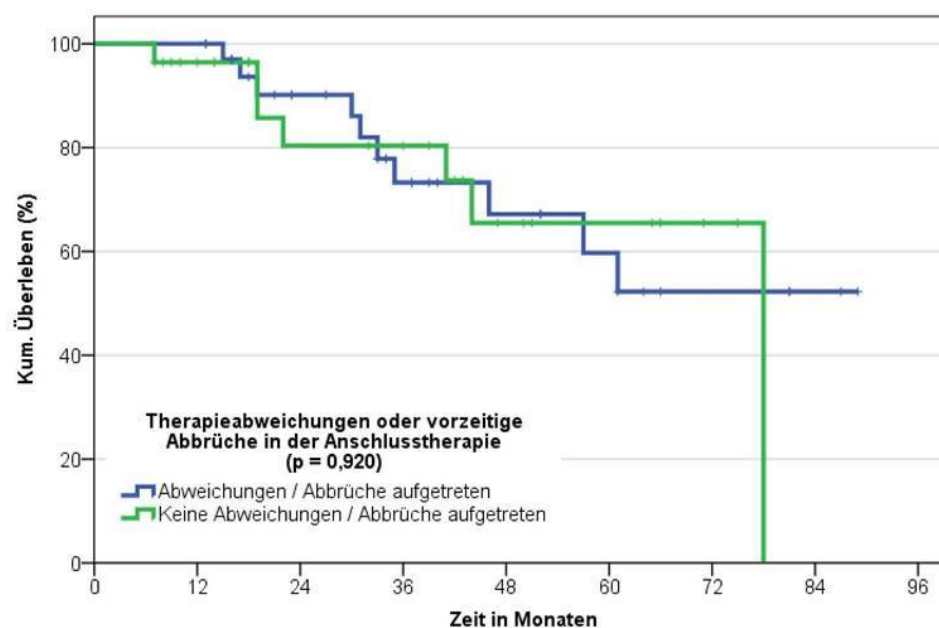
Tabelle 18: Direktes Tumoransprechen nach der Anschlusstherapie nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie)

Die Gesamtüberlebenszeit ab dem Diagnosedatum differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Abweichungen oder vorzeitigen Abbrüchen vom Chemotherapie- und / oder Bestrahlungsprotokoll der Anschlusstherapie wird in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 23 verdeutlicht.

Von 35 Patienten, bei denen Therapieabweichungen oder -abbrüche in der Anschlusstherapie auftraten, lagen 10 (28,6 %) dokumentierte Todesfälle vor. Bei den Patienten, die die Therapie nach Plan durchliefen, waren dies 7 Todesfälle von 28 Patienten (25,0 %).

Die 5-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 65,5 % bei Patienten ohne und auf 59,7 % bei Patienten mit Abweichungen oder Abbrüchen in der Anschlusstherapie.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen und der Gesamtüberlebenszeit konnte nicht ermittelt werden (Log-rank-Test, $p = 0,920$).



Patienten unter Risiko

Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	35	(0)	35	(3)	23	(4)	16	(1)	11	(1)	8	(1)	4	(0)	2	(0)	0
Keine Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	28	(1)	22	(3)	15	(0)	13	(2)	7	(0)	5	(0)	2	(1)	0	(0)	0

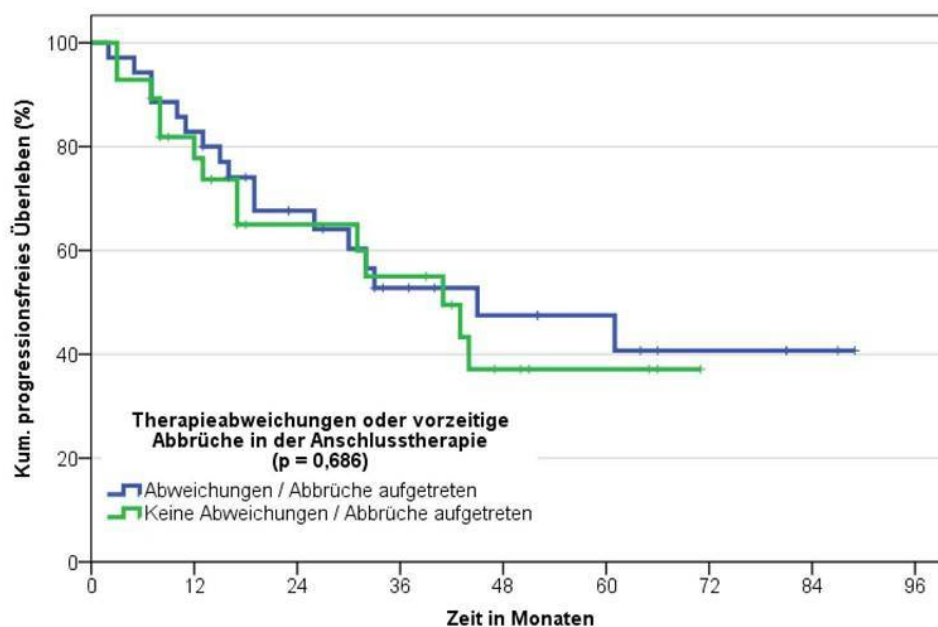
Abbildung 23: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016)

Die progressionsfreie Überlebenszeit ab dem Diagnosedatum differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Abweichungen oder vorzeitigen Abbrüchen vom Chemotherapie- und / oder Bestrahlungsprotokoll der Anschlusstherapie zeigt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 24.

Bei 17 von 35 Patienten (48,6 %), bei denen Abweichungen oder Abbrüche in der Anschlusstherapie vorkamen, konnten bis zum Dezember 2016 Ereignisse (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung bzw. Tod jeglicher Ursache) verzeichnet werden. Von 28 Patienten, die die Anschlusstherapie glatt durchliefen, zeigten sich bei 14 Patienten (50,0 %) Ereignisse.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach der Diagnosestellung von keinem Ereignis betroffen zu sein, belief sich auf 37,1 % in der Patientengruppe ohne und auf 47,5 % in der Patientengruppe mit Abweichungen oder Abbrüchen in der Anschlusstherapie.

Es stellte sich heraus, dass das Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen keinen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum ausübte (Log-rank-Test: $p = 0,686$).



Patienten unter Risiko

Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	35	(6)	29	(5)	19	(4)	12	(1)	9	(0)	7	(1)	4	(0)	2	(0)	0
Keine Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	28	(6)	19	(3)	13	(2)	11	(3)	5	(0)	3	(0)	0	(0)	0	(0)	0

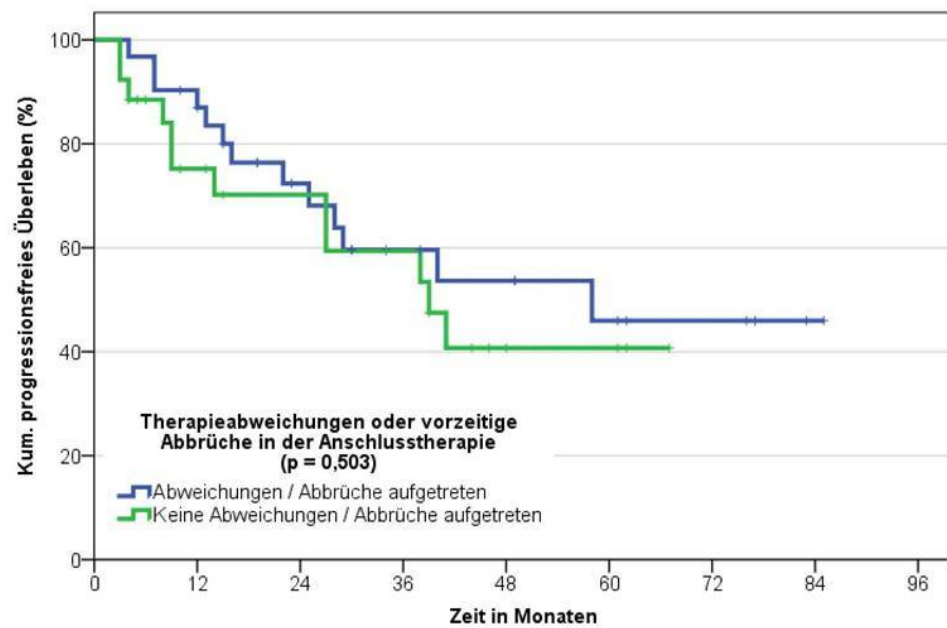
Abbildung 24: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016)

Da bei 6 von 64 Patienten (9,4 %), die eine Anschlusstherapie durchliefen, zeitlich bereits vor Beginn der Anschlusstherapie ein Ereignis eintrat, ist zusätzlich die progressionsfreie Überlebenszeit differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen in der Anschlusstherapie erst ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 25 dargestellt. Bei 1 Patientin (1,6 %) blieb der Therapieverlauf unbekannt und wurde nicht mit eingeschlossen, sodass hierbei insgesamt 57 gültige Patientenfälle vorlagen.

Von 31 Patienten, bei denen es innerhalb der Anschlusstherapie zu Abweichungen oder Abbrüchen kam, zeigte sich bis zum Dezember 2016 bei 13 Patienten (41,9 %) ein Ereignis (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung bzw. Tod jeglicher Ursache). Von 26 Patienten, die die Anschlusstherapie planmäßig erhielten, traf bei 12 Patienten (46,2 %) ein Ereignis ein.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Beginn der Strahlentherapie ohne ein Ereignis zu überleben, belief sich auf 40,7 % bei Patienten ohne und auf 46,0 % bei Patienten mit Abweichungen oder Abbrüchen in der Anschlusstherapie.

Auch auf die progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie zeigte das Auftreten von Therapieabweichungen oder -vorzeitigen Abbrüchen keinen signifikanten Einfluss (Log-rank-Test: $p = 0,503$).



Patienten unter Risiko

Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	31	(4)	25	(4)	17	(3)	11	(1)	9	(1)	6	(0)	4	(0)	1	(0)	0
Keine Abweichungen / Abbrüche aufgetreten	26	(6)	16	(1)	13	(2)	10	(3)	3	(0)	3	(0)	0	(0)	0	(0)	0

Abbildung 25: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016)

4.8 Auftreten von Toxizitäten

4.8.1 Gruppeneinteilung der Toxizitäten

Insgesamt traten innerhalb des Behandlungszeitraums sowie in der Nachsorge 166 verschiedene Arten von Toxizitäten auf, von denen sich 148 relevante Toxizitäten in Anlehnung an die Einteilung in der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 in 30 Gruppen zusammenschließen ließen (82). Die Gruppierung der Toxizitäten zeigt Tabelle 19. Die absolute Häufigkeit N ist die Gesamtanzahl, wie oft eine Information zu einer Toxizität über den gesamten Erhebungszeitraum und dem ganzen Patientenkollektiv, in dem insgesamt 760 Untersuchungen getätigt wurden, vorlag. Diese Information kann dabei sowohl das Auftreten als auch das bekannte Nicht-Auftreten einer Toxizität bedeuten. Theoretisch müssten also $N = 760$ Informationen zu einer Toxizität vorliegen, wenn zu jeder Untersuchung eine Information über diese Toxizität erhoben werden konnte. Da allerdings nicht zu allen Toxizitäten aufgrund von unvollständigen Untersuchungsergebnissen, mangelnder Dokumentation oder lückenhafter Informationsübermittlung externer Behandlungen gleich viele Informationen zur Verfügung standen, setzten sich die Toxizitätsgruppen ungleich zusammen. Deshalb stellen die relativen und kumulierten Prozentangaben den Anteil vorhandener Informationen der einzelnen Toxizitäten innerhalb der jeweiligen Gruppe bezogen auf die höchstmögliche absolute Häufigkeit ($N = 760$) dar.

CTCAE-Oberthemen	Gruppeneinteilung	N	% relativ	% kumuliert
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	1. Fatigue	727	95,7	95,7
	2. Sonstige allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Fieber	727	15,9	15,9
	Gesichts- / Halsschwellung	726	15,9	31,9
	Nachtschweiß	727	15,9	47,8
	Peripheres Ödem	727	15,9	63,8
	Schmerzen	727	15,9	79,7
	Schüttelfrost	727	15,9	95,6
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	3. Endokrine Erkrankungen			
	Hyperparathyreoidismus	726	31,8	31,8
	Hyperthyreose	310	13,6	45,4
	Hypothyreose	310	13,6	59,0

<i>Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes</i>	4. Erkrankung der lokalen Haut und Unterhaut	728	95,8	95,8
	5. Sonstige Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes			
	Acneiform rash	727	9,6	9,6
	Alopezie	727	9,6	19,1
	Hautfibrose	727	9,6	28,7
	Hand-Fuß-Syndrom	727	9,6	38,3
	Hauthyperpigmentation	727	9,6	47,8
	Hautulzeration	727	9,6	57,4
	Nagelverlust	727	9,6	67,0
	Teleangiektasie	727	9,6	76,5
Urtikaria	727	9,6	86,1	
Xerodermie	727	9,6	95,7	
<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege</i>	6. Erkrankungen der Niere und Harnwege			
	Akutes Nierenversagen	502	13,2	13,2
	Chronische Niereninsuffizienz	727	19,1	32,3
	Exsikkose	727	19,1	51,5
	Harnverhalt	727	19,1	70,6
	Polyurie	727	19,1	89,7
<i>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</i>	7. Anämie	489	64,3	64,3
	8. Leukopenie			
	Leukopenie	485	31,9	31,9
	Neutropenie	229	15,1	47,0
	9. Thrombozytopenie	487	64,1	64,1
<i>Erkrankungen des Herzens</i>	10. Erkrankungen des Herzens			
	Herzrhythmusstörung	727	31,9	31,9
	Perikarderguss	727	31,9	63,8
	Supraventrikuläre Tachykardie	727	31,9	95,7
<i>Erkrankungen des Metabolismus und der Ernährung</i>	11. Hypoalbuminämie	243	32,0	32,0
	12. Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie			
	Hyperkaliämie	481	7,9	7,9
	Hyperkalzämie	436	7,2	15,1
	Hypernatriämie	481	7,9	23,0

	Hyperurikämie	330	5,4	28,4
	Hypokaliämie	482	7,9	36,3
	Hypokalzämie	436	7,2	43,5
	Hypomagnesiämie	145	2,4	45,9
	Hyponatriämie	481	7,9	53,8
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	13. Dysgeusie	727	95,7	95,7
	14. Periphere sensible Neuropathie	727	95,7	95,7
	15. Sonstige Erkrankungen des Nervensystems			
	Autonome Polyneuropathie	727	6,8	6,8
	Bewusstseinsstörung	727	6,8	13,7
	Brachiale Plexopathie	727	6,8	20,5
	Dysosmie	727	6,8	27,3
	Enzephalopathie	727	6,8	34,2
	Fazialisschwäche	727	6,8	41,0
	Horner-Syndrom	727	6,8	47,8
	Hypoglossusparese	726	6,8	54,7
	Kopfschmerzen	727	6,8	61,5
	Krämpfe	727	6,8	68,3
	Präsynkope	727	6,8	75,2
	Schlaganfall	727	6,8	82,0
Synkope	727	6,8	88,8	
Tremor	727	6,8	95,6	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	16. Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
	Gehörgangscholesteatom	727	13,7	13,7
	Gehörgangsentzündung	727	13,7	27,3
	Hörminderung	230	4,3	31,7
	Mittelohrentzündung	727	13,7	45,3
	Otalgie	727	13,7	59,0
	Tinnitus	727	13,7	72,7
Vertigo	727	13,7	86,3	
<i>Gastro- intestinale Erkrankungen</i>	17. Dyspepsie			
	Dyspepsie	727	15,9	15,9
	Emesis	727	15,9	31,9
	Flatulenz	727	15,9	47,8
	Nausea	727	15,9	63,8
Gastroösophageale Reflux-	727	15,9	79,7	

	krankheit			
	Sodbrennen	727	15,9	95,7
	18. Dysphagie	727	95,7	95,7
	19. Mukositis	728	95,8	95,8
	20. Mundtrockenheit	727	95,7	95,7
	21. Sonstige gastrointestinale Erkrankungen			
	Analfissur	727	5,3	5,3
	Aszites	727	5,3	10,6
	Bauchschmerzen	727	5,3	15,9
	Darmischämie	727	5,3	21,3
	Diarrhoe	727	5,3	26,6
	Duodenitis	727	5,3	31,9
	Enteritis	727	5,3	37,2
	Gastrointestinale Blutung	727	5,3	42,5
	Gastritis	727	5,3	47,8
	Hypersalivation	727	5,3	53,1
	Kolitis	727	5,3	58,4
	Kolonperforation	727	5,3	63,8
	Magenulkus	727	5,3	69,1
	Obstipation	727	5,3	74,4
	Ösophagitis	727	5,3	79,7
	Ösophagusstenose	727	5,3	85,0
	Ulcus duodeni	727	5,3	90,3
	Zungenbeweglichkeit eingeschränkt	726	5,3	95,7
	22. Hypertonie	460	60,5	60,5
	23. Sonstige Gefäßerkrankungen			
<i>Gefäß- erkrankungen</i>	Hämatom	727	15,9	15,9
	Hitzewallung	727	15,9	31,9
	Hypotonie	461	10,1	42,0
	Raynaud-Syndrom	727	15,9	57,9
	Thrombose	727	15,9	73,9
	Thrombophlebitis	727	15,9	89,8
	24. Infektionen und Infestationen			
<i>Infektionen und Infestationen</i>	Augeninfektion	727	4,6	4,6
	Balanitis	727	4,6	9,1
	Bronchiale Infektion	727	4,6	13,7

	Hautinfektion	727	4,6	18,2
	Harnwegsinfektion	727	4,6	22,8
	Erhöhte Infektparameter	727	4,6	27,3
	Infektiöse Rhinitis	727	4,6	31,9
	Infektion an körperfremdem Material	727	4,6	36,4
	Laryngitis	727	4,6	41,0
	Lungeninfektion	728	4,6	45,6
	Magen-Darm-Infektion	727	4,6	50,1
	MRSA-Infektion	727	4,6	54,7
	Mukosale Infektion: Herpes	727	4,6	59,2
	Mukosale Infektion: Soor	727	4,6	63,8
	Nagelinfektion	727	4,6	68,3
	Osteomyelitis	727	4,6	72,9
	Paronychie	727	4,6	77,4
	Peritonitis	727	4,6	82,0
	Sepsis	727	4,6	86,6
	Sinusitis	727	4,6	91,1
	Wundinfektion	727	4,6	95,7
	25. Psychiatrische Erkrankungen			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Delirium	727	19,1	19,1
	Depression	727	19,1	38,3
	Schlafstörung	727	19,1	57,4
	Unruhe	727	19,1	76,5
	Verwirrung, Desorientierung	727	19,1	95,7
	26. Dysphonie			
<i>Respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen</i>	Aphonie	727	47,8	47,8
	Dysphonie	727	47,8	95,7
	27. Intraorales Ödem, Pharynxödem und Larynxödem	727	95,7	95,7
	28. Sonstige respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen			
	Aspirationssymptomatik	727	6,4	6,4
	COPD	727	6,4	12,8
	Dyspnoe	727	6,4	19,1
Epistaxis	727	6,4	25,5	
Hämoptyse	727	6,4	31,9	
Husten	727	6,4	38,3	

	Hypoxie	727	6,4	44,6
	Lungenödem	727	6,4	51,0
	Nasenatmungsbehinderung	727	6,4	57,4
	Pleuraerguss	727	6,4	63,8
	Produktiver Husten	727	6,4	70,1
	Respiratorische Insuffizienz	727	6,4	76,5
	Rhinorrhoe	727	6,4	82,9
	Schluckauf	727	6,4	89,3
	Stridor	727	6,4	95,7
<i>Untersuchungen</i>	29. Gewichtsverlust	570	75,0	75,0
<i>Verletzung, Vergiftung und Eingriff bedingte Komplikationen</i>	30. Verletzung, Vergiftung und Eingriff bedingte Komplikationen			
	Blutung	727	23,9	23,9
	Fraktur	727	23,9	47,8
	Wunddehiszenz	727	23,9	71,7
	Wundkomplikation	727	23,9	95,7

Tabelle 19: Gruppierung der Toxizitäten

Folgende übrige 18 Toxizitäten wurden aufgrund geringer Präsenz oder unerheblicher Bedeutung nicht in der Auswertung berücksichtigt und keiner Gruppe zugeordnet: Allergische Reaktion, Augenflimmern, Foetor ex ore, Fremdkörpergefühl, Gallenblasenobstruktion, Glaukom, Konjunktivitis, Myalgie, Myositis, Osteonekrose des Kiefers, Retinopathie, Rückenschmerzen, Splenomegalie, Trismus, Tumorblutung, verschwommene Sicht, Zahnstellungsveränderung, Zahnwurzelfraktur.

4.8.2 Auftreten von Toxizitäten

Tabelle 20 bis Tabelle 39 beleuchten das Auftreten von Toxizitäten zu den einzelnen Therapie- und Untersuchungszeitpunkten näher. Dabei ist jeweils anhand der 30 Toxizitätsgruppen aus Kapitel 4.8.1 die Patientenanzahl N dargestellt, bei der mindestens 1 Toxizität innerhalb der Toxizitätsgruppe auftrat. Angenommen, bei einem Patienten kamen innerhalb einer Toxizitätsgruppe, die sich aus mehreren Toxizitäten zusammensetzte, sowohl bekanntes Nicht-Auftreten als auch keine Angaben zu einzelnen Toxizitäten vor, so wurde der Patient zu „k. A.“ eingeordnet, da das Auftreten mindestens 1 Toxizität innerhalb dieser Gruppe nicht sicher verneint werden konnte. Die prozentualen Angaben in den Spalten der Übergruppe „Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten“ beziehen sich immer auf das jeweilige N_{gesamt} des Therapie- oder Untersuchungszeitpunktes. Des Weiteren geben die Tabellen Auskunft über die Anzahl der Patienten, bei der sich innerhalb der Toxizitätsgruppe in

Anlehnung an die Graduierung in der CTCAE-Version 4.0 (siehe Tabelle 6) mindestens ein Schweregrad 3 ausprägte (82). Hierbei beziehen sich die prozentualen Angaben auf das N_{gesamt} des Therapie- oder Untersuchungszeitpunktes jeweils abzüglich der Patientenzahl mit keiner Angabe in den einzelnen Toxizitätsgruppen.

Alle Toxizitäten wurden nach dem jeweiligen aktuellen Untersuchungsbefund des Therapie- oder Untersuchungszeitpunktes graduiert. Lediglich die Toxizitäten Gewichtsverlust und Hörminderung (in der Toxizitätsgruppe „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ enthalten) wurden jeweils als Differenz zum Vorbefund vor Erkrankungsbeginn (Gewichtsverlust) oder Therapiebeginn (Hörminderung) aufgefasst. Zum Untersuchungszeitpunkt „vor Therapiebeginn“ konnte folglich bei einer bestehenden Hypakusis keine Differenz ermittelt werden, so dass diese jeweils als Grad 1 dokumentiert wurde.

Toxizitätsgruppe	Vor Therapiebeginn, $N_{\text{gesamt}} = 70$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	6 (8,6)	60 (85,7)	4 (5,7)	1 (1,5)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	49 (70,0)	17 (24,3)	4 (5,7)	2 (3,0)
3. Endokrine Erkrankungen	13 (18,6)	45 (64,3)	12 (17,1)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	3 (4,3)	63 (90,0)	4 (5,7)	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	2 (2,9)	64 (91,4)	4 (5,7)	1 (1,5)
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	3 (4,3)	63 (90,0)	4 (5,7)	0
7. Anämie	41 (58,6)	26 (37,1)	3 (4,3)	1 (1,5)
8. Leukopenie	0	50 (71,4)	20 (28,6)	0
9. Thrombozytopenie	2 (2,9)	65 (92,9)	3 (4,3)	0
10. Erkrankungen des Herzens	3 (4,3)	63 (90,0)	4 (5,7)	0
11. Hypoalbuminämie	12 (17,1)	30 (42,9)	28 (40,0)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	25 (35,7)	7 (10,0)	38 (54,3)	0
13. Dysgeusie	4 (5,7)	62 (88,6)	4 (5,7)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (1,4)	65 (92,9)	4 (5,7)	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	4 (5,7)	62 (88,6)	4 (5,7)	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	36 (51,4)	25 (35,7)	9 (12,9)	0
17. Dyspepsie	0	66 (94,3)	4 (5,7)	0
18. Dysphagie	52 (74,3)	14 (20,0)	4 (5,7)	6 (9,1)
19. Mukositis	0	66 (94,3)	4 (5,7)	0
20. Mundtrockenheit	1 (1,4)	65 (92,9)	4 (5,7)	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	9 (12,9)	57 (81,4)	4 (5,7)	2 (3,0)
22. Hypertonie	56 (80,0)	10 (14,3)	4 (5,7)	17 (25,8)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	6 (8,6)	59 (84,3)	5 (7,1)	0
24. Infektionen und Infestationen	7 (10,0)	59 (84,3)	4 (5,7)	1 (1,5)
25. Psychiatrische Erkrankungen	2 (2,9)	64 (91,4)	4 (5,7)	0
26. Dysphonie	31 (44,3)	35 (50,0)	4 (5,7)	2 (3,0)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	1 (1,4)	65 (92,9)	4 (5,7)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	18 (25,7)	48 (68,6)	4 (5,7)	5 (7,6)
29. Gewichtsverlust	33 (47,1)	29 (41,4)	8 (11,4)	7 (11,3)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	6 (8,6)	60 (85,7)	4 (5,7)	1 (1,5)

Tabelle 20: Auftreten von „Toxizitäten“ vor Therapiebeginn

Toxizitätsgruppe	ICT 1. Zyklus, $N_{\text{gesamt}} = 70$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	35 (50,0)	31 (44,3)	4 (5,7)	2 (3,0)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	33 (47,1)	33 (47,1)	4 (5,7)	2 (3,0)
3. Endokrine Erkrankungen	17 (24,3)	20 (28,6)	33 (47,1)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	9 (12,9)	57 (81,4)	4 (5,7)	1 (1,5)
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	18 (25,7)	48 (68,6)	4 (5,7)	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	11 (15,7)	54 (77,1)	5 (7,1)	3 (4,6)
7. Anämie	59 (84,3)	6 (8,6)	5 (7,1)	3 (4,6)
8. Leukopenie	31 (44,3)	28 (40,0)	11 (15,7)	15 (25,4)
9. Thrombozytopenie	20 (28,6)	45 (64,3)	5 (7,1)	1 (1,5)
10. Erkrankungen des Herzens	5 (7,1)	61 (87,1)	4 (5,7)	0
11. Hypoalbuminämie	34 (48,6)	10 (14,3)	26 (37,1)	1 (2,3)
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	54 (77,1)	1 (1,4)	15 (21,4)	16 (29,1)
13. Dysgeusie	5 (7,1)	61 (87,1)	4 (5,7)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	5 (7,1)	61 (87,1)	4 (5,7)	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	13 (18,6)	53 (75,7)	4 (5,7)	5 (7,6)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	16 (22,9)	12 (17,1)	42 (60,0)	0
17. Dyspepsie	40 (57,1)	26 (37,1)	4 (5,7)	10 (15,2)
18. Dysphagie	25 (35,7)	41 (58,6)	4 (5,7)	5 (7,6)
19. Mukositis	19 (27,1)	47 (67,1)	4 (5,7)	4 (6,1)
20. Mundtrockenheit	4 (5,7)	62 (88,6)	4 (5,7)	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	38 (54,3)	29 (41,4)	3 (4,3)	9 (13,4)
22. Hypertonie	56 (80,0)	3 (4,3)	11 (15,7)	25 (42,4)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	22 (31,4)	37 (52,9)	11 (15,7)	3 (5,1)
24. Infektionen und Infestationen	32 (45,7)	34 (48,6)	4 (5,7)	9 (13,6)
25. Psychiatrische Erkrankungen	5 (7,1)	61 (87,1)	4 (5,7)	1 (1,5)
26. Dysphonie	10 (14,3)	56 (80,0)	4 (5,7)	3 (4,5)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	66 (94,3)	4 (5,7)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	17 (24,3)	49 (70,0)	4 (5,7)	3 (4,5)
29. Gewichtsverlust	35 (50,0)	27 (38,6)	8 (11,4)	4 (6,5)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	6 (8,6)	60 (85,7)	4 (5,7)	1 (1,5)

Tabelle 21: Auftreten von Toxizitäten im 1. Zyklus der Induktionstherapie

Toxizitätsgruppe	ICT 2. Zyklus, $N_{\text{gesamt}} = 64$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	29 (45,3)	32 (50,0)	3 (4,7)	1 (1,6)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	26 (40,6)	35 (54,7)	3 (4,7)	1 (1,6)
3. Endokrine Erkrankungen	13 (20,3)	19 (29,7)	32 (50,0)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	12 (18,8)	49 (76,6)	3 (4,7)	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	17 (26,6)	44 (68,8)	3 (4,7)	1 (1,6)
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	10 (15,6)	50 (78,1)	4 (6,3)	2 (3,3)
7. Anämie	57 (89,1)	0	7 (10,9)	5 (8,8)
8. Leukopenie	33 (51,6)	17 (26,6)	14 (21,9)	9 (18,0)
9. Thrombozytopenie	14 (21,9)	42 (65,6)	8 (12,5)	3 (5,4)
10. Erkrankungen des Herzens	9 (14,1)	52 (81,3)	3 (4,7)	0
11. Hypoalbuminämie	24 (37,5)	14 (21,9)	26 (40,6)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	44 (68,8)	0	20 (31,3)	12 (27,3)
13. Dysgeusie	7 (10,9)	54 (84,4)	3 (4,7)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	6 (9,4)	55 (85,9)	3 (4,7)	1 (1,6)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	5 (7,8)	56 (87,5)	3 (4,7)	4 (6,6)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	13 (20,3)	11 (17,2)	40 (62,5)	0
17. Dyspepsie	26 (40,6)	35 (54,7)	3 (4,7)	2 (3,3)
18. Dysphagie	15 (23,4)	46 (71,9)	3 (4,7)	2 (3,3)
19. Mukositis	14 (21,9)	47 (73,4)	3 (4,7)	2 (3,3)
20. Mundtrockenheit	2 (3,1)	59 (92,2)	3 (4,7)	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	30 (46,9)	31 (48,4)	3 (4,7)	4 (6,6)
22. Hypertonie	53 (82,8)	0	11 (17,2)	19 (35,8)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	12 (18,8)	41 (64,1)	11 (17,2)	1 (1,9)
24. Infektionen und Infestationen	18 (28,1)	43 (67,2)	3 (4,7)	6 (9,8)
25. Psychiatrische Erkrankungen	5 (7,8)	56 (87,5)	3 (4,7)	1 (1,6)
26. Dysphonie	7 (10,9)	54 (84,4)	3 (4,7)	2 (3,3)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	61 (95,3)	3 (4,7)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	19 (29,7)	42 (65,6)	3 (4,7)	4 (6,6)
29. Gewichtsverlust	36 (56,3)	23 (35,9)	5 (7,8)	5 (8,5)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	2 (3,1)	59 (92,2)	3 (4,7)	0

Tabelle 22: Auftreten von Toxizitäten im 2. Zyklus der Induktionstherapie

Toxizitätsgruppe	ICT 3. Zyklus, $N_{\text{gesamt}} = 59$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	27 (45,8)	28 (47,5)	4 (6,8)	3 (5,5)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	28 (47,5)	27 (45,8)	4 (6,8)	1 (1,8)
3. Endokrine Erkrankungen	12 (20,3)	23 (39,0)	24 (40,7)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	11 (18,6)	44 (74,6)	4 (6,8)	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	18 (30,5)	37 (62,7)	4 (6,8)	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	11 (18,6)	44 (74,6)	4 (6,8)	3 (5,5)
7. Anämie	56 (94,9)	0	3 (5,1)	10 (17,9)
8. Leukopenie	37 (62,7)	5 (8,5)	17 (28,8)	16 (38,1)
9. Thrombozytopenie	19 (32,2)	37 (62,7)	3 (5,1)	3 (5,4)
10. Erkrankungen des Herzens	7 (11,9)	48 (81,4)	4 (6,8)	3 (5,5)
11. Hypoalbuminämie	20 (33,9)	22 (37,3)	17 (28,8)	2 (4,8)
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	42 (71,2)	1 (1,7)	16 (27,1)	13 (30,2)
13. Dysgeusie	10 (16,9)	45 (76,3)	4 (6,8)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	14 (23,7)	42 (71,2)	3 (5,1)	1 (1,8)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	5 (8,5)	50 (84,7)	4 (6,8)	2 (3,6)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	16 (27,1)	22 (37,3)	21 (35,6)	4 (10,5)
17. Dyspepsie	26 (44,1)	29 (49,2)	4 (6,8)	1 (1,8)
18. Dysphagie	19 (32,2)	36 (61,0)	4 (6,8)	1 (1,8)
19. Mukositis	14 (23,7)	41 (69,5)	4 (6,8)	0
20. Mundtrockenheit	4 (6,8)	51 (86,4)	4 (6,8)	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	17 (28,8)	38 (64,4)	4 (6,8)	3 (5,5)
22. Hypertonie	54 (91,5)	1 (1,7)	4 (6,8)	20 (36,4)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	22 (37,3)	32 (54,2)	5 (8,5)	3 (5,6)
24. Infektionen und Infestationen	25 (42,4)	30 (50,8)	4 (6,8)	4 (7,3)
25. Psychiatrische Erkrankungen	6 (10,2)	49 (83,1)	4 (6,8)	1 (1,8)
26. Dysphonie	8 (13,6)	47 (79,7)	4 (6,8)	2 (3,6)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	55 (93,2)	4 (6,8)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	12 (20,3)	43 (72,9)	4 (6,8)	3 (5,5)
29. Gewichtsverlust	36 (61,0)	18 (30,5)	5 (8,5)	5 (9,3)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	5 (8,5)	50 (84,7)	4 (6,8)	2 (3,6)

Tabelle 23: Auftreten von Toxizitäten im 3. Zyklus der Induktionstherapie

Toxizitätsgruppe	Anschluss therapie, $N_{\text{gesamt}} = 64$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	43 (67,2)	18 (28,1)	3 (4,7)	10 (16,4)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	56 (87,5)	5 (7,8)	3 (4,7)	18 (29,5)
3. Endokrine Erkrankungen	17 (26,6)	16 (25,0)	31 (48,4)	1 (3,0)
4. Erkrankung der lokalen Haut	59 (92,2)	2 (3,1)	3 (4,7)	19 (31,1)
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	31 (48,4)	30 (46,9)	3 (4,7)	4 (6,6)
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	20 (31,3)	38 (59,4)	6 (9,4)	2 (3,4)
7. Anämie	59 (92,2)	0	5 (7,8)	11 (18,6)
8. Leukopenie	41 (64,1)	15 (23,4)	8 (12,5)	15 (26,8)
9. Thrombozytopenie	29 (45,3)	30 (46,9)	5 (7,8)	5 (8,5)
10. Erkrankungen des Herzens	6 (9,4)	55 (85,9)	3 (4,7)	2 (3,3)
11. Hypoalbuminämie	27 (42,2)	8 (12,5)	29 (45,3)	1 (2,9)
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	48 (75,0)	0	16 (25,0)	15 (31,3)
13. Dysgeusie	36 (56,3)	25 (39,1)	3 (4,7)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	18 (28,1)	43 (67,2)	3 (4,7)	2 (3,3)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	13 (20,3)	48 (75,0)	3 (4,7)	7 (11,5)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	21 (32,8)	9 (14,1)	34 (53,1)	5 (16,7)
17. Dyspepsie	39 (60,9)	22 (34,4)	3 (4,7)	16 (26,2)
18. Dysphagie	59 (92,2)	2 (3,1)	3 (4,7)	48 (78,7)
19. Mukositis	56 (87,5)	5 (7,8)	3 (4,7)	38 (62,3)
20. Mundtrockenheit	36 (56,3)	25 (39,1)	3 (4,7)	3 (4,9)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	35 (54,7)	26 (40,6)	3 (4,7)	7 (11,5)
22. Hypertonie	52 (81,3)	1 (1,6)	11 (17,2)	21 (39,6)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	26 (40,6)	28 (43,8)	10 (15,6)	0
24. Infektionen und Infestationen	47 (73,4)	15 (23,4)	2 (3,1)	19 (30,6)
25. Psychiatrische Erkrankungen	14 (21,9)	47 (73,4)	3 (4,7)	4 (6,6)
26. Dysphonie	21 (32,8)	40 (62,5)	3 (4,7)	8 (13,1)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	61 (95,3)	3 (4,7)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	32 (50,0)	29 (45,3)	3 (4,7)	12 (19,7)
29. Gewichtsverlust	40 (62,5)	13 (20,3)	11 (17,2)	13 (24,5)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	4 (6,3)	57 (89,1)	3 (4,7)	1 (1,6)

Tabelle 24: Auftreten von Toxizitäten in der Anschluss therapie

Toxizitätsgruppe	Therapieende, $N_{\text{gesamt}} = 64$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	21 (32,8)	30 (46,9)	13 (20,3)	7 (13,7)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	32 (50,0)	19 (29,7)	13 (20,3)	4 (7,8)
3. Endokrine Erkrankungen	13 (20,3)	13 (20,3)	38 (59,4)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	42 (65,6)	10 (15,6)	12 (18,8)	12 (23,1)
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	23 (35,9)	28 (43,8)	13 (20,3)	2 (3,9)
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	10 (15,6)	36 (56,3)	18 (28,1)	2 (4,3)
7. Anämie	49 (76,6)	1 (1,6)	14 (21,9)	5 (10,0)
8. Leukopenie	23 (35,9)	17 (26,6)	24 (37,5)	9 (22,5)
9. Thrombozytopenie	15 (23,4)	34 (53,1)	15 (23,4)	2 (4,1)
10. Erkrankungen des Herzens	4 (6,3)	47 (73,4)	13 (20,3)	3 (5,9)
11. Hypoalbuminämie	16 (25,0)	5 (7,8)	43 (67,2)	2 (9,5)
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	37 (57,8)	0	27 (42,2)	8 (21,6)
13. Dysgeusie	24 (37,5)	27 (42,2)	13 (20,3)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	10 (15,6)	41 (64,1)	13 (20,3)	2 (3,9)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	3 (4,7)	48 (75,0)	13 (20,3)	1 (2,0)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	7 (10,9)	7 (10,9)	50 (78,1)	1 (7,1)
17. Dyspepsie	13 (20,3)	38 (59,4)	13 (20,3)	4 (7,8)
18. Dysphagie	49 (76,6)	2 (3,1)	13 (20,3)	36 (70,6)
19. Mukositis	36 (56,3)	16 (25,0)	12 (18,8)	14 (26,9)
20. Mundtrockenheit	25 (39,1)	26 (40,6)	13 (20,3)	2 (3,9)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	7 (10,9)	43 (67,2)	14 (21,9)	0
22. Hypertonie	33 (51,6)	14 (21,9)	17 (26,6)	11 (23,4)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	8 (12,5)	34 (53,1)	22 (34,4)	0
24. Infektionen und Infestationen	15 (23,4)	36 (56,3)	13 (20,3)	6 (11,8)
25. Psychiatrische Erkrankungen	6 (9,4)	45 (70,3)	13 (20,3)	1 (2,0)
26. Dysphonie	9 (14,1)	42 (65,6)	13 (20,3)	2 (3,9)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	3 (4,7)	48 (75,0)	13 (20,3)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	11 (17,2)	40 (62,5)	13 (20,3)	6 (11,8)
29. Gewichtsverlust	35 (54,7)	11 (17,2)	18 (28,1)	8 (17,4)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	51 (79,7)	13 (20,3)	0

Tabelle 25: Auftreten von Toxizitäten am Therapieende

Toxizitätsgruppe	1. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 51$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	6 (11,8)	45 (88,2)	0	2 (3,9)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	25 (49,0)	25 (49,0)	1 (2,0)	2 (4,0)
3. Endokrine Erkrankungen	9 (17,6)	9 (17,6)	33 (64,7)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	7 (13,7)	44 (86,3)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	4 (7,8)	47 (92,2)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	3 (5,9)	26 (51,0)	22 (43,1)	0
7. Anämie	21 (41,2)	7 (13,7)	23 (45,1)	2 (7,1)
8. Leukopenie	2 (3,9)	2 (3,9)	47 (92,2)	0
9. Thrombozytopenie	2 (3,9)	26 (51,0)	23 (45,1)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	51 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	1 (2,0)	2 (3,9)	48 (94,1)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	11 (21,6)	1 (2,0)	39 (76,5)	3 (25,0)
13. Dysgeusie	8 (15,7)	43 (84,3)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	7 (13,7)	44 (86,3)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	3 (5,9)	48 (94,1)	0	2 (3,9)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	12 (23,5)	3 (5,9)	36 (70,6)	1 (6,7)
17. Dyspepsie	1 (2,0)	50 (98,0)	0	0
18. Dysphagie	29 (56,9)	22 (43,1)	0	10 (19,6)
19. Mukositis	13 (25,5)	38 (74,5)	0	0
20. Mundtrockenheit	19 (37,3)	32 (62,7)	0	1 (2,0)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	4 (7,8)	47 (92,2)	0	1 (2,0)
22. Hypertonie	22 (43,1)	4 (7,8)	25 (49,0)	4 (15,4)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	7 (13,7)	19 (37,3)	25 (49,0)	0
24. Infektionen und Infestationen	6 (11,8)	45 (88,2)	0	1 (2,0)
25. Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,9)	49 (96,1)	0	1 (2,0)
26. Dysphonie	6 (11,8)	45 (88,2)	0	3 (5,9)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	15 (29,4)	36 (70,6)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	8 (15,7)	43 (84,3)	0	4 (7,8)
29. Gewichtsverlust	30 (58,8)	8 (15,7)	13 (25,5)	10 (26,3)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	1 (2,0)	50 (98,0)	0	1 (2,0)

Tabelle 26: Auftreten von Toxizitäten im 1. Recall (ca. 6 Wochen nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	2. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 47$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	3 (6,4)	43 (91,5)	1 (2,1)	1 (2,2)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	23 (48,9)	23 (48,9)	1 (2,1)	2 (4,3)
3. Endokrine Erkrankungen	6 (12,8)	11 (23,4)	30 (63,8)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	4 (8,5)	42 (89,4)	1 (2,1)	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	10 (21,3)	36 (76,6)	1 (2,1)	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	4 (8,5)	23 (48,9)	20 (42,6)	0
7. Anämie	26 (55,3)	2 (4,3)	19 (40,4)	0
8. Leukopenie	1 (2,1)	4 (8,5)	42 (89,4)	0
9. Thrombozytopenie	3 (6,4)	25 (53,2)	19 (40,4)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	46 (97,9)	1 (2,1)	0
11. Hypoalbuminämie	4 (8,5)	0	43 (91,5)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	12 (25,5)	0	35 (74,5)	2 (16,7)
13. Dysgeusie	9 (19,1)	37 (78,7)	1 (2,1)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	8 (17,0)	38 (80,9)	1 (2,1)	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	0	46 (97,9)	1 (2,1)	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	8 (17,0)	6 (12,8)	33 (70,2)	2 (14,3)
17. Dyspepsie	3 (6,4)	43 (91,5)	1 (2,1)	0
18. Dysphagie	27 (57,4)	19 (40,4)	1 (2,1)	10 (21,7)
19. Mukositis	10 (21,3)	36 (76,6)	1 (2,1)	1 (2,2)
20. Mundtrockenheit	23 (48,9)	23 (48,9)	1 (2,1)	2 (4,3)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	3 (6,4)	43 (91,5)	1 (2,1)	0
22. Hypertonie	17 (36,2)	14 (29,8)	16 (34,0)	2 (6,5)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	7 (14,9)	24 (51,1)	16 (34,0)	0
24. Infektionen und Infestationen	5 (10,6)	41 (87,2)	1 (2,1)	2 (4,3)
25. Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,3)	44 (93,6)	1 (2,1)	1 (2,2)
26. Dysphonie	6 (12,8)	40 (85,1)	1 (2,1)	2 (4,3)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	21 (44,7)	25 (53,2)	1 (2,1)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	4 (8,5)	42 (89,4)	1 (2,1)	1 (2,2)
29. Gewichtsverlust	31 (66,0)	7 (14,9)	9 (19,1)	11 (28,9)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	2 (4,3)	44 (93,6)	1 (2,1)	0

Tabelle 27: Auftreten von Toxizitäten im 2. Recall (ca. 3 Monate nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	3. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 52$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	4 (7,7)	47 (90,4)	1 (1,9)	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	15 (28,8)	36 (69,2)	1 (1,9)	0
3. Endokrine Erkrankungen	5 (9,6)	5 (9,6)	42 (80,8)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	1 (1,9)	50 (96,2)	1 (1,9)	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	9 (17,3)	42 (80,8)	1 (1,9)	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	2 (3,8)	19 (36,5)	31 (59,6)	0
7. Anämie	15 (28,8)	3 (5,8)	34 (65,4)	0
8. Leukopenie	3 (5,8)	2 (3,8)	47 (90,4)	0
9. Thrombozytopenie	3 (5,8)	15 (28,8)	34 (65,4)	0
10. Erkrankungen des Herzens	1 (1,9)	50 (96,2)	1 (1,9)	0
11. Hypoalbuminämie	1 (1,9)	3 (5,8)	48 (92,3)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	6 (11,5)	1 (1,9)	45 (86,5)	1 (14,3)
13. Dysgeusie	9 (17,3)	42 (80,8)	1 (1,9)	0
14. Periphere sensible Neuropathie	9 (17,3)	42 (80,8)	1 (1,9)	1 (2,0)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	2 (3,8)	49 (94,2)	1 (1,9)	1 (2,0)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	5 (9,6)	5 (9,6)	42 (80,8)	1 (10,0)
17. Dyspepsie	3 (5,8)	48 (92,3)	1 (1,9)	0
18. Dysphagie	18 (34,6)	33 (63,5)	1 (1,9)	4 (7,8)
19. Mukositis	10 (19,2)	41 (78,8)	1 (1,9)	1 (2,0)
20. Mundtrockenheit	26 (50,0)	25 (48,1)	1 (1,9)	1 (2,0)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	2 (3,8)	49 (94,2)	1 (1,9)	1 (2,0)
22. Hypertonie	13 (25,0)	5 (9,6)	34 (65,4)	2 (11,1)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	18 (34,6)	34 (65,4)	0
24. Infektionen und Infestationen	1 (1,9)	50 (96,2)	1 (1,9)	1 (2,0)
25. Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,8)	49 (94,2)	1 (1,9)	0
26. Dysphonie	5 (9,6)	46 (88,5)	1 (1,9)	2 (3,9)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	21 (40,4)	30 (57,7)	1 (1,9)	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	3 (5,8)	48 (92,3)	1 (1,9)	2 (3,9)
29. Gewichtsverlust	27 (51,9)	11 (21,2)	14 (26,9)	12 (31,6)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	2 (3,8)	49 (94,2)	1 (1,9)	1 (2,0)

Tabelle 28: Auftreten von Toxizitäten im 3. Recall (ca. ½ Jahr nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	4. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 46$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	4 (8,7)	42 (91,3)	0	1 (2,2)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	15 (32,6)	31 (67,4)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	6 (13,0)	4 (8,7)	36 (78,3)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	3 (6,5)	43 (93,5)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	11 (23,9)	35 (76,1)	0	1 (2,2)
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	2 (4,3)	12 (26,1)	32 (69,6)	0
7. Anämie	12 (26,1)	2 (4,3)	32 (69,6)	0
8. Leukopenie	1 (2,2)	3 (6,5)	42 (91,3)	0
9. Thrombozytopenie	1 (2,2)	13 (28,3)	32 (69,6)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	46 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	3 (6,5)	0	43 (93,5)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	7 (15,2)	1 (2,2)	38 (82,6)	3 (37,5)
13. Dysgeusie	11 (23,9)	35 (76,1)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	4 (8,7)	41 (89,1)	1 (2,2)	1 (2,2)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	4 (8,7)	42 (91,3)	0	1 (2,2)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	10 (21,7)	7 (15,2)	29 (63,0)	1 (5,9)
17. Dyspepsie	2 (4,3)	44 (95,7)	0	0
18. Dysphagie	15 (32,6)	31 (67,4)	0	2 (4,3)
19. Mukositis	9 (19,6)	37 (80,4)	0	0
20. Mundtrockenheit	24 (52,2)	22 (47,8)	0	2 (4,3)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	5 (10,9)	41 (89,1)	0	1 (2,2)
22. Hypertonie	12 (26,1)	7 (15,2)	27 (58,7)	1 (5,3)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	3 (6,5)	16 (34,8)	27 (58,7)	0
24. Infektionen und Infestationen	1 (2,2)	45 (97,8)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	46 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	5 (10,9)	41 (89,1)	0	2 (4,3)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	17 (37,0)	29 (63,0)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	6 (13,0)	40 (87,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	25 (54,3)	9 (19,6)	12 (26,1)	7 (20,6)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	1 (2,2)	45 (97,8)	0	0

Tabelle 29: Auftreten von Toxizitäten im 4. Recall (ca. 1 Jahr nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	5. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 35$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	35 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	11 (31,4)	24 (68,6)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	3 (8,6)	2 (5,7)	30 (85,7)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	35 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	1 (2,9)	34 (97,1)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (2,9)	4 (11,4)	30 (85,7)	0
7. Anämie	6 (17,1)	0	29 (82,9)	0
8. Leukopenie	1 (2,9)	0	34 (97,1)	0
9. Thrombozytopenie	2 (5,7)	4 (11,4)	29 (82,9)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	35 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	1 (2,9)	34 (97,1)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	2 (5,7)	0	33 (94,3)	0
13. Dysgeusie	6 (17,1)	29 (82,9)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	3 (8,6)	32 (91,4)	0	1 (2,9)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	2 (5,7)	33 (94,3)	0	1 (2,9)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	5 (14,3)	0	30 (85,7)	2 (40,0)
17. Dyspepsie	2 (5,7)	33 (94,3)	0	2 (5,7)
18. Dysphagie	12 (34,3)	23 (65,7)	0	4 (11,4)
19. Mukositis	13 (37,1)	22 (62,9)	0	0
20. Mundtrockenheit	19 (54,3)	16 (45,7)	0	1 (2,9)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	2 (5,7)	33 (94,3)	0	0
22. Hypertonie	4 (11,4)	1 (2,9)	30 (85,7)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	1 (2,9)	4 (11,4)	30 (85,7)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	35 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	35 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	3 (8,6)	32 (91,4)	0	2 (5,7)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	9 (25,7)	26 (74,3)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	5 (14,3)	30 (85,7)	0	2 (5,7)
29. Gewichtsverlust	18 (51,4)	3 (8,6)	14 (40,0)	5 (23,8)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	1 (2,9)	34 (97,1)	0	1 (2,9)

Tabelle 30: Auftreten von Toxizitäten im 5. Recall (ca. 1 ½ Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	6. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 29$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	29 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	4 (13,8)	25 (86,2)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	4 (13,8)	5 (17,2)	20 (69,0)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	29 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	1 (3,4)	28 (96,6)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	0	14 (48,3)	15 (51,7)	0
7. Anämie	4 (13,8)	6 (20,7)	19 (65,5)	0
8. Leukopenie	1 (3,4)	2 (6,9)	26 (89,7)	0
9. Thrombozytopenie	1 (3,4)	9 (31,0)	19 (65,5)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	29 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	1 (3,4)	28 (96,6)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	3 (10,3)	0	26 (89,7)	0
13. Dysgeusie	2 (6,9)	27 (93,1)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	3 (10,3)	26 (89,7)	0	1 (3,4)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	1 (3,4)	28 (96,6)	0	1 (3,4)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	5 (17,2)	0	24 (82,8)	2 (40,0)
17. Dyspepsie	1 (3,4)	28 (96,6)	0	1 (3,4)
18. Dysphagie	9 (31,0)	20 (69,0)	0	3 (10,3)
19. Mukositis	13 (44,8)	16 (55,2)	0	1 (3,4)
20. Mundtrockenheit	12 (41,4)	17 (58,6)	0	1 (3,4)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	0	29 (100,0)	0	0
22. Hypertonie	6 (20,7)	1 (3,4)	22 (75,9)	3 (42,9)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	7 (24,1)	22 (75,9)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	29 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	29 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	1 (3,4)	28 (96,6)	0	1 (3,4)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	4 (13,8)	25 (86,2)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	3 (10,3)	26 (89,7)	0	0
29. Gewichtsverlust	14 (48,3)	2 (6,9)	13 (44,8)	5 (31,3)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	1 (3,4)	28 (96,6)	0	0

Tabelle 31: Auftreten von Toxizitäten im 6. Recall (ca. 2 Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	7. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 26$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	26 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	5 (19,2)	21 (80,8)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	1 (3,8)	2 (7,7)	23 (88,5)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	1 (3,8)	25 (96,2)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	2 (7,7)	24 (92,3)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (3,8)	7 (26,9)	18 (69,2)	0
7. Anämie	4 (15,4)	4 (15,4)	18 (69,2)	0
8. Leukopenie	0	1 (3,8)	25 (96,2)	0
9. Thrombozytopenie	0	8 (30,8)	18 (69,2)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	26 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	1 (3,8)	25 (96,2)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	3 (11,5)	0	23 (88,5)	2 (66,7)
13. Dysgeusie	1 (3,8)	25 (96,2)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (3,8)	25 (96,2)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	2 (7,7)	24 (92,3)	0	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	4 (15,4)	1 (3,8)	21 (80,8)	1 (20,0)
17. Dyspepsie	0	26 (100,0)	0	0
18. Dysphagie	10 (38,5)	16 (61,5)	0	3 (11,5)
19. Mukositis	4 (15,4)	22 (84,6)	0	0
20. Mundtrockenheit	6 (23,1)	20 (76,9)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	2 (7,7)	23 (88,5)	1 (3,8)	0
22. Hypertonie	5 (19,2)	0	21 (80,8)	1 (20,0)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	5 (19,2)	21 (80,8)	0
24. Infektionen und Infestationen	1 (3,8)	25 (96,2)	0	1 (3,8)
25. Psychiatrische Erkrankungen	1 (3,8)	25 (96,2)	0	0
26. Dysphonie	1 (3,8)	25 (96,2)	0	1 (3,8)
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	5 (19,2)	21 (80,8)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	4 (15,4)	22 (84,6)	0	0
29. Gewichtsverlust	10 (38,5)	1 (3,8)	15 (57,7)	5 (45,5)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	26 (100,0)	0	0

Tabelle 32: Auftreten von Toxizitäten im 7. Recall (ca. 2 ½ Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	8. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 21$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	21 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	4 (19,0)	17 (81,0)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	2 (9,5)	2 (9,5)	17 (81,0)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	21 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	1 (4,8)	20 (95,2)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (4,8)	4 (19,0)	16 (76,2)	0
7. Anämie	3 (14,3)	2 (9,5)	16 (76,2)	0
8. Leukopenie	0	0	21 (100,0)	0
9. Thrombozytopenie	0	5 (23,8)	16 (76,2)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	21 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	1 (4,8)	20 (95,2)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	1 (4,8)	0	20 (95,2)	0
13. Dysgeusie	0	21 (100,0)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (4,8)	20 (95,2)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	1 (4,8)	20 (95,2)	0	1 (4,8)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	2 (9,5)	0	19 (90,5)	0
17. Dyspepsie	1 (4,8)	20 (95,2)	0	0
18. Dysphagie	3 (14,3)	18 (85,7)	0	1 (4,8)
19. Mukositis	5 (23,8)	16 (76,2)	0	1 (4,8)
20. Mundtrockenheit	8 (38,1)	13 (61,9)	0	1 (4,8)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	1 (4,8)	20 (95,2)	0	0
22. Hypertonie	3 (14,3)	1 (4,8)	17 (81,0)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	2 (9,5)	2 (9,5)	17 (81,0)	1 (25,0)
24. Infektionen und Infestationen	1 (4,8)	20 (95,2)	0	1 (4,8)
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	21 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	0	21 (100,0)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	2 (9,5)	19 (90,5)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	2 (9,5)	19 (90,5)	0	1 (4,8)
29. Gewichtsverlust	8 (38,1)	2 (9,5)	11 (52,4)	2 (20,0)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	21 (100,0)	0	0

Tabelle 33: Auftreten von Toxizitäten im 8. Recall (ca. 3 Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	9. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 17$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	1 (5,9)	16 (94,1)	0	1 (5,9)
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	1 (5,9)	16 (94,1)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	3 (17,6)	1 (5,9)	13 (76,5)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	17 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	17 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	0	5 (29,4)	12 (70,6)	0
7. Anämie	4 (23,5)	1 (5,9)	12 (70,6)	0
8. Leukopenie	2 (11,8)	0	15 (88,2)	0
9. Thrombozytopenie	1 (5,9)	4 (23,5)	12 (70,6)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	17 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	1 (5,9)	0	16 (94,1)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	3 (17,6)	0	14 (82,4)	0
13. Dysgeusie	2 (11,8)	15 (88,2)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	0	17 (100,0)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	2 (11,8)	15 (88,2)	0	1 (5,9)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	2 (11,8)	0	15 (88,2)	1 (50,0)
17. Dyspepsie	0	17 (100,0)	0	0
18. Dysphagie	3 (17,6)	14 (82,4)	0	1 (5,9)
19. Mukositis	9 (52,9)	8 (47,1)	0	1 (5,9)
20. Mundtrockenheit	9 (52,9)	8 (47,1)	0	1 (5,9)
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	0	17 (100,0)	0	0
22. Hypertonie	3 (17,6)	0	14 (82,4)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	1 (5,9)	2 (11,8)	14 (82,4)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	17 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	17 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	0	17 (100,0)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	1 (5,9)	16 (94,1)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	0	17 (100,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	9 (52,9)	3 (17,6)	5 (29,4)	2 (16,7)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	2 (11,8)	15 (88,2)	0	1 (5,9)

Tabelle 34: Auftreten von Toxizitäten im 9. Recall (ca. 3 ½ Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	10. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 14$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	14 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	0	14 (100,0)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	1 (7,1)	4 (28,6)	9 (64,3)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	14 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	14 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (7,1)	4 (28,6)	9 (64,3)	0
7. Anämie	2 (14,3)	2 (14,3)	10 (71,4)	0
8. Leukopenie	0	0	14 (100,0)	0
9. Thrombozytopenie	1 (7,1)	3 (21,4)	10 (71,4)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	14 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	0	14 (100,0)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	0	0	14 (100,0)	0
13. Dysgeusie	1 (7,1)	13 (92,9)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (7,1)	13 (92,9)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	1 (7,1)	13 (92,9)	0	1 (7,1)
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	3 (21,4)	1 (7,1)	10 (71,4)	1 (25,0)
17. Dyspepsie	0	14 (100,0)	0	0
18. Dysphagie	2 (14,3)	12 (85,7)	0	0
19. Mukositis	3 (21,4)	11 (78,6)	0	0
20. Mundtrockenheit	5 (35,7)	9 (64,3)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	1 (7,1)	13 (92,9)	0	0
22. Hypertonie	2 (14,3)	0	12 (85,7)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	2 (14,3)	12 (85,7)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	14 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	14 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	0	14 (100,0)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	1 (7,1)	13 (92,9)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	0	14 (100,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	5 (35,7)	1 (7,1)	8 (57,1)	1 (16,7)
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	14 (100,0)	0	0

Tabelle 35: Auftreten von Toxizitäten im 10. Recall (ca. 4 Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	11. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 10$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	10 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	0	10 (100,0)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	10 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	10 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
7. Anämie	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
8. Leukopenie	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
9. Thrombozytopenie	0	1 (10,0)	9 (90,0)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	10 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	1 (10,0)	0	9 (90,0)	0
13. Dysgeusie	1 (10,0)	9 (90,0)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	0	10 (100,0)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	0	10 (100,0)	0	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	1 (10,0)	0	9 (90,0)	1 (100,0)
17. Dyspepsie	1 (10,0)	9 (90,0)	0	0
18. Dysphagie	1 (10,0)	9 (90,0)	0	0
19. Mukositis	4 (40,0)	6 (60,0)	0	0
20. Mundtrockenheit	8 (80,0)	2 (20,0)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	2 (20,0)	8 (80,0)	0	0
22. Hypertonie	0	0	10 (100,0)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	0	10 (100,0)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	10 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	10 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	0	10 (100,0)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	1 (10,0)	9 (90,0)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	0	10 (100,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	2 (20,0)	1 (10,0)	7 (70,0)	0
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	10 (100,0)	0	0

Tabelle 36: Auftreten von Toxizitäten im 11. Recall (ca. 4 ½ Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	12. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 8$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	8 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	3 (37,5)	5 (62,5)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	1 (12,5)	0	7 (87,5)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	8 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	8 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	0	2 (25,0)	6 (75,0)	0
7. Anämie	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75,0)	0
8. Leukopenie	0	1 (12,5)	7 (87,5)	0
9. Thrombozytopenie	0	2 (25,0)	6 (75,0)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	8 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	0	8 (100,0)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	0	0	8 (100,0)	0
13. Dysgeusie	0	8 (100,0)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (12,5)	7 (87,5)	0	1 (12,5)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	1 (12,5)	7 (87,5)	0	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	0	0	8 (100,0)	0
17. Dyspepsie	0	8 (100,0)	0	0
18. Dysphagie	3 (37,5)	5 (62,5)	0	0
19. Mukositis	3 (37,5)	5 (62,5)	0	0
20. Mundtrockenheit	4 (50,0)	4 (50,0)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	1 (12,5)	7 (87,5)	0	0
22. Hypertonie	2 (25,0)	0	6 (75,0)	1 (50,0)
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	2 (25,0)	6 (75,0)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	8 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	8 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	3 (37,5)	5 (62,5)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	8 (100,0)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	0	8 (100,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	0
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	8 (100,0)	0	0

Tabelle 37: Auftreten von Toxizitäten im 12. Recall (ca. 5 Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	13. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 6$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	6 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	0	6 (100,0)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	1 (16,7)	0	5 (83,3)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	6 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	6 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	0	2 (33,3)	4 (66,7)	0
7. Anämie	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)	0
8. Leukopenie	0	1 (16,7)	5 (83,3)	0
9. Thrombozytopenie	0	3 (50,0)	3 (50,0)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	6 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	1 (16,7)	0	5 (83,3)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	1 (16,7)	0	5 (83,3)	0
13. Dysgeusie	0	6 (100,0)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	0	6 (100,0)	0	0
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	0	6 (100,0)	0	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	0	0	6 (100,0)	0
17. Dyspepsie	1 (16,7)	5 (83,3)	0	1 (16,7)
18. Dysphagie	4 (66,7)	2 (33,3)	0	1 (16,7)
19. Mukositis	0	6 (100,0)	0	0
20. Mundtrockenheit	0	6 (100,0)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	0	6 (100,0)	0	0
22. Hypertonie	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,7)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	6 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	6 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	2 (33,3)	4 (66,7)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	6 (100,0)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	2 (33,3)	4 (66,7)	0	1 (16,7)
29. Gewichtsverlust	1 (16,7)	0	5 (83,3)	0
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	6 (100,0)	0	0

Tabelle 38: Auftreten von Toxizitäten im 13. Recall (ca. 5 ½ Jahre nach Therapieende)

Toxizitätsgruppe	14. Recall, $N_{\text{gesamt}} = 4$ Patienten			
	Mind. 1 Toxizität in der Gruppe aufgetreten			Schweregrad
	ja N (%)	nein N (%)	k. A. N (%)	Grad ≥ 3 N (%)
1. Fatigue	0	4 (100,0)	0	0
2. Sonstige allgemeine Erkrankungen	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0
3. Endokrine Erkrankungen	0	0	4 (100,0)	0
4. Erkrankung der lokalen Haut	0	4 (100,0)	0	0
5. Sonstige Erkrankungen der Haut	0	4 (100,0)	0	0
6. Erkrankungen der Niere / Harnwege	1 (25,0)	0	3 (75,0)	0
7. Anämie	1 (25,0)	0	3 (75,0)	0
8. Leukopenie	0	0	4 (100,0)	0
9. Thrombozytopenie	0	1 (25,0)	3 (75,0)	0
10. Erkrankungen des Herzens	0	4 (100,0)	0	0
11. Hypoalbuminämie	0	0	4 (100,0)	0
12. Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie	0	0	4 (100,0)	0
13. Dysgeusie	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0
14. Periphere sensible Neuropathie	1 (25,0)	3 (75,0)	0	1 (25,0)
15. Sonst. Erkrank. des Nervensystems	0	4 (100,0)	0	0
16. Erkrankungen des Ohrs / Labyrinths	0	0	4 (100,0)	0
17. Dyspepsie	1 (25,0)	3 (75,0)	0	0
18. Dysphagie	4 (100,0)	0	0	1 (25,0)
19. Mukositis	2 (50,0)	2 (50,0)	0	0
20. Mundtrockenheit	2 (50,0)	2 (50,0)	0	0
21. Sonst. gastrointestinale Erkrankungen	0	4 (100,0)	0	0
22. Hypertonie	1 (25,0)	0	3 (75,0)	0
23. Sonstige Gefäßerkrankungen	0	1 (25,0)	3 (75,0)	0
24. Infektionen und Infestationen	0	4 (100,0)	0	0
25. Psychiatrische Erkrankungen	0	4 (100,0)	0	0
26. Dysphonie	2 (50,0)	2 (50,0)	0	0
27. I. o. Ödem, Pharynx- / Larynxödem	0	4 (100,0)	0	0
28. Sonst. resp., th. / mediast. Erkrank.	0	4 (100,0)	0	0
29. Gewichtsverlust	2 (50,0)	0	2 (50,0)	0
30. Verlet., Vergif. / Eingriff bed. Komp.	0	4 (100,0)	0	0

Tabelle 39: Auftreten von Toxizitäten im 14. Recall (ca. 6 Jahre nach Therapieende)

Auf die tabellarische Darstellung des 4. Zyklus der Induktionschemotherapie und des 15. sowie 16. Recalls wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl ($N_{\text{gesamt}} = 1$ Patient) verzichtet.

Im 4. Zyklus der Induktionschemotherapie trat mindestens 1 Toxizität 2. Schweregrades in den Toxizitätsgruppen „Anämie“, „Hypertonie“, „Dyspepsie“, „Sonstige gastrointestinale Erkrankungen“, „Sonstige allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und Infestationen“ sowie „Sonstige respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen“ auf. Mindestens 1 Nebenwirkung 3. Schweregrades zeigte sich in der Toxizitätsgruppe „Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie“. Im 15. Recall litt der Patient an mindestens 1 Toxizität maximal 2. Schweregrades aus den Toxizitätsgruppen „Gewichtsverlust“, „Hypertonie“, „Endokrine Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“. Außerdem konnte eine Anämie 3. Grades verzeichnet werden. Derselbe Patient aus dem 15. Recall besuchte auch den 16. Recall. Hier fand sich eine Toxizität (Schmerzen) 1. Grades aus der Gruppe „Sonstige allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.

Eine Übersicht über die Verteilung der höchst aufgetretenen Schweregrade pro Patient je Therapie- oder Untersuchungszeitpunkt bietet Tabelle 40. Dabei wurde die Toxizitätsgruppe „Hypertonie“ nicht mit einbezogen. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf das jeweilige N_{gesamt} .

Therapie- oder Untersuchungszeitpunkt	Höchster Schweregrad			N _{gesamt}
	Grad ≤ 2 N (%)	Grad ≥ 3 N (%)	k. A. N (%)	
Vor Therapiebeginn	43 (61,4)	24 (34,3)	3 (4,3)	70
ICT 1. Zyklus	28 (40,0)	41 (58,6)	1 (1,4)	70
ICT 2. Zyklus	35 (54,7)	28 (43,8)	1 (1,6)	64
ICT 3. Zyklus	27 (45,8)	31 (52,5)	1 (1,7)	59
ICT 4. Zyklus	0	1 (100,0)	0	1
Anschluss therapie	2 (3,1)	60 (93,8)	2 (3,1)	64
Therapieende	11 (17,2)	48 (75,0)	5 (7,8)	64
1. Recall	25 (49,0)	26 (51,0)	0	51
2. Recall	23 (48,9)	24 (51,1)	0	47
3. Recall	30 (57,7)	21 (40,4)	1 (1,9)	52
4. Recall	28 (60,9)	18 (39,1)	0	46
5. Recall	21 (60,0)	14 (40,0)	0	35
6. Recall	18 (62,1)	11 (37,9)	0	29
7. Recall	18 (69,2)	8 (30,8)	0	26
8. Recall	16 (76,2)	5 (23,8)	0	21
9. Recall	11 (64,7)	6 (35,3)	0	17
10. Recall	12 (85,7)	2 (14,3)	0	14
11. Recall	9 (90,0)	1 (10,0)	0	10
12. Recall	7 (87,5)	1 (12,5)	0	8
13. Recall	3 (50,0)	3 (50,0)	0	6
14. Recall	2 (50,0)	2 (50,0)	0	4
15. Recall	0	1 (100,0)	0	1
16. Recall	1 (100,0)	0	0	1

Tabelle 40: Verteilung der höchst aufgetretenen Schweregrade pro Patient je Therapie- oder Untersuchungszeitpunkt (ohne Hypertonie)

Zusammenfassend waren über den gesamten Zeitraum der Induktionschemotherapie 49 von 70 Patienten (70,0 %) von Toxizitäten mindestens 3. Schweregrades (ohne Hypertonie) betroffen. Bei 23 dieser 49 Patienten (46,9 %) traten im Laufe der Induktionschemotherapie ebenfalls Toxizitäten des 4. oder 5. Grades auf. Bei 1 der 70 Patientenfälle (1,4 %) lagen keine Informationen über das Auftreten von Toxizitäten während der Induktionschemotherapie vor. Mit einem Anteil an Grad 3 bzw. 4 Toxizitäten über den gesamten Behandlungszeitraum der Induktionschemotherapie von 27,8 % und 26,3 % waren die Toxizitätsgruppen „Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie“ sowie „Leukopenie“ die Spitzenreiter (ohne Hypertonie) (siehe Tabelle 21 bis Tabelle 23).

Während der Anschlusstherapie zeigten sich bei 60 von 64 Patienten (93,8 %), die eine Anschlusstherapie erhielten, Toxizitäten mindestens 3. Grades (ohne Hypertonie). 19 dieser 60 Patienten (31,7 %) erkrankten ebenso an Toxizitäten 4. Grades. Bei 2 von 64 Patienten (3,1 %) waren keine Informationen über das Auftreten von Toxizitäten während der Anschlusstherapie bekannt. Die Toxizitätsgruppen „Dysphagie“, „Mukositis“, „Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie“, „Erkrankung der lokalen Haut und Unterhaut“ sowie „Infektionen und Infestationen“ vereinten die häufigsten Grad 3 bzw. 4 Toxizitäten (ohne Hypertonie) unter der Anschlusstherapie (siehe Tabelle 24).

Das prozentuale Auftreten des Schweregrades 3 oder 4 von ausgewählten Toxizitätsgruppen bzw. Toxizitäten über den gesamten Beobachtungszeitraum wird in den Diagrammen von Abbildung 26 bis Abbildung 28 noch einmal graphisch dargestellt. 100 % entspricht dabei dem jeweiligen N_{gesamt} abzüglich der Patientenfälle mit keiner Angabe. Der 4. Zyklus der Induktionschemotherapie wurde in den Darstellungen abermals ausgelassen.

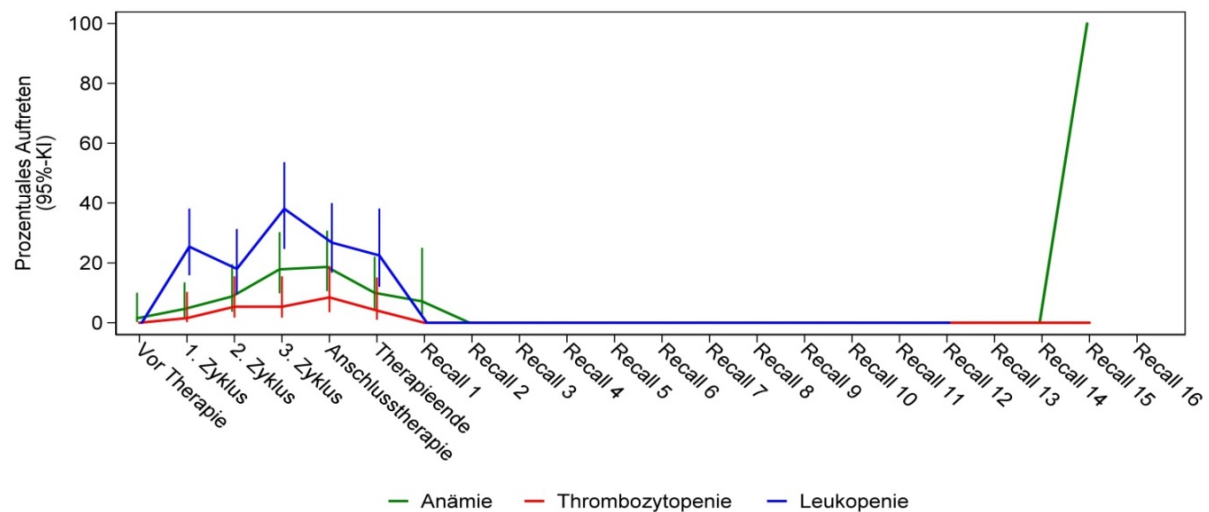


Abbildung 26: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizitätsgruppen „Anämie“, „Thrombozytopenie“ und „Leukopenie“ über den gesamten Beobachtungszeitraum (Das prozentuale Auftreten bezieht sich auf das jeweilige N_{gesamt} (= 100 %) aus Tabelle 41.)

	N_{gesamt} abzüglich der Patienten mit k. A.																					
	Vor Therapie	1. Zykl. ICT	2. Zykl. ICT	3. Zykl. ICT	Anschluss-therapie	Therapie-ende	Recall 1	Recall 2	Recall 3	Recall 4	Recall 5	Recall 6	Recall 7	Recall 8	Recall 9	Recall 10	Recall 11	Recall 12	Recall 13	Recall 14	Recall 15	Recall 16
Anämie	67	65	57	56	59	50	28	28	18	14	6	10	8	5	5	4	1	2	3	1	1	0
Thrombozytopenie	67	65	56	56	59	49	28	28	18	14	6	10	8	5	5	4	1	2	3	1	1	0
Leukopenie	50	59	50	42	56	40	4	5	5	4	1	3	1	0	2	0	1	1	1	0	1	0

Tabelle 41: Die jeweilige Patientenanzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 26

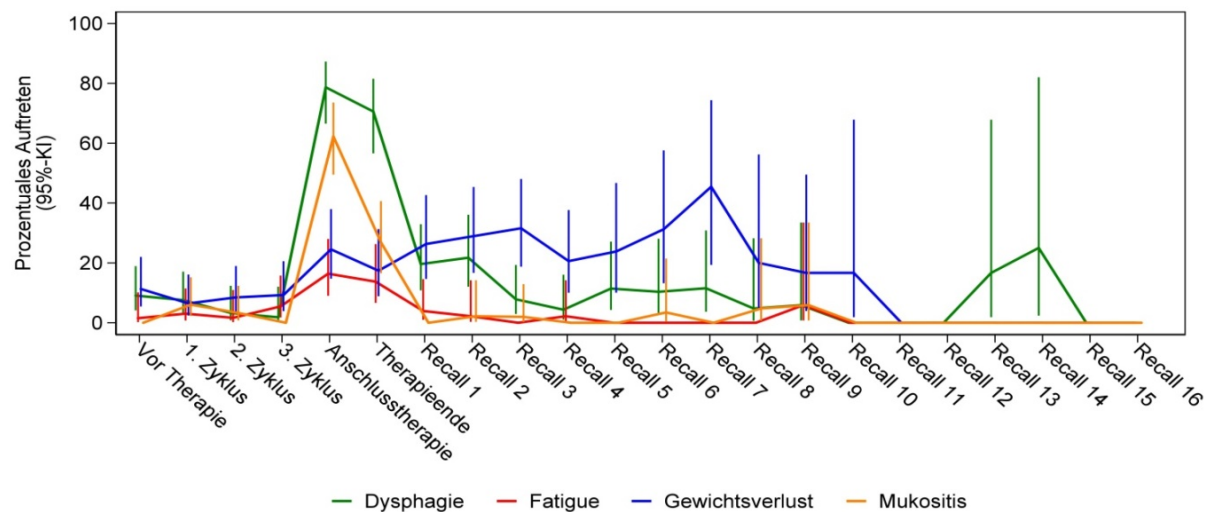


Abbildung 27: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizitätsgruppen „Dysphagie“, „Fatigue“, „Gewichtsverlust“ und „Mukositis“ über den gesamten Beobachtungszeitraum (Das prozentuale Auftreten bezieht sich auf das jeweilige N_{gesamt} (= 100 %) aus Tabelle 42.)

	N_{gesamt} abzüglich der Patienten mit k. A.																					
	Vor Therapie	1. Zykl. ICT	2. Zykl. ICT	3. Zykl. ICT	Anschluss-therapie	Therapie-ende	Recall 1	Recall 2	Recall 3	Recall 4	Recall 5	Recall 6	Recall 7	Recall 8	Recall 9	Recall 10	Recall 11	Recall 12	Recall 13	Recall 14	Recall 15	Recall 16
Dysphagie	66	66	61	55	61	51	51	46	51	46	35	29	26	21	17	14	10	8	6	4	1	1
Fatigue	66	66	61	55	61	51	51	46	51	46	35	29	26	21	17	14	10	8	6	4	1	1
Gewichtsverlust	62	62	59	54	53	46	38	38	38	34	21	16	11	10	12	6	3	3	1	2	1	0
Mukositis	66	66	61	55	61	52	51	46	51	46	35	29	26	21	17	14	10	8	6	4	1	1

Tabelle 42: Die jeweilige Patientenanzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 27

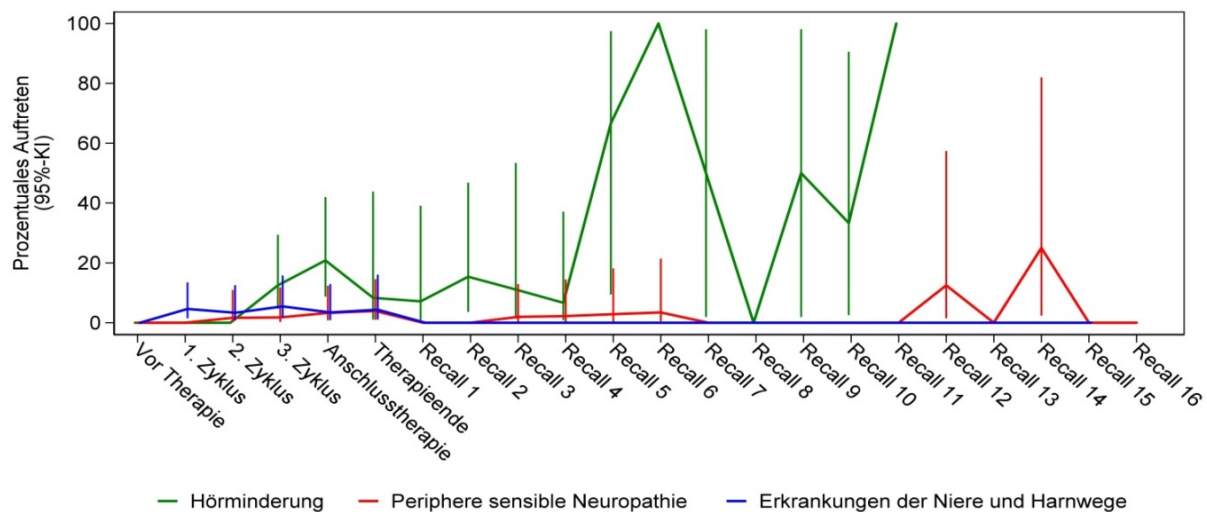


Abbildung 28: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizität Hörminderung sowie der Toxizitätsgruppen „Periphere sensible Neuropathie“ und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ über den gesamten Beobachtungszeitraum (Das prozentuale Auftreten bezieht sich auf das jeweilige N_{gesamt} (= 100 %) aus Tabelle 43.)

	N_{gesamt} abzüglich der Patienten mit k. A.																					
	Vor Therapie	1. Zykl. ICT	2. Zykl. ICT	3. Zykl. ICT	Anschluss-therapie	Therapie-ende	Recall 1	Recall 2	Recall 3	Recall 4	Recall 5	Recall 6	Recall 7	Recall 8	Recall 9	Recall 10	Recall 11	Recall 12	Recall 13	Recall 14	Recall 15	Recall 16
Hörminderung	60	19	18	32	24	12	14	13	9	15	3	2	2	1	2	3	1	0	0	0	0	0
P. sens. Neurop.	66	66	61	56	61	51	51	46	51	45	35	29	26	21	17	14	10	8	6	4	1	1
Erkrank. der Niere	66	65	60	55	58	46	29	27	21	14	5	14	8	5	5	5	1	2	2	1	1	0

Tabelle 43: Die jeweilige Patientenzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 28

4.9 Einfluss des Auftretens von Toxizitäten auf die Zielgrößen

4.9.1 Einfluss des Auftretens von Toxizitäten in der Induktionschemotherapie

Um eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Toxizitäten in der Induktionschemotherapie und dem direkten Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie, dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben zu untersuchen, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Dabei bildeten alle Patienten mit lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Toxizitäten des 4. oder 5. Schweregrades ($N = 23$, 32,9 %) unter der Induktionschemotherapie eine Gruppe (siehe Tabelle 6: Allgemeine Einteilung der Schweregrade nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (82)). Die andere Gruppe bestand aus allen übrigen Patienten, die in der Induktionschemotherapie Toxizitäten höchstens 3. Schweregrades aufwiesen ($N = 46$, 65,7 %). Da von 1 Patienten (1,4 %) gar keine Informationen über das Auftreten von Toxizitäten in der Induktionschemotherapie vorlagen, konnten 69 Patientenfälle berücksichtigt werden.

Die Kreuztabelle in Tabelle 44 stellt das direkte Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie in Bezug auf das Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten des Schweregrades 4 bzw. 5 unter Induktionschemotherapie dar. Unter Tumoransprechen wurde wiederum wie in Kapitel 4.7 die komplette und partielle Remission zusammengefasst. Keinem Tumoransprechen wurden die stabile Erkrankung und Progression zugeordnet.

Ein signifikanter Einfluss vom Auftreten von Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades auf das direkte Tumoransprechen konnte nicht ausgemacht werden (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,082$).

		Direktes Tumoransprechen nach Induktionschemotherapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Induktionschemotherapie	Toxizitäten Grad 4 / 5 unter ICT	N	20	1	2	23
		%	87,0	4,3	8,7	100,0
	Keine Toxizitäten Grad 4 / 5 unter ICT	N	30	12	4	46
		%	65,2	26,1	8,7	100,0
Gesamtsumme		N	50	13	6	69
		%	72,5	18,8	8,7	100,0

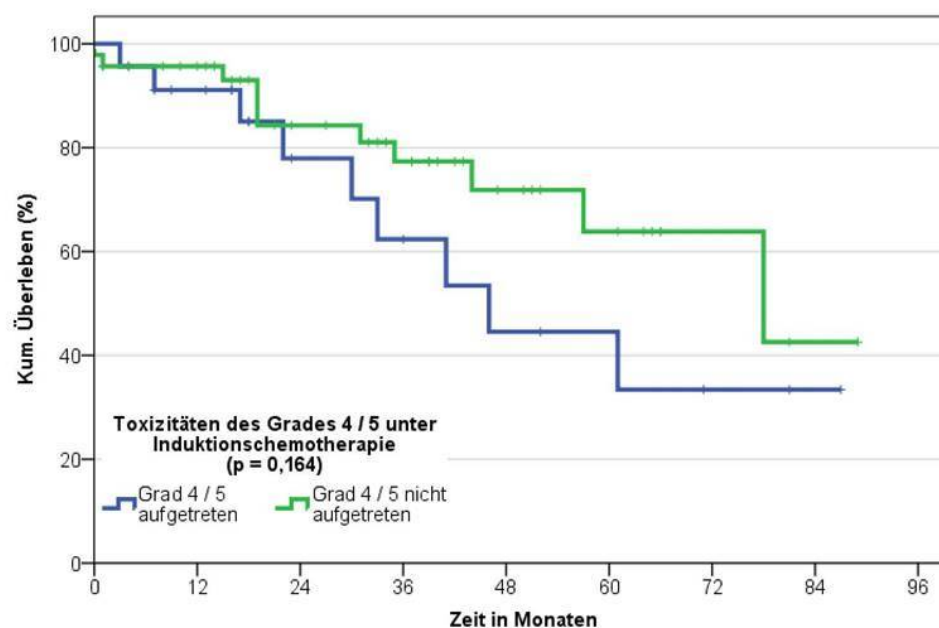
Tabelle 44: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des Grades 4 / 5 unter der Induktionschemotherapie

Das Gesamtüberleben ab Diagnosedatum differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades unter der Induktionschemotherapie stellt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 29 dar.

Insgesamt konnten bis zum Dezember 2016 20 Todesfälle unter 69 Patienten (29,0 %) verzeichnet werden. Dabei gab es 9 Todesfälle unter den 23 Patienten (39,1 %), die Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades hatten. 11 Todesfälle traten unter den 46 Patienten (23,9 %), die höchstens unter Toxizitäten 3. Grades litten, auf.

Die 5-Jahres-Überlebensrate war mit 63,8 % in der Patientengruppe, die keine Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades unter Induktionschemotherapie aufwies, höher als mit 44,5 % in der anderen Patientengruppe, die diese lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Toxizitäten zeigte.

Die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben erwiesen sich jedoch als nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,164$).



Patienten unter Risiko

Grad 4 / 5 aufgetreten	23	(2)	18	(2)	10	(2)	7	(2)	5	(0)	4	(1)	2	(0)	1	(0)	0
Grad 4 / 5 nicht aufgetreten	46	(2)	38	(4)	27	(2)	21	(1)	12	(1)	8	(0)	3	(1)	1	(0)	0

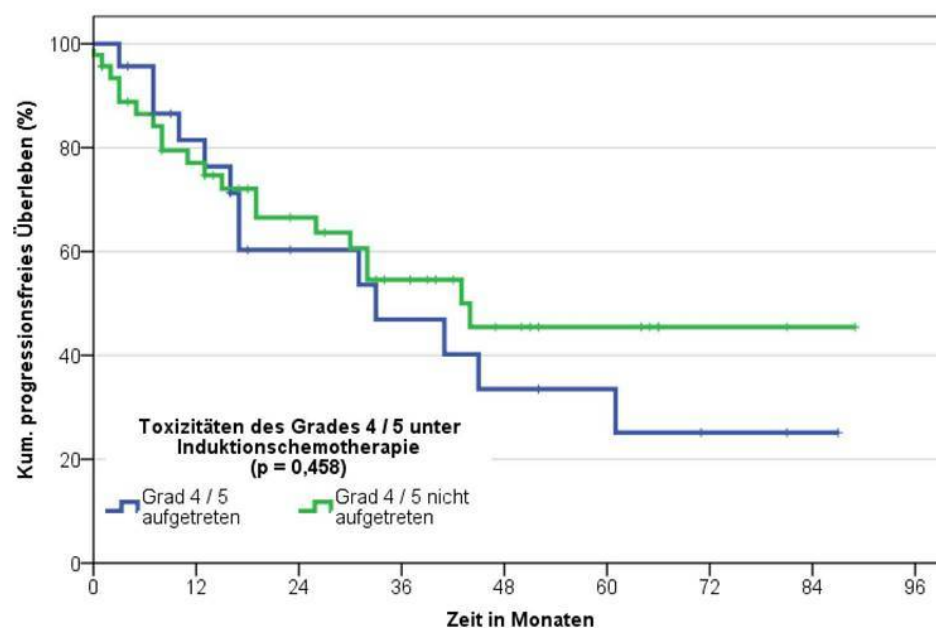
Abbildung 29: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. / 5. Grades unter der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 30 veranschaulicht die progressionsfreie Überlebenszeit für die beiden Patientengruppen eingeteilt nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades unter der Induktionschemotherapie.

Bis zum Dezember 2016 wurden von 23 Patienten, bei denen lebensbedrohliche oder tödliche Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades auftraten, bei 13 Patienten (56,5 %) Ereignisse (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung bzw. Tod jeglicher Ursache) bekannt. Unter den restlichen 46 Patienten ohne Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades trafen bei 20 Patienten (43,5 %) Ereignisse ein.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Diagnosestellung ohne ein eintreffendes Ereignis zu überleben, betrug bei Patienten, die Toxizitäten 4. bzw. 5. Grades erlitten, 33,5 %. Bei den übrigen Patienten belief sich die Wahrscheinlichkeit auf 45,5 %.

Es stellte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten lebensbedrohlicher bzw. tödlicher Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie und dem progressionsfreien Überleben heraus (Log-rank-Test: $p = 0,458$).



Patienten unter Risiko

Grad 4 / 5 aufgetreten	23	(4)	16	(4)	9	(2)	7	(2)	5	(0)	4	(1)	2	(0)	1	(0)	0
Grad 4 / 5 nicht aufgetreten	46	(10)	32	(4)	23	(4)	16	(2)	9	(0)	6	(0)	2	(0)	1	(0)	0

Abbildung 30: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. / 5. Grades unter der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)

4.9.2 Einfluss des Auftretens von Toxizitäten in der Anschlussstherapie

Um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Toxizitäten in der Anschlussstherapie und dem direkten Tumoransprechen, dem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zu prüfen, wurden die 64 Patienten, die eine Anschlussstherapie erhielten, 2 Gruppen zugeteilt. Eine Gruppe bestand aus 19 Patienten (29,7 %), die unter der Anschlussstherapie lebensbedrohliche Toxizitäten 4. Schweregrades erlitten. Die andere Gruppe umfasste 43 Patienten (67,2 %), die höchstens von Toxizitäten 3. Grades betroffen waren (siehe Tabelle 6: Allgemeine Einteilung der Schweregrade nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (82)). Da von 2 Patientenfällen (3,1 %) keine Informationen über das Auftreten von Toxizitäten unter Anschlussstherapie vorlagen, konnten hierbei 62 Patienten Berücksichtigung finden. Im Gegensatz zur Induktionschemotherapie kamen im Zeitraum der Anschlussstherapie keine tödlichen Toxizitäten 5. Grades vor.

Die Kreuztabelle in Tabelle 45 beschäftigt sich mit dem direkten Tumoransprechen nach der Anschlussstherapie in Bezug auf das Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlussstherapie.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Toxizitäten 4. Grades und dem direkten Tumoransprechen lag dabei nicht vor (Exakter Test nach Fisher: $p = 1,000$).

		Direktes Tumoransprechen nach Anschlusstherapie			Gesamtsumme	
		Tumoransprechen	Kein Tumoransprechen	Unbekanntes Tumoransprechen		
Gesamte Anschluss-therapie	Toxizitäten Grad 4 unter Anschlusstherapie	N	18	1	0	19
		%	94,7	5,3	0,0	100,0
	Keine Toxizitäten Grad 4 unter Anschlusstherapie	N	38	4	1	43
		%	88,4	9,3	2,3	100,0
Gesamtsumme		N	56	5	1	62
		%	90,3	8,1	1,6	100,0

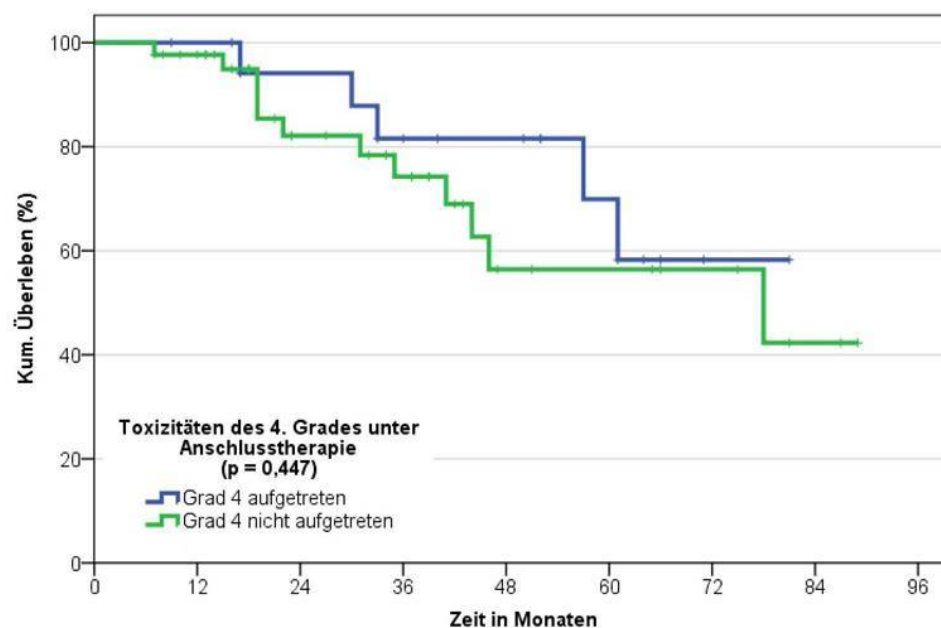
Tabelle 45: Direktes Tumoransprechen nach der Anschlusstherapie differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusstherapie

Die Gesamtüberlebenszeit gegliedert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusstherapie veranschaulicht die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 31.

Bis Dezember 2016 verstarben insgesamt 17 von 62 Patienten (27,4 %). Von 19 Patienten mit Toxizitäten 4. Grades wurden 5 Todesfälle (26,3 %) bekannt. Bei den übrigen 43 Patienten, die höchstens eine Toxizität 3. Grades unter der Anschlusstherapie ausbildeten, handelte es sich um 12 Todesfälle (27,9 %).

Bei der Patientengruppe mit Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusstherapie lag eine 5-Jahres-Überlebensrate von 69,9 % vor. Für die Patientengruppe, die nicht von Toxizitäten 4. Grades betroffen war, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 56,4 %.

Die Korrelation zwischen dem Auftreten von Toxizitäten 4. Grades und der Gesamtüberlebenszeit war jedoch nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,447$).



Patienten unter Risiko

Grad 4 aufgetreten	19	(0)	18	(1)	15	(2)	11	(0)	10	(1)	6	(1)	1	(0)	0	(0)	0
Grad 4 nicht aufgetreten	43	(1)	38	(5)	23	(2)	18	(3)	8	(0)	7	(0)	5	(1)	2	(0)	0

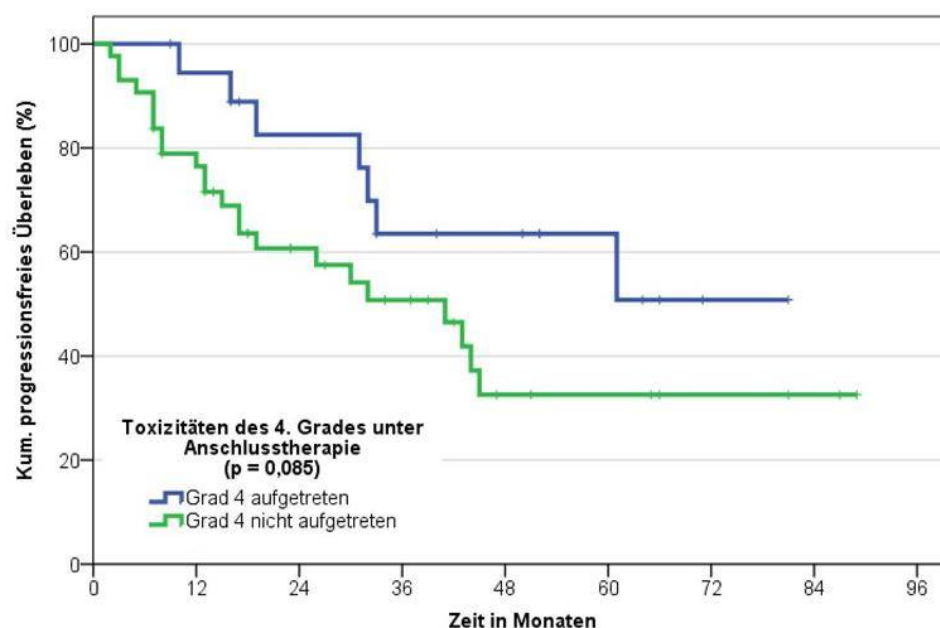
Abbildung 31: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 32 setzt sich mit der progressionsfreien Überlebenszeit ab Diagnosedatum differenziert nach dem Auftreten und Nicht-Auftreten von Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusstherapie auseinander.

Bei 7 von 19 Patienten (36,8 %), die Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusstherapie erlitten, traten bis Dezember 2016 Ereignisse (Tumorprogress, Rezidiv oder Metastasen der Primärtumorerkrankung bzw. Tod jeglicher Ursache) ein. Von den 43 übrigen Patienten ohne Toxizitäten 4. Grades betraf 23 Patienten (53,5 %) ein eintreffendes Ereignis.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Diagnosestellung ohne ein Ereignis zu überleben, war in der Patientengruppe mit Toxizitäten 4. Grades höher (63,5 %) als in der Patientengruppe, die von diesen lebensbedrohlichen Toxizitäten unter der Anschlusstherapie verschont blieb (32,6 %).

Allerdings stellten sich die beobachteten Unterschiede im progressionsfreien Überleben ab dem Diagnosedatum als nicht signifikant heraus (Log-rank-Test: $p = 0,085$).



Patienten unter Risiko

Grad 4 aufgetreten	19	(1)	17	(2)	13	(3)	9	(0)	8	(0)	5	(1)	1	(0)	0	(0)	0
Grad 4 nicht aufgetreten	43	(10)	31	(6)	19	(3)	14	(4)	6	(0)	5	(0)	3	(0)	2	(0)	0

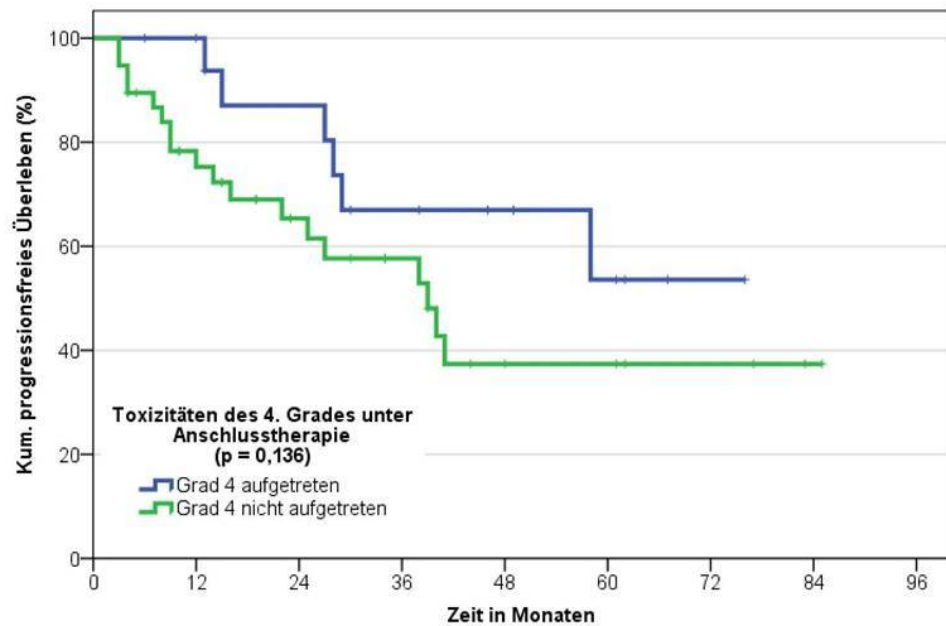
Abbildung 32: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der An-schlusstherapie (Stand Dezember 2016)

Da bereits bei 6 von 64 Patienten (9,4 %), die eine Anschlusstherapie erhielten, zeitlich be-reits vor Beginn der Anschlusstherapie ein Ereignis eintrat, ist in Abbildung 33 zusätzlich die progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier dargestellt. Es fehlten wiederum von 2 Patienten (3,1 %) Informationen zum Auftreten von Toxizitäten unter der Anschlusstherapie, sodass folglich 56 Patientenfälle vorlagen.

Bei 18 von 38 Patienten (47,4 %), die die Anschlusstherapie ohne lebensbedrohliche Toxi-zitäten 4. Grades durchliefen, wurde bis zum Dezember 2016 ein Ereignis bekannt. Unter den 18 Patienten mit Toxizitäten 4. Grades betraf 6 Patienten (33,3 %) ein Ereignis.

Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie ohne ein eintreffendes Ereignis zu überleben, belief sich bei Patienten mit Toxizitäten 4. Grades 53,6 % und bei Patienten ohne Toxizitäten 4. Grades 37,4 %.

Auch die Unterschiede im progressionsfreien Überleben ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie erwiesen sich als nicht signifikant (Log-rank-Test: $p = 0,136$).



Patienten unter Risiko

Grad 4 aufgetreten	18	(0)	16	(2)	13	(3)	9	(0)	7	(1)	4	(0)	1	(0)	0	(0)	0
Grad 4 nicht aufgetreten	38	(9)	25	(3)	17	(2)	12	(4)	5	(0)	5	(0)	3	(0)	1	(0)	0

Abbildung 33: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)

4.10 Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche

4.10.1 Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlusstherapie

Die konkreten Toxizitäten, die für Therapieabweichungen oder -abbrüche in der Induktionschemotherapie oder medikamentösen Anschlusstherapie verantwortlich waren, sind in Tabelle 46 näher aufgeschlüsselt. In 4 Patientenfällen kam es während der medikamentösen Anschlusstherapie toxizitätsbedingt zu einer Verzögerung innerhalb der Chemotherapie sowie zu einem vorzeitigen Therapieabbruch. Hierbei schließt die absolute Häufigkeit *N* sowohl die Toxizitäten, die zur Therapieabweichung, als auch die Toxizitäten, die zum Therapieabbruch führten, ein, obwohl sie jeweils bei demselben Patienten auftraten. Der 4. Zyklus der Induktionschemotherapie wurde, weil weder eine Therapieabweichung noch ein -abbruch auftrat, nicht in der Tabelle aufgeführt. Die relative prozentuale Angabe bezieht sich auf die jeweilige Gesamtzahl der toxizitätsbedingten Therapieabweichungen und -abbrüche in den

einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie bzw. in der medikamentösen Anschluss-
therapie.

Insgesamt waren von jeweils allen Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Indukti-
onschemotherapie im 1. Zyklus 8 von 17 (47,1 %), im 2. Zyklus 13 von 27 (48,1 %) sowie im
3. Zyklus 5 von 11 (45,5 %) toxizitätsbedingt. Von zusammen 36 Therapieabweichungen
oder -abbrüchen in der medikamentösen Anschluss-therapie lagen bei 31 (86,1 %) Toxizitä-
ten als Ursache vor.

	1. Zyklus	2. Zyklus	3. Zyklus	Med. An- schluss- therapie	Gesamt
	(8)*	(13)*	(5)*	(31)*	(57)*
Art der Toxizität	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Acneiform rash	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Akutes Nierenversagen	1 (12,5)	2 (15,4)	0	9 (29,0)	12 (21,1)
Anämie	0	2 (15,4)	0	4 (12,9)	6 (10,5)
Blutung	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Chronische Niereninsuffizienz	0	1 (7,7)	0	0	1 (1,8)
Diarrhoe	2 (25,0)	4 (30,8)	2 (40,0)	0	8 (14,0)
Dysphagie	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Emesis	0	3 (23,1)	0	3 (9,7)	6 (10,5)
Erhöhte Infektparameter	3 (37,5)	3 (23,1)	1 (20,0)	8 (25,8)	15 (26,3)
Erkrankung der lokalen Haut und Unterhaut	0	1 (7,7)	0	4 (12,9)	5 (8,8)
Exsikkose	1 (12,5)	4 (30,8)	1 (20,0)	5 (16,1)	11 (19,3)
Fieber	1 (12,5)	1 (7,7)	1 (20,0)	2 (6,5)	5 (8,8)
Gallenblasenobstruktion	0	1 (7,7)	0	0	1 (1,8)
Gesichts- / Halsschwellung	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Gewichtsverlust	1 (12,5)	0	0	1 (3,2)	2 (3,5)
Glaukom	0	0	0	2 (6,5)	2 (3,5)
Hämoptyse	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Hand-Fuß-Syndrom	0	0	1 (20,0)	0	1 (1,8)
Hörminderung	0	1 (7,7)	1 (20,0)	2 (6,5)	4 (7,0)
Horner-Syndrom	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Harnwegsinfekt	0	1 (7,7)	0	0	1 (1,8)
Hypokaliämie	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Hypomagnesiämie	0	0	0	1 (3,2)	1 (1,8)
Hyponatriämie	0	0	0	2 (6,5)	2 (3,5)

Infektion an körperfremdem Material	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Kolitis	1 (12,5)	1 (7,7)	0	0	2 (3,5)
Kolonperforation	0	1 (7,7)	0	0	1 (1,8)
Leukopenie	1 (12,5)	4 (30,8)	2 (40,0)	10 (32,3)	17 (29,8)
Lungeninfektion	1 (12,5)	2 (15,4)	0	1 (3,2)	4 (7,0)
Mukosale Infektion: Herpes	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Mukosale Infektion: Soor	0	1 (7,7)	0	0	1 (1,8)
Mukositis	1 (12,5)	2 (15,4)	0	5 (16,1)	8 (14,0)
Nausea	0	3 (23,1)	0	3 (9,7)	6 (10,5)
Neutropenie	0	1 (7,7)	1 (20,0)	8 (25,8)	10 (17,5)
Periphere sensible Neuropathie	0	0	1 (20,0)	3 (9,7)	4 (7,0)
Peritonitis	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Pleuraerguss	1 (12,5)	0	0	0	1 (1,8)
Sepsis	1 (12,5)	2 (15,4)	0	2 (6,5)	5 (8,8)
Synkope	1 (12,5)	1 (7,7)	0	0	2 (3,5)
Thrombozytopenie	0	0	0	3 (9,7)	3 (5,3)

Tabelle 46: Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlusstherapie

(Die mit (*) gekennzeichnete Zahl stellt die jeweilige Gesamtzahl der toxizitätsbedingten Therapieabweichungen plus Therapieabbrüche dar, auf die sich die prozentualen Angaben beziehen.)

Für die über den gesamten Behandlungsverlauf alles in allem 57 toxizitätsbedingten Therapieabweichungen und -abbrüche war eine absolute Häufigkeit von 157 Toxizitäten ursächlich, von denen 85 (54,1 %) einen Grad 3 oder 4 aufwiesen. Bei einem Patienten trafen oft jeweils mehrere Toxizitäten auf einmal zusammen, die schließlich gemeinsam eine Abweichung oder einen Abbruch hervorriefen. Im Median der toxizitätsbedingten Therapieabweichungen und -abbrüche waren dies 2 Toxizitäten mit einer Streubreite von 1 bis 10. Bei keinem Patienten musste aufgrund von Fieber in der Neutropenie vom Therapieprotokoll abgewichen oder die Therapie abgebrochen werden.

44 von 74 (59,5 %) Toxizitäten, die zu Therapieabweichungen oder -abbrüche in der Induktionschemotherapie führten, waren von Grad 3 oder 4. Im 2. Zyklus war dabei der Anteil der Grad 3 und 4 Toxizitäten mit 64,3 %, im Vergleich zu 52,4 % im 1. und 54,5 % im 3. Zyklus, am höchsten. Für die medikamentöse Anschlusstherapie konnte bei 41 von 83 (49,4 %) für Abweichungen oder Abbrüche verantwortlichen Toxizitäten ein Grad 3 oder 4 ermittelt werden.

4.10.2 Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlentherapie

Im Rahmen der konsolidierenden Strahlentherapie ereignete sich in 3 Patientenfällen eine ausschließliche toxizitätsbedingte Dosisreduktion. Folgende Toxizitäten waren explizit ursächlich:

1. Respiratorische Insuffizienz und Pneumonie
2. Akute ischämische Colitis, Durchwanderungsperitonitis und Gallenblasenhydrops
3. Radiogene Dermatitis, Sepsis und ansteigende Retentionsparameter

4.11 Follow-up

Nach Ende der Anschlusstherapie wurden die Patienten in die regelmäßige Nachsorge eingeschlossen. Im 1. Jahr nach Therapieende wurden 4 Recall-Termine in der Auswertung berücksichtigt und in den darauffolgenden Jahren jeweils 2 Recall-Termine pro Jahr. Die Zeitpunkte der Nachsorgeuntersuchungen und die Frequenz des Besuchs bis zum Dezember 2016 präzisiert Tabelle 47. Die prozentuale Angabe bezieht sich dabei auf die Anzahl von 64 Patienten, die eine Anschlusstherapie erhielt.

Recall-Termin Nr.	Ungefähre Zeit nach Therapieende	N (%)
1	6 Wochen	51 (79,7)
2	3 Monate	47 (73,4)
3	½ Jahr	52 (81,3)
4	1 Jahr	46 (71,9)
5	1 ½ Jahre	35 (54,7)
6	2 Jahre	29 (45,3)
7	2 ½ Jahre	26 (40,6)
8	3 Jahre	21 (32,8)
9	3 ½ Jahre	17 (26,6)
10	4 Jahre	14 (21,9)
11	4 ½ Jahre	10 (15,6)
12	5 Jahre	8 (12,5)
13	5 ½ Jahre	6 (9,4)
14	6 Jahre	4 (6,3)
15	6 ½ Jahre	1 (1,6)
16	7 Jahre	1 (1,6)

Tabelle 47: Zeitpunkte der Nachsorgeuntersuchungen und die Frequenz des Besuchs bis zum Dezember 2016

Zur Analyse der Zeit bis zum *lost to follow-up* lagen von 64 Patienten mit Anschlusstherapie bei 63 Patienten (98,4 %) das Datum des Therapieendes (Bestrahlungsende) vor und konnten somit einbezogen werden. Als mediane Zeit bis zum *lost to follow-up* konnten ab Bestrahlungsende 36 Monate bei einem Minimum von 1 und einem Maximum von 84 Monaten ermittelt werden. Durchschnittlich vergingen 39,0 Monate ($SEM = 3,5$) nach dem Ende der Strahlentherapie bis sich die Patienten weiterer Beobachtungen in der Nachsorge entzogen.

Die Zeit bis zum *drop-out* während der Therapie bzw. *lost to follow-up* betrug ab dem Diagnosedatum im Gesamtkollektiv mit 70 Patienten bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 89 Monaten im Median 39 Monate. Im Durchschnitt waren dies 42,1 Monate ($SEM = 3,5$).

4.12 PEG und Tracheostoma

Von insgesamt 70 Patienten erhielten 62 Patienten (88,6 %) im Rahmen der Tumorthherapie eine PEG-Anlage. Bei 4 Patienten (5,7 %) wurde bekanntermaßen keine PEG angelegt und bei wiederum 4 Patienten (5,7 %) waren keine Informationen bekannt.

Zur Analyse der Dauer der PEG-Abhängigkeit bis zur PEG-Entfernung lagen von 62 Patienten, bei denen eine PEG-Anlage durchgeführt wurde, 61 gültige Fälle (98,4 %) mit Datumsangaben vor. Die Zeitdauer errechnete sich vom Datum der PEG-Anlage bis zum Datum der PEG-Entfernung bzw., falls dies nicht durchgeführt wurde, bis zum Tag der letzten Information über den jeweiligen Patienten oder bis zum Todestag bei Versterben mit PEG in situ (zensierte Patientenfälle).

Bei 34 Patienten (55,7 %) wurde die PEG im Verlauf entfernt. Die übrigen 27 Patientenfälle (44,3 %) unterlagen der Zensierung. Die Dauer der PEG-Abhängigkeit belief sich bei einem Minimum von 0 und einem Maximum von 86 Monaten im Median auf 15 Monate. Als arithmetischer Mittelwert konnten 31,8 Monate ($SEM = 5,3$) ermittelt werden. Mit einer 57,3 %igen Wahrscheinlichkeit befand sich ein Jahr nach PEG-Anlage die PEG noch in situ.

Abbildung 34 veranschaulicht die Zeitdauer der PEG in situ bis zur Entfernung.

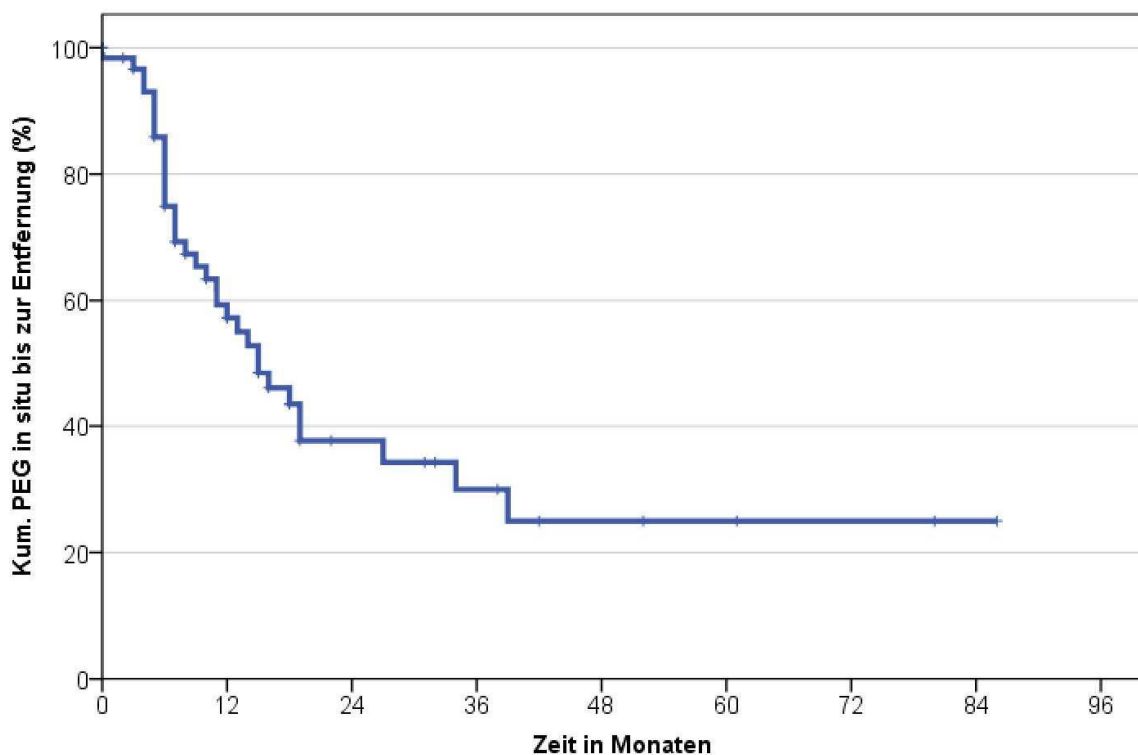


Abbildung 34: Zeitdauer der PEG in situ bis zur Entfernung (Stand Dezember 2016)

Eine Tracheotomie war bei 21 von insgesamt 70 Patienten (30,0 %) notwendig. 48 Patienten (68,6 %) benötigten kein Tracheostoma und über 1 Patientenfall (1,4 %) lagen keine Angaben vor.

Zur Analyse der zeitlichen Dauer der Tracheostoma-Abhängigkeit bis zum Verschluss standen Informationen von 20 der 21 Patienten mit Tracheostoma-Anlage (95,2 %) zur Verfügung und konnten Berücksichtigung finden. Die Dauer bis zum Tracheostoma-Verschluss berechnete sich aus dem Tag der Tracheotomie bis zum Tag des Verschlusses bzw., falls dies nicht erfolgte, bis zum Tag der letzten Information des jeweiligen Patienten oder dem Todesdatum bei Versterben mit angelegtem Tracheostoma (zensierte Patientenfälle).

Bei 5 von 20 Patienten (25,0 %) war der Tag des Tracheostoma-Verschlusses bekannt, die übrigen 15 Patientenfälle (75,0 %) fielen unter die Zensierung. Bei einer durchschnittlichen Dauer des Tracheostomas in situ von 45,1 Monaten ($SEM = 6,7$) betrug das Minimum 0 und das Maximum 63 Monate. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 75,6 % konnte das Tracheostoma 12 Monate nach Anlage noch nicht wieder verschlossen werden.

Die zeitliche Dauer des Tracheostomas in situ bis zum Verschluss wird in der Funktion in Abbildung 35 deutlich gemacht.

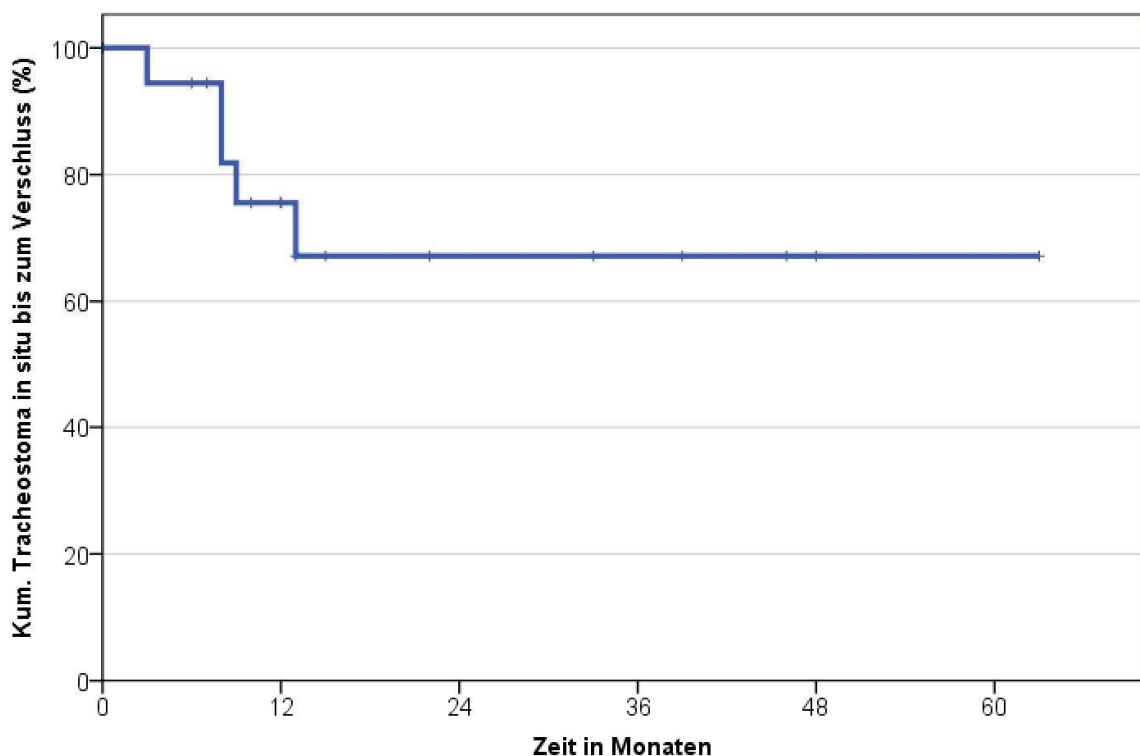


Abbildung 35: Zeitdauer des Tracheostomas in situ bis zum Verschluss (Stand Dezember 2016)

4.13 Salvage-Operation und Laryngektomie

Insgesamt traten 10 Salvage-Operationen bei 10 von 70 Patienten (14,3 %), die in 4 Patientenfällen auch eine Laryngektomie (5,7 %) (teilweise oder totale operative Entfernung des Kehlkopfs) enthielten, auf. Zumeist waren die Gründe für diese „Rettungschirurgie“ ein schlechtes Therapieansprechen und / oder suspekta Raumforderungen. Operationen im Rahmen von Rezidivbehandlungen wurden dabei nicht als Salvage-Operationen gewertet.

5 Salvage-Operationen wurden im Zeitraum nach der Induktionschemotherapie und vor der Anschlussbehandlung durchgeführt. Darunter befanden sich 3 Laryngektomien.

Ebenfalls 5 Salvage-Operationen, die bei 1 Patienten auch eine Laryngektomie umfasste, waren nach der Anschlussbehandlung notwendig. 4 von 5 Salvage-Operationen fielen dabei in den Zeitraum von 4 Monate nach Ende der Anschlussstherapie.

Insgesamt konnte bei 7 Patienten durch eine R0-Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern eine komplette Remission erreicht werden. Tabelle 48 stellt den Resektionserfolg der Salvage-Operationen dar. Bei einer R1-Resektion wurde histopathologisch Tumorgewebe am Resektionsrand nachgewiesen. Makroskopisch nur unvollständig entfernt werden konnte der Tumor bei einer R2-Resektion.

	R0- Resektion <i>N</i> (%)	R1- Resektion <i>N</i> (%)	R2- Resektion <i>N</i> (%)
Salvage-OP nach der Induktionschemotherapie und vor der Anschlussstherapie	3 (30,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
Salvage-OP nach der Anschlussstherapie	4 (40,0)	1 (10,0)	0 (0,0)

Tabelle 48: Resektionserfolg der Salvage-Operationen

4.14 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum vom Diagnosedatum bis zum Todesdatum unabhängig von der Todesursache oder als Zeitraum vom Diagnosedatum bis zum Datum des letzten Lebenszeichens bei lebenden Patienten (zensierte Fälle) definiert.

Bis zum Dezember 2016 waren von dem anfänglichen Gesamtkollektiv mit 70 Patienten insgesamt 20 Todesfälle (28,6 %) bekannt. 9 der 20 Todesfälle (45,0 %) traten dabei tumorbedingt aufgrund der Ersttumor-Erkrankung auf. 2 Patienten (10,0 %) erlagen an den Folgen eines Zweittumors. Nicht-tumorbedingt war die Todesursache bei 6 Patientenfällen (30,0 %).

Bei 3 Patienten (15,0 %) blieb der Grund des Versterbens unbekannt. Innerhalb von 12 Monate nach dem Diagnosedatum verstarben 4 Patienten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit, 1 Jahr nach der Diagnosestellung noch zu leben, lag bei 94,2 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 59 %. Bei einem 95 %-Konfidenzintervall zwischen 45,9 und 110,1 Monaten betrug die mediane Überlebenszeit nach Diagnosedatum 78 Monate ($SEM = 16,4$).

Die Überlebenstabelle in Tabelle 49 und die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 36 geben einen Überblick über die Überlebenszeit ab Diagnosestellung.

Zeit (Monate)	Zensiert (N)	Tod (N)	Anzahl der verbleibenden Fälle	Kumulativer Anteil der Überlebenden zu 'Zeit'	
				Schätzung	Standardfehler
Start			70		
,000	0	1	69	,986	,014
1,000	2	1	66	,971	,020
3,000	0	1	65	,957	,024
7,000	3	1	61	,942	,028
15,000	7	1	53	,924	,033
17,000	4	1	48	,906	,037
19,000	3	3	42	,845	,048
22,000	1	1	40	,825	,051
30,000	3	1	36	,802	,055
31,000	0	1	35	,780	,057
33,000	2	1	32	,757	,060
35,000	1	1	30	,733	,063
41,000	6	1	23	,702	,067
44,000	2	1	20	,669	,072
46,000	0	1	19	,635	,076
57,000	5	1	13	,590	,083
61,000	1	1	11	,545	,088
78,000	6	1	4	,436	,120
89,000	4	0	0	.	.
Σ	50 (71,4 %)	20 (28,6 %)			

Tabelle 49: Überlebenstabelle: Gesamtüberleben (Stand Dezember 2016)

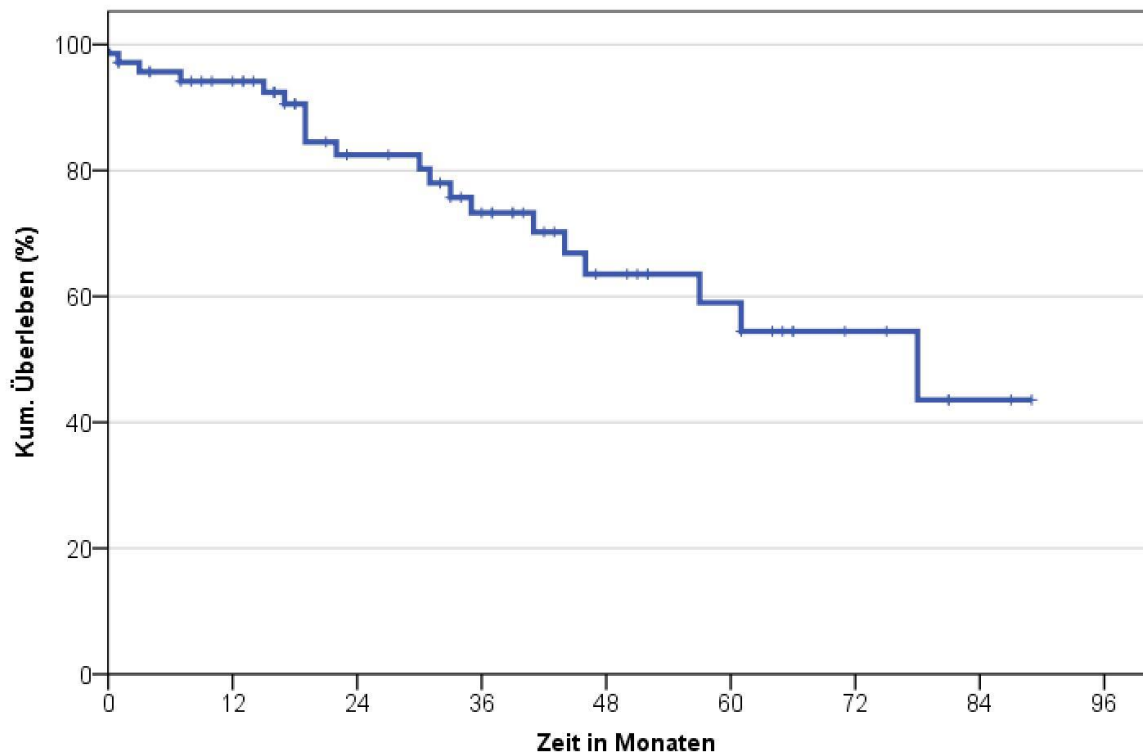


Abbildung 36: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten (Stand Dezember 2016)

4.15 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde als Zeitspanne zwischen dem Diagnosedatum und dem Auftreten eines Ereignisses, bei dem es sich um eine Progression der bestehenden Tumorerkrankung, Rezidive oder Metastasen des Primärtumors oder dem Versterben unabhängig von der Todesursache handeln konnte, oder als Zeitspanne zwischen dem Diagnosedatum und dem Tag der letzten Information bei Patienten ohne bekanntem Ereignis (zensierte Fälle) aufgefasst.

Bis zum Dezember 2016 wurde von insgesamt 70 Patienten bei 34 Patienten (48,6 %) ein Ereignis bekannt. Die Wahrscheinlichkeit, das 1. Jahr nach der Diagnosestellung ohne ein Ereignis zu überleben, belief sich auf 77,2 %. Bei einem 95 %-Konfidenzintervall zwischen 28,7 und 53,3 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 41 Monate ($SEM = 6,3$).

Das progressionsfreie Überleben wird in der Überlebenstabelle und der Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Tabelle 50 und Abbildung 37 veranschaulicht.

Zeit (Monate)	Zensiert (N)	Ereignis (N)	Anzahl der verbleibenden Fälle	Kumulativer Anteil der Überlebenden zu 'Zeit'	
				Schätzung	Standardfehler
Start			70		
,000	0	1	69	,986	,014
1,000	2	1	66	,971	,020
2,000	0	1	65	,957	,024
3,000	0	3	62	,913	,034
5,000	2	1	59	,897	,037
7,000	1	3	55	,852	,043
8,000	1	2	52	,821	,047
10,000	1	1	50	,805	,049
11,000	0	1	49	,789	,050
12,000	0	1	48	,772	,052
13,000	1	2	45	,740	,054
15,000	1	1	43	,723	,056
16,000	1	1	41	,707	,057
17,000	1	2	38	,672	,059
19,000	2	2	34	,635	,061
26,000	2	1	31	,615	,063
30,000	1	1	29	,594	,064
31,000	0	1	28	,574	,065
32,000	0	2	26	,533	,066
33,000	1	1	24	,512	,067
41,000	4	1	19	,487	,068
43,000	1	1	17	,460	,070
44,000	0	1	16	,433	,071
45,000	0	1	15	,406	,071
61,000	5	1	9	,365	,075
89,000	9	0	0	.	.
Σ	36 (51,4 %)	34 (48,6 %)			

Tabelle 50: Überlebenstabelle: Progressionsfreies Überleben (Stand Dezember 2016)

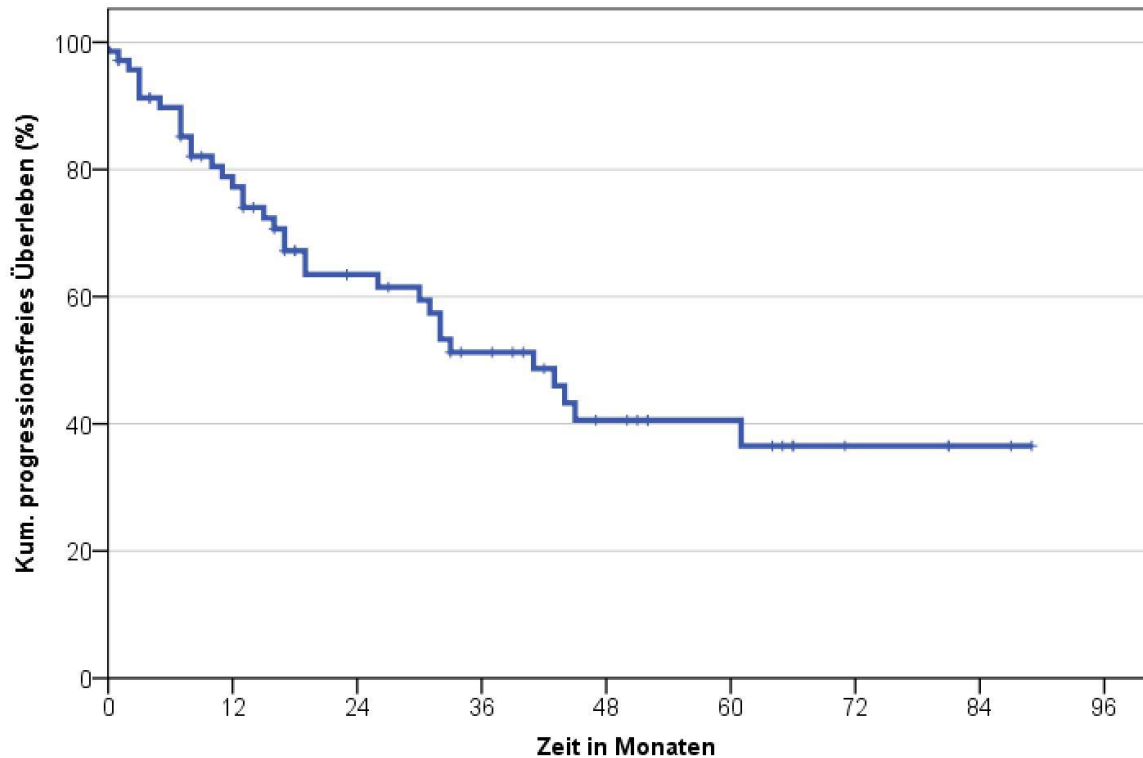


Abbildung 37: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnose-datum in Monaten (Stand Dezember 2016)

4.16 Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeitspanne zwischen dem Datum, an dem die Patienten eine komplette Remission erreichten, und dem Auftreten eines Rezidivs (Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen der Primärtumorerkrankung) oder dem Tod jeglicher Ursache bzw. als Zeitspanne zwischen dem Datum, an dem die Patienten eine komplette Remission erreichten, und dem Tag der letzten Information, falls bei Patienten kein Ereignis eintrat (zensierte Patientenfälle), definiert. 55 Patienten konnten insgesamt eine komplette Remission nach der Anschluss-therapie oder mit einer folgenden Salvage-Operation erreichen und hierbei einbezogen werden.

Bis zum Dezember 2016 konnte von 55 Patienten, die tumorfrei wurden, bei 21 Patienten (38,2 %) ein Ereignis (Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache) verzeichnet werden. Die Wahrscheinlichkeit, 1 Jahr nach Erreichen der Tumorfreiheit von keinem Ereignis betroffen zu sein, betrug 84,3 %. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 47,1 % überlebten die Patienten 5 Jahre ohne ein eintreffendes Ereignis. Das mediane rezidivfreie Überleben belief sich auf 55 Monate.

Die Überlebensstabelle in Tabelle 51 und die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier in Abbildung 38 stellen die rezidivfreie Überlebenszeit dar.

Zeit (Monate)	Zensiert (N)	Ereignis (N)	Anzahl der verbleibenden Fälle	Kumulativer Anteil der Überlebenden zu 'Zeit'	
				Schätzung	Standardfehler
Start			55		
4,000	2	1	52	,981	,019
5,000	2	1	49	,962	,026
8,000	0	2	47	,923	,037
9,000	0	2	45	,884	,045
12,000	5	2	38	,843	,051
14,000	1	1	36	,820	,055
16,000	0	2	34	,774	,060
22,000	1	1	32	,751	,063
23,000	0	1	31	,727	,065
26,000	0	1	30	,704	,067
28,000	1	1	28	,680	,069
30,000	3	1	24	,654	,071
31,000	1	1	22	,627	,073
35,000	4	2	16	,561	,079
40,000	1	1	14	,524	,082
55,000	4	1	9	,471	,089
86,000	9	0	0		
Σ	34 (61,8 %)	21 (38,2 %)			

Tabelle 51: Überlebensstabelle: Rezidivfreies Überleben (Stand Dezember 2016)

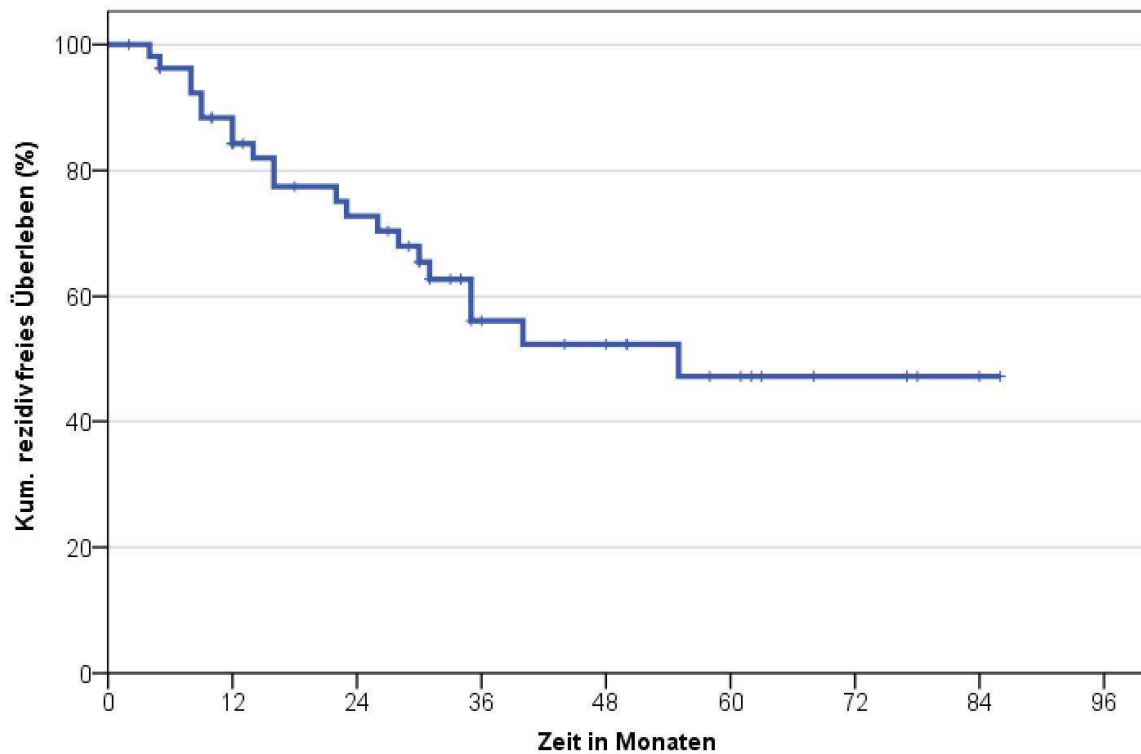


Abbildung 38: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Rezidivfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten (Stand Dezember 2016)

Insgesamt erkrankten 15 von 55 tumorfreien Patienten (27,3 %) an einem Rezidiv. Bei 7 der 15 Patienten (46,7 %) zeigte sich ein Lokalrezidiv an der Primärtumorlokalisierung. Bei 5 Patienten (33,3 %) traten ausschließlich Fernmetastasen und bei den übrigen 3 Patienten (20,0 %) sowohl ein Lokalrezidiv als auch Lymphknotenmetastasen und / oder Fernmetastasen auf.

Über den Verlauf der Rezidivbehandlung lagen bei 14 Patienten (93,3 %) Informationen vor. Bei 3 der 14 Patienten (21,4 %) konnte mit einem kurativen Behandlungskonzept eine komplette Remission der Rezidivkrankung erreicht werden. Bei den übrigen 11 Patienten (78,6 %) lag eine palliative Behandlungssituation vor. Bei 2 der 3 Patienten (66,7 %) mit einer kompletten Remission in Folge der 1. Rezidivbehandlung trat zu einem späteren Zeitpunkt ein weiteres Rezidiv mit palliativer Behandlungssituation auf.

5 Diskussion

5.3 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

70 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum von 2008 bis 2015 mit einer TPF-Induktionstherapie behandelt. Bei 37 Patienten (52,9 %) wurde eine Induktionstherapie nach amerikanischem Schema mit 3 Zyklen Docetaxel (75 mg/m², Tag 1), Cisplatin (100 mg/m², Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m², Tag 1-4) begonnen. Die übrigen Patienten starteten die Induktionstherapie bereits mit abgewandelten Therapieschemata. 29 Patienten (41,4 %) durchliefen die gesamte geplante Induktionstherapie ohne Therapieabweichungen oder vorzeitigen -abbrüchen. Knapp die Hälfte (47,3 %) aller Therapieabweichungen und -abbrüche im Zeitraum der Induktionstherapie waren toxizitätsbedingt. 51 Patienten (72,9 %) sprachen auf die Induktionstherapie an, 3 Patienten (4,3 %) verstarben. 64 Patienten (91,4 %) setzten die Therapie mit einer Anschlussstherapie (70,3 % konkomitante Radiochemotherapie, 23,4 % Radioimmuntherapie und 6,3 % Radiotherapie) fort, von denen 28 Patienten (43,8 %) die ganze Anschlussstherapie nach Protokoll erhielten. Bei 86,1 % aller Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschlussstherapie lagen Toxizitäten als Ursache vor. 49 von 64 Patienten (76,6 %) erreichten im Rahmen der Bestrahlung eine Gesamtdosis von 70,0 bis 72,0 Gy. 57 von 64 Patienten (89,1 %) zeigten nach Ende der Anschlussstherapie eine komplette oder partielle Remission.

15 von 55 Patienten (27,3 %), die tumorfrei wurden, erkrankten später (mediane Zeit ab Bestrahlungsende bis zum *lost to follow-up*: 36 Monate) an einem Rezidiv. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 78 und das mediane progressionsfreie Überleben 41 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate belief sich auf 59 %. Es lag kein signifikanter Einfluss von Therapieprotokollen und von Therapieabweichungen und -abbrüchen auf die Zielgrößen direktes Tumorsprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben vor.

Bei 49 von 70 Patienten (70,0 %) wurden im Laufe der Induktionstherapie Toxizitäten mindestens 3. Schweregrades bekannt, in der Anschlussstherapie waren 60 von 64 Patienten (93,8 %) betroffen. Die häufigsten Grad 3 bzw. 4 Toxizitäten unter der Induktionstherapie waren die Elektrolytentgleisungen (27,8 %) sowie die Leukopenie (26,3 %). Während der Anschlussstherapie stellten sich die Dysphagie (78,7 %) und Mukositis (62,3 %) mit Abstand führend dar. Für das Auftreten von lebensbedrohlichen Toxizitäten konnte sowohl für die Induktionstherapie als auch für die Anschlussstherapie keine signifikante Korrelation mit den Zielgrößen gezeigt werden.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Längsschnittstudie, in der bereits existierende Daten aus der Vergangenheit erfasst wurden.

Da die Daten nicht explizit für diese Studie dokumentiert wurden und den damaligen Behandlern die Durchführung dieser Studie unbekannt war, könnten für diese Studie relevante Informationen nicht vollständig aufgezeichnet worden sein. Dies fiel vor allem bei den Einträgen zu den Toxizitäten in den Patientenakten auf. Die Toxizitäten wurden häufig, wenn sie für den weiteren Behandlungsverlauf nicht ausschlaggebend oder den Behandlern bereits bekannt waren, nur grob umrissen. Hilfreich erwiesen sich hier für die Zeiträume der stationären Aufenthalte der Patienten die klinischen Notizen des Krankenpflegepersonals in den Patientenakten, in denen beispielsweise auch leichtere Therapie Nebenwirkungen festgehalten wurden. Bei ambulanten Behandlungsabschnitten oder in den Nachsorgeuntersuchungen sind demnach die größten Defizite in dieser Hinsicht bei der Aufzeichnung zu erwarten. Die Umstellung auf die digitalen Patientenakten mit Soarian Clinicals und Soarian Health Archive war im Jahr 2008 -das 1. Jahr, aus dem Patienten in diese Studie einbezogen wurden- noch nicht komplett vollzogen, sodass bei diesen Patienten besonders Lücken in der Dokumentation zutrafen. Für nicht jeden Patientenfall war zudem eine Eintragung mit ergänzenden Informationen im Klinischen Krebsregister des UKE verfügbar. Teilweise wurden gewisse Untersuchungen oder Behandlungsabschnitte von externen Behandlern durchgeführt. Hier lagen meist nur Arztbriefe vor, die sich, was die Behandlung des Patienten betrifft, auf das Wesentliche beschränkten. Weitere Informationen aus externen Behandlungen, wie Laborberichte, wurden oft nur lückenhaft übermittelt. Die teils unvollständige Dokumentation kann die Auswertungsergebnisse dieser retrospektiven Studie beeinflussen.

Des Weiteren muss bei retrospektiven Studien beachtet werden, dass für die Behandlungen kein Studien-Manual vorliegt, indem Untersuchungs- und Dokumentationsmethoden für jeden Behandler einheitlich vorgegeben sind. Auch diese Schwankungen können Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen.

5.2.2 Patientenkollektiv

Die Einschlusskriterien des Patientenkollektivs führten zu einem heterogenen Patientenkollektiv. Ein Einschlusskriterium gibt vor, dass der Behandlungszeitraum zwischen 2008 und 2015 lag. Über diesen langen Zeitraum könnten sich nicht nur Strukturen und Therapieme-

thoden verändert haben, sondern das Beobachtungsintervall der Patienten war studienbedingt bereits unterschiedlich lang. Während bei Patienten aus dem Jahr 2008 das Potenzial für eine sehr lange Nachbeobachtungszeit vorlag, konnte bei den jüngsten Patientenfällen aus dem Jahr 2015 nur eine sehr kurze Nachbeobachtungszeit berücksichtigt werden.

5.2.3 Datenerfassung und statistische Analyse

Trotz gewissenhafter und zweifach durchgeführter Datenerhebung, können Fehler bei der Übertragung der Daten in Microsoft Excel 2010 nicht vollständig ausgeschlossen werden. Um die aufgetretenen Toxizitäten übersichtlich darzustellen, wurden diese anhand der Gliederung in der CTCAE-Version 4.0 in Gruppen eingeteilt. Mit dem Gewinn an Übersichtlichkeit ging ein Informationsverlust einher.

Für die statistischen Testverfahren wurden bivariate Analyseverfahren eingesetzt, in denen der Einfluss von einer unabhängigen (Einflussgröße) auf eine abhängige Variable (Zielgröße) überprüft wurde. Nachteilig hierbei ist, dass potenzielle Einflüsse von Störfaktoren (Drittvariablen) wie Alter oder Komorbiditäten der Patienten unberücksichtigt blieben.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Patientenkollektiv

Die Patientencharakteristika der 70 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zwischen 2008 und 2015 eine TPF-Induktionschemotherapie erhielten, zeigen viele Parallelen zu den Patientenkollektiven randomisierter Studien und zu Berichten aus der Literatur. Der Anteil männlicher Patienten überwiegt mit 77,1 % deutlich. Dies spiegelt die epidemiologische Verteilung mit der Dominanz an männlichen Erkrankten wider. Nach dem aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland erkrankten im Jahr 2013 12992 Männer (74,1 %) und nur 4532 Frauen (25,9 %) in Deutschland an Kopf-/Hals-Tumoren. Unter Berücksichtigung regionaler Schwankungen und einem langfristigen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit der Frauen, während die Raten der Männer dagegen auf deutlich höherem Niveau stabil beziehungsweise rückläufig waren, bringt das vorliegende Patientenkollektiv die Geschlechterverteilung unter den Betroffenen dieser Krebserkrankung zum Ausdruck (1). Das mediane Alter der Patienten in diesem Kollektiv betrug 59 Jahre. Im Vergleich zu anderen randomisierten Studien ist dies eher im oberen Bereich angesiedelt, denn in den überwiegenden Studien waren die Patienten, wie in TAX 323 oder TAX 324 mit einem medianen Alter von 53 und 55 bzw. 56 Jahren, etwas jünger (45)(44). Das Studienkollektiv der randomisierten Phase-III-Studie von Ghi et al. wies mit

einem medianen Patientenalter von 60 bzw. 61 Jahren dagegen ein relativ hohes Patientenalter auf (68). Im Vergleich zum mittleren Erkrankungsalter von 66,2 Jahren bei den Frauen und 63,8 Jahren bei den Männern im Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland wird deutlich, dass eher den jüngeren Erkrankten diese Therapieform zukam (1). Eine Erklärung dafür ist, dass die Voraussetzung für die TPF-Induktionschemotherapie ein guter bis exzellenter Performance Status ist, der bei Patienten höheren Alters aufgrund steigender Komorbiditäten seltener vorliegt (62). Der ECOG Performance Status vor Therapiebeginn wurde lediglich bei circa der Hälfte der Patienten dokumentiert, sodass die Aussagekraft hier eingeschränkt ist. Die vorhandenen Informationen bestätigen den überwiegend guten bis exzellenten Performance Status dieses Kollektivs.

Die primäre Tumorlokalisation war in 48,6 % der Oropharynx und in 44,2 % der Hypopharynx bzw. Larynx. Karzinome der Mundhöhle (4,3 %) und des Nasopharynx (2,9 %) stellten in diesem Patientenkollektiv eine Rarität dar. Diese Verteilung entspricht nicht der Inzidenz der Subgruppen zu allen Kopf-/Hals-Tumoren. In Deutschland sind Tumoren der Mundhöhle in der altersstandardisierten Neuerkrankungsrate unter den Kopf-/Hals-Tumoren sowohl bei Männern als auch Frauen führend, während Nasopharynxkarzinome tatsächlich eher selten auftreten (1)(4). Erklärend hierfür kann sein, dass bei Mundhöhlenkarzinomen eine operative Entfernung üblicherweise vorgezogen wird (85).

Der auffällig hohe Anteil an Rauchern oder ehemaligen Rauchern (73,9 %) mit einem medianen Packungsjahr von 45 Jahren sowie an Patienten mit regelmäßigem moderaten bis hohem Alkoholabusus (87,3 %) pflichten diesen Risikofaktoren für Kopf-/Hals-Tumoren bei. Eine prospektive Studie von Peterson et al. zur Untersuchung dieser Risikofaktoren bei Patienten mit Kopf-/Hals-Tumoren in den USA konnte diesen hohen Anteil an Rauchern (73,2 %) und an Patienten mit Alkoholkonsum (90,2 %) ebenfalls bestätigen (73).

41,2 % aller auf HPV untersuchten Oropharynxkarzinomen zeigten einen positiven HPV-Status. Der von der WHO herausgegebene Wert von 28 % für die Prävalenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen in Europa liegt deutlich darunter. Der hohe Anteil in der vorliegenden Arbeit stimmt dem globalen Trend der steigenden Inzidenz zu (3). Allerdings lagen nur bei der Hälfte aller Patienten mit Oropharynxkarzinomen Informationen zum HPV-Status vor, was die Aussagekraft deutlich einschränkt.

5.3.2 Induktionschemotherapie

TPF stellt den derzeitigen Behandlungsstandard der Induktionschemotherapie dar, jedoch variieren die TPF-Therapieprotokolle zwischen den einzelnen Studien (44)(45)(46). Unklar ist, ob ein Therapieprotokoll überlegen ist. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

wurde bei 43 von 70 Patienten (61,4 %) eine Induktionschemotherapie mit den Zyklus-Gesamtdosen und Chemotherapeutika in Anlehnung an das klassische amerikanische Schema von TAX 324 (Cisplatin 100 mg/m² + Docetaxel 75 mg/m² + 5-FU 4000 mg/m²) begonnen, von denen 23 Patienten (53,5 %) alle 3 Zyklen nach diesem Schema erhalten konnten. Bei den übrigen Patienten wurden andere Dosierungen bereits von Beginn an, Dosismodifikationen im Laufe der Therapie oder abweichende Chemotherapeutika eingesetzt. Unter der Bedingung, dass alle geplanten Zyklen verabreicht wurden, übten veränderte Dosierungen oder ausgetauschte Chemotherapeutika (Carboplatin bzw. Paclitaxel) keinen signifikanten Einfluss auf das direkte Tumorsprechen, Gesamtüberleben oder progressionsfreie Überleben aus. Die sehr heterogenen Therapieprotokolle dieser Vergleichsgruppe limitieren jedoch die Aussagekraft. Aus der Literatur ist bekannt, dass Carboplatin dem Analogon Cisplatin in der Behandlung von Kopf-/Hals-Tumoren unterlegen ist (54). Docetaxel hat im Vergleich zum Paclitaxel eine längere intrazelluläre Halbwertszeit und fördert die Stabilisation der Mikrotubuli bereits bei einer geringeren Konzentration (86). Untersuchungen von Ahn et al. ergaben, dass Dosismodifikationen von TPF bei älteren Patienten das progressionsfreie Überleben nicht verringern. Allerdings sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar, da sich diese koreanische Studie wiederum an ein vom amerikanischen Standard abweichenden Therapieprotokoll orientierte (87).

13 von 70 Patienten (18,6 %), die mit der Induktionschemotherapie begannen, brachen sie während oder kurz nach der Induktionschemotherapie ab. 5 von 13 Abbrüchen (38,5 %) waren toxizitätsbedingt und lediglich in 2 Fällen (15,4 %) lag eine Krankheitsprogression als Abbruchgrund vor. Diskutabel erscheinen auch 3 Todesfälle unter 70 Patienten (4,3 %) im Zeitraum der Induktionschemotherapie. In der europäischen Studie TAX 323 war mit 27,2 % der Anteil an Abbrüchen in der TPF-Induktionschemotherapie deutlich höher. Grund war hier in 27,7 % der Abbrüche eine progressive Entwicklung der Erkrankung und in 23,4 % Toxizitäten. 6 von 173 Patienten (3,5 %) verstarben unter der TPF-Induktionschemotherapie in TAX 323 (45). Der hohe Anteil an Krankheitsprogressionen in TAX 323 lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Studie lediglich Patienten mit irresektablen und damit sehr fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren in das Patientenkollektiv eingeschlossen wurden. Es sei auch angemerkt, dass TAX 323 ein TPF-Therapieprotokoll mit insgesamt 4 Zyklen vorsah, was den Therapiezeitraum deutlich verlängert. 4 Zyklen wurden am UKE jedoch nur bei einem einzigen Patienten vorgesehen. Von TAX 324, das dem Therapieprotokoll und der Zusammensetzung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie näher kommt, liegen diese Informationen nicht im Detail vor. Hier kam es im TPF-Arm über den ganzen Behandlungszeitraum zu einer relativ geringen Rate von 4 Todesfällen bei 255 Patienten (1,6 %), wobei nicht genau angegeben ist, zu welchem Zeitpunkt bzw. in welchen Behandlungsabschnitten die Todesfälle jeweils eintraten (44). Sehr detailreiche Informationen liegen zur randomisierten Phase-III-

Studie der TTCC, die ebenfalls eine TPF-Induktionschemotherapie mit 3 Zyklen beinhaltete, vor. Auch hier war der Anteil mit 47 Therapieabbrüchern während bzw. kurz nach der Induktionschemotherapie von 153 Patienten (30,7 %) im TPF-Arm deutlich höher als in den vorliegenden Ergebnissen. Mit 18 von 47 Abbrüchen (38,3 %) war ein ähnlicher Anteil toxizitätsbedingt. Eine Krankheitsprogression lag bei 4 von 47 Abbrüchen (8,5 %) vor, dies ist deutlich weniger als in TAX 323, wobei in der TTCC-Studie ebenfalls nur irresektable Krankheitsstadien eingeschlossen wurden. Mit 8 Todesfällen von 153 Patienten (5,2 %) war die Todesrate unter der TPF-Induktionschemotherapie wiederum noch höher (58). 7 der 13 Patienten, die während oder kurz nach der Induktionschemotherapie die Therapie in dieser vorliegenden retrospektiven Untersuchung vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf abbrechen, setzten die Behandlung mit der Anschlusstherapie trotzdem fort. Somit brachen lediglich 6 von 70 Patienten (8,6 %) die Therapie endgültig ohne Fortsetzung ab. In der TTCC-Studie führten die Therapieabbrecher die Behandlung allerdings nicht mit einer anschließenden konsolidierenden Radiochemotherapie fort. Unter zusätzlicher Berücksichtigung dieses Aspektes liegt im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine vergleichsweise geringe Quote an Therapieabbrüchern während oder kurz nach der Induktionschemotherapie vor, während das Auftreten von Todesfällen unter Induktionschemotherapie im höheren Bereich angesiedelt werden kann.

Bei der Hälfte aller Therapieabweichungen innerhalb der Induktionschemotherapie waren Toxizitäten als Ursache bekannt. Therapieverzögerungen stellten nach Dosisreduktionen dabei die häufigsten Therapieabweichungen dar. Verspätungen des nächsten Zyklusstarts ($N = 16$) oder Verzögerungen innerhalb eines Zyklus ($N = 2$) betrafen 16 von 70 Patienten (22,9 %). TAX 324 führte ebenfalls eine Analyse der Therapieverzögerungen unter TPF-Induktionschemotherapie durch. Mit 29,1 % betroffenen Patienten traten hier etwas häufiger Therapieverzögerungen auf, wobei ungefähr die Hälfte toxizitätsbedingt war (44). Jedoch ist unklar, ob in TAX 324 eine Verzögerung des nächsten Zyklusstarts auch erst ab 5 Tagen Verspätung gewertet wurde.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemotherapie auf die Zielgrößen ermittelt werden konnte, ist eine Tendenz hinsichtlich eines besseren Gesamt- sowie progressionsfreien Überlebens bei Patienten, die die Induktionschemotherapie planmäßig durchliefen, deutlich erkennbar. In der Literatur liegen zu dieser Fragestellung keine adäquaten Vergleichswerte vor. Ob ein planmäßiger Abschluss der Induktionschemotherapie einen prognostischen Faktor für das Überleben darstellen kann, ist offen. Diese Ergebnisse können drauf hindeuten, dass Toxizitäten, die der häufigste Grund für Planänderungen oder Abbrüche in der Induktionschemotherapie waren, das Überleben der Patienten beeinträchtigen können.

In Tabelle 52 ist das Therapieansprechen nach der TPF-Induktionschemotherapie im Vergleich mit Studienergebnissen randomisierter Phase-III-Studien, die sich allesamt mit einer TPF-Induktionschemotherapie im Vergleich zu einem Therapiekonzept ohne Taxanen auseinandersetzen, aufgezeigt. Das direkte Tumoransprechen, das im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf ermittelt wurde, ähnelt dabei den Ergebnissen aus der amerikanischen TAX 324-Studie, deren Studienkollektiv als auch Therapieprotokoll zugleich der vorliegenden Untersuchung tatsächlich am nächsten kommen. Einschränkungen beim Vergleich der Ergebnisse stellen nicht nur Unterschiede in den Rahmenbedingungen und Studienprotokollen dar, sondern auch mögliche Diskrepanzen in der Beurteilung des Therapieansprechens (klinisch, radiologisch, histologisch / Zeitpunkt der Beurteilung).

Studie Lokalisation, Tumorstadium	Direktes Tumoransprechen nach der TPF-Induktionschemotherapie	
	Therapieansprechen (Komplette Remission / Partielle Remission)	Kein Therapieansprechen (Stabile Erkrankung / Progression)
GORTEC 2000-01 (46) Larynx- / Hypopharynxkarzinome, III-IV	80,0 % (41,8 % / 38,2 %)	15,0 % (11,8 % / 3,2 %)
Hitt et al. 2005 (88) Kopf-/Hals-Tumoren, III-IV	80 % (33 % / 47 %)	15 % (11 % / 4 %)
TAX 323 (45) Irresektable Kopf-/Hals-Tumoren, III-IV	67,8 % (8,5 % / 59,3 %)	N/A
TAX 324 (44) Kopf-/Hals-Tumoren, III-IV	72 % (17 % / 55 %)	19 % (12 % / 7 %)
<i>UKE 2008-2015</i> <i>Kopf-/Hals-Tumoren, II-IV</i>	<i>72,9 %</i> <i>(35,7 % / 37,1 %)</i>	<i>18,6 %</i> <i>(11,4 % / 7,1 %)</i>

Tabelle 52: Therapieansprechen auf die TPF-Induktionschemotherapie im Vergleich zur Literatur
N/A = nicht verfügbar

TPF-Studienprotokolle der Literatur:

GORTEC: 3 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1-5

Hitt et al.: 3 Zyklen Paclitaxel 175mg/m² Tag 1, Cisplatin 100 mg/m² Tag 2, 5-FU 500 mg/m² Tag 2-6

TAX 323: 4 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1-5

TAX 324: 3 Zyklen Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 100 mg/m² Tag 1, 5-FU 1000 mg/m² Tag 1-4

Nach der Induktionschemotherapie wurde im vorliegenden Patientenkollektiv lediglich bei 5 von 70 Patienten (7,1 %) eine Salvage-Operation zumeist aufgrund von schlechtem Therapieansprechen durchgeführt. In GORTEC 2000-01 war der Anteil von durchgeführten

Salvage-Operationen nach der Induktionschemotherapie mit 20 von 110 Patienten (18,2 %) deutlich höher. Obwohl in GORTEC 2000-01 weniger Patienten kein Ansprechen auf die Induktionschemotherapie zeigten, wurde sich deutlich häufiger für eine Salvage-Operation entschieden (46). Selbstverständlich sind die Gegebenheiten in GORTEC 2000-01, einer Larynxerhaltungsstudie, verschieden. Allerdings spiegelt dies auch die für jeden individuellen Einzelfall abgewägte Therapiewahl des Operateurs und Instituts wider.

5.3.3 Anschlusstherapie

Die Anschlusstherapie in den vorliegenden Ergebnissen warf ein heterogenes Bild an Therapieformen (70,3 % Radiochemotherapie, 23,4 % Radioimmuntherapie und 6,3 % Radiotherapie) auf. Die MACH-NC zeigte, dass die Zugabe einer konkomitanten Chemotherapie zur Bestrahlung mit einem Überlebensvorteil einhergeht (22). Dies erklärt, warum die Therapiewahl nur bei einer Minderheit der Patienten auf eine alleinige Bestrahlung fiel. Eine konkomitante Radiochemotherapie mit Cisplatin stellt den heutigen Goldstandard dar (20)(21).

Die Hälfte der Patienten mit einer medikamentösen Anschlusstherapie begann eine konkomitante Radiochemotherapie mit Cisplatin, von denen wiederum lediglich 60 % eine Cisplatin-Gesamtdosis $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ erreichen konnten. In der Literatur liegen Hinweise dazu vor, dass eine TPF-Induktionschemotherapie die Durchführung einer anschließenden konsolidierenden Radiochemotherapie aufgrund von Toxizitäten beeinträchtigen könnte. So berichtet die niederländische Phase-II-Studie CONDOR, dass nur 32 % der Patienten nach der TPF-Induktionschemotherapie die volle geplante Cisplatin-Gesamtdosis erhalten konnten. Eine genaue Analyse dieser Studie zeigt jedoch, dass bei vielen Patienten lediglich auf die letzte Cisplatin-Gabe verzichtet wurde, da bei 76,8 % eine Cisplatin-Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m^2 erzielt werden konnte (60). Die MACH-NC ermittelte, dass 50 % der Patienten mit TPF-Induktionschemotherapie die konkomitante Chemotherapie planmäßig durchführen konnten (49). Zum Vergleich konnten in der Phase-III-Studie RTOG 91-11 im Arm der primär konkomitanten Radiochemotherapie hingegen 70 % der Patienten die geplante volle Cisplatin-Gesamtdosis von 300 mg/m^2 erreichen. Bei 23 % der Patienten wurde lediglich auf die letzte Gabe (100 mg/m^2) verzichtet, sodass insgesamt sogar 93 % der Patienten mindestens eine Cisplatin-Gesamtdosis von 200 mg/m^2 erhielten (20). Auch die Intergroup Phase-III-Studie konnte diesen hohen Patientenanteil (85,1 %) mit planmäßigem Behandlungsabschluss im Rahmen der primär konkomitanten Radiochemotherapie bestätigen (21). Folglich scheinen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Daten aus der Literatur zu bekräftigen, dass die planmäßige vollständige Verabreichung einer konkomitanten Chemotherapie durch eine TPF-Induktionschemotherapie eingeschränkt wird. Allerdings trifft dies fast ausschließlich auf die Durchführung der Chemotherapie zu, da die konsolidierende Strahlentherapie bei

56 von 64 Patienten (87,5 %) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ohne Dosisreduktion durchgeführt werden konnte. Auch die CONDOR-Studie bestätigte, dass fast alle Patienten mehr als 90 % der geplanten Radiotherapie erhalten konnten (60).

Es ist hinreichend belegt, dass unabhängig vom Verabreichungsschema eine Cisplatin-Gesamtdosis von etwa 200 mg/m² für einen optimalen Antitumoreffekt benötigt wird (89). Die vorliegenden Ergebnisse konnten allerdings in Bezug auf die Zielgrößen keine signifikante Überlegenheit der Patienten mit einer Cisplatin-Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² im Vergleich zu Patienten mit geringeren Cisplatin-Gesamtdosen, anderen Chemotherapeutika oder monoklonalen Antikörpern erkennen lassen. Jedoch wurden in diese Analyse auch andere Chemotherapeutika und monoklonale Antikörper eingeschlossen. Die randomisierte Phase-II-Larynxerhaltungsstudie TREMPLIN stellte eine konsolidierende cisplatinbasierte Radiochemotherapie einer cetuximabbasierten Radioimmuntherapie bei Patienten, die mit einer TPF-Induktionschemotherapie vorbehandelt wurden, gegenüber und konnte keinen Vorteil für eine Therapieform aufdecken. Keine der beiden Therapieformen in der TREMPLIN-Studie war im Vergleich zu den Ergebnissen der alleinigen konsolidierenden Radiotherapie aus GORTEC 2000-01 überlegen (90). Welche Therapieform die optimale Anschlusstherapie nach einer TPF-Induktionschemotherapie darstellt, kann daher nicht abschließend geklärt werden. Diese Ergebnisse scheinen nicht zu bestätigen, dass eine durch die Induktionschemotherapie beeinträchtigte Verabreichung der Chemotherapie im Rahmen der konsolidierenden Radiochemotherapie zu einem schlechteren Therapieansprechen und verringerten Überlebenszeiten führt. Die Ergebnisse einer weiterführenden Analyse in der vorliegenden Arbeit, dass weder Therapieabweichungen noch -abbrüche in der gesamten Anschlusstherapie einen Einfluss auf die Zielgrößen ausübten, deuten in dieselbe Richtung. Einschränkend auf diese Aussagekraft ist jedoch, dass selbst, wenn auf die letzte Gabe der Chemotherapie oder Immuntherapie verzichtet wurde, dies als Therapieabbruch gewertet wurde, jedoch eigentlich eine hohe und wirksame Gesamtdosis erreicht wurde.

89,1 % der Patienten, die die Anschlusstherapie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchliefen, erreichten eine partielle (6,3 %) oder komplette (82,8 %) Remission. Zu den Phase-III-Studien aus Tabelle 52, die bereits Vergleichswerte für das Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie lieferten, liegen lediglich zur Studie von Hitt et al. und zur TAX 323-Studie ebenfalls detaillierte Informationen zum Therapieansprechen nach Beendigung der Anschlusstherapie vor. Hierbei lag das Therapieansprechen (komplette und partielle Remission) der Studie von Hitt et al. mit 98 % über dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Das Therapieansprechen der TAX 323-Studie lag mit 72,3 % wiederum darunter. Somit blieb der Trend, der sich bereits beim Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie abzeichnen ließ, erhalten. Untersuchungen konnten bereits zeigen, dass das Therapieanspre-

chen auf die Induktionschemotherapie ebenfalls mit höheren Ansprechraten nach der Anschluss-therapie und schließlich auch verbesserten Überlebenszeiten einhergeht (91). Dementsprechend kann das Therapieansprechen auf die Induktionschemotherapie als Prädiktor für den gesamten Therapieerfolg fungieren (92).

5.3.4 Toxizitäten

In der Literatur wird häufig von hohen Akuttoxizitäten unter der TPF-Induktionschemotherapie, die auch die weitere Behandlung einschränken können, berichtet (65). In den vorliegenden Ergebnissen waren über den ganzen Zeitraum der Induktionschemotherapie 70,0 % der Patienten von Toxizitäten mindestens 3. Schweregrades betroffen. Unter der Anschluss-therapie zeigten sogar 93,8 % der Patienten solche schweren Nebenwirkungen. Dieselbe Analyse führten Hitt et al. durch. Mit einem Anteil von 60 % unter der taxanhaltigen Induktionschemotherapie und 83 % unter der Radiochemotherapie zeigten insgesamt zwar weniger Patienten Toxizitäten mindestens 3. Grades, jedoch können diese Studienergebnisse der grundsätzlichen Tendenz aus der vorliegenden Arbeit zustimmen (88). Einen Einfluss auf die Nebenwirkungen in der Studie von Hitt et al. mag der Einsatz von Paclitaxel statt Docetaxel in ihrem Induktionschemotherapie-Regime spielen (siehe Tabelle 52), da es sich in seinem Toxizitätsprofil deutlich von Docetaxel unterscheidet (86).

In Tabelle 53 sind die häufigsten hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie mit dem jeweiligen prozentualen Anteil an betroffenen Patienten als Übersicht mit Vergleichsergebnissen aus der Literatur zusammengestellt. Die Hypertonie wurde dabei zur Analyse der Toxizitäten bewusst ausgeschlossen, da bei der Datenerhebung auffiel, dass bei vielen Patienten mal erhöhte Blutdruckwerte gemessen wurden, die klinisch jedoch keine Relevanz zeigten. Die vorliegende Arbeit und Studienergebnisse aus der Literatur bestätigen, dass nicht nur unter den hämatologischen Toxizitäten, sondern auch auf die Gesamtheit betrachtet, schwere Verläufe der Leukopenie bzw. Neutropenie und mit ihnen verbundene Komplikationen am häufigsten unter den ernstesten Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie sind. Dabei variiert der prozentuale Anteil betroffener Patienten sehr. Die Ergebnisse werden allerdings unter anderem durch eine begleitende Supportivtherapie, welche in dieser retrospektiven Auswertung nicht berücksichtigt wurde, beeinflusst. Die Verabreichung des Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktors (G-CSF) übt beispielsweise einen maßgeblichen Einfluss auf die Blutwerte aus (51). Auffällig ist, dass die schweren nicht-hämatologischen Toxizitäten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Gegensatz zu den Vergleichswerten aus der Literatur stets von der Toxizitätsgruppe „Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie“ angeführt wird. Dies mag zum einen durch die zusammenfassende Darstellung der Toxizitäten in Toxizitätsgruppen bedingt sein, zum an-

deren liegen in keiner der Vergleichsstudien aus der Literatur so detaillierte Informationen differenziert nach den einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie vor. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Studie, Zeitraum in der ICT	Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3 unter der TPF-Induktionschemotherapie (prozentualer Anteil betroffener Patienten)	
	Hämatologisch	Nicht-hämatologisch
GORTEC 2000-01 (46), Zyklus 1-3	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie Grad 4 (31,5 %) • Febrile Neutropenie (10,9 %) • Anämie (3,7 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopezie Grad 2 (19,4 %) • Stomatitis (4,6 %) • Nausea (3,7 %)
Hitt et al. 2005 (88), Zyklus 1-3	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (37 %) • Febrile Neutropenie (8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mukositis Grad ≥ 2 (16 %) • Diarrhoe Grad ≥ 2 (16 %) • Alopezie (10 %)
TAX 323 (45), Zyklus 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (76,9 %) • Leukopenie (41,6 %) • Anämie (9,2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alopezie (11,6 %) • Infektion (6,9 %) • Stomatitis (4,6 %)
TAX 324 (44), Zyklus 1-3	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (83 %) • Anämie (12 %) • Febrile Neutropenie (12 %) • Neutropenische Infektion (12 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stomatitis (21 %) • Nausea (14 %) • Ösophagitis, Dysphagie oder Odynophagie (13 %)
<i>UKE 2008-15,</i> <i>1. Zyklus*</i> (siehe Tabelle 21)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leukopenie (25,4 %)</i> • <i>Anämie (4,6 %)</i> • <i>Thrombozytopenie (1,5 %)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Elektrolytentgleisung (29,1 %)</i> • <i>Dyspepsie (15,2 %)</i> • <i>Infektion (13,6 %)</i>
<i>2. Zyklus*</i> (siehe Tabelle 22)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leukopenie (18,0 %)</i> • <i>Anämie (8,8 %)</i> • <i>Thrombozytopenie (5,4 %)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Elektrolytentgleisung (27,3 %)</i> • <i>Infektion (9,8 %)</i> • <i>Gewichtsverlust (8,5 %)</i>
<i>3. Zyklus*</i> (siehe Tabelle 23)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leukopenie (38,1 %)</i> • <i>Anämie (17,9 %)</i> • <i>Thrombozytopenie (5,4 %)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Elektrolytentgleisung (30,2 %)</i> • <i>Erkrankungen Ohr (10,5 %)</i> • <i>Gewichtsverlust (9,3 %)</i>

Tabelle 53: Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie im Vergleich zur Literatur

*Die Toxizitäten der vorliegenden Arbeit sind nach den einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie differenziert und stellen Toxizitätsgruppen dar (siehe Tabelle 19). Auf eine Darstellung des 4. Zyklus wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl ($N = 1$) verzichtet.

Abbildung 26 in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und Tabelle 53 bringen zum Ausdruck, dass der 3. Zyklus der Induktionschemotherapie am häufigsten hämatologische Nebenwirkungen (Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie) verursachte. In der Anschluss-therapie nahmen die hämatologischen Komplikationen bereits deutlich ab. Hier rückten vor allem typische Nebenwirkungen der Bestrahlung in den Vordergrund. Die Toxizitätsgruppen „Dysphagie“, „Mukositis“, „Elektrolytentgleisungen und Hyperurikämie“, „Erkrankungen der lokalen Haut und Unterhaut“ sowie „Infektionen und Infestationen“ waren insgesamt die häufigsten Grad 3 bzw. 4 Nebenwirkungen unter der Anschluss-therapie (Hypertonie wieder aus selben Grund unberücksichtigt). Aus der Literatur ist bekannt, dass eine Stomatitis, pharyngeale, ösophageale und laryngeale Beschwerden sowie dermatologische Schäden im Bestrahlungsfeld einer Radiotherapie im Kopf-/Hals-Bereich zugeschrieben werden können (20). Allerdings können diese akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung nochmals, wie die Phase-III-Studie RTOG 91-11 zeigte, durch eine konkomitante Chemotherapie verstärkt werden. Eine konkomitante Chemotherapie kann andererseits selbst wiederum mit hämatologischen, renalen, neurologischen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht werden (20). Diese zeigten sich in den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht so vordergründig wie die Nebenwirkungen der Bestrahlung. Eine Ursache hierfür ist sicherlich, dass alle Patienten in der Anschluss-therapie eine konsolidierende Bestrahlung erhielten, allerdings verschiedene konkomitante Therapieformen mit unterschiedlichen Toxizitätsprofilen gewählt wurden. Die konkomitante Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab prägt meist mildere akute Nebenwirkungen als eine Radiochemotherapie aus (90). Hierbei ist ein akneiformer Hautausschlag typisch (29).

Da in der vorliegenden Arbeit Toxizitäten hauptsächlich für Therapieabweichungen oder -abbrüche in der Anschluss-therapie verantwortlich waren und eine Induktionschemotherapie die planmäßige Durchführung der Anschluss-therapie beeinträchtigen soll, stellt sich folgende Frage: Leiden Patienten unter der konkomitanten Radiochemotherapie mehr unter schweren Toxizitäten, wenn sie vorher eine Induktionschemotherapie erhalten haben? Die zusammenfassende Darstellung in Tabelle 2 scheint auf den 1. Blick diese Annahme zu bekräftigen. Jedoch beziehen sich diese Angaben mit Ausnahme der Studie von Ghi et al. jeweils auf den ganzen Behandlungszeitraum. Der deutlich längere Behandlungszeitraum bei Patienten mit vorangeschalteter Induktionschemotherapie mag unter anderem für das insgesamt erhöhte Auftreten von schwerwiegenden Toxizitäten im Arm der sequenziellen Therapieform verantwortlich sein. Obwohl in DeCIDE über den ganzen Behandlungszeitraum insgesamt deutlich mehr Patienten mit Induktionschemotherapie schwere Nebenwirkungen erlitten (siehe Tabelle 2: ICT → RCT: 47 % vs. RCT: 28 %), waren unter der Radiochemotherapie in beiden Studienarmen ähnlich viele Patienten von schweren Nebenwirkungen betroffen (ICT → RCT: 26 % vs. RCT: 28 %) (66). Tabelle 54 ergänzt die Literaturergebnisse aus

Tabelle 2 und bietet eine vergleichende Übersicht über das Auftreten von Toxizitäten unter der konkomitanten Radiochemo- oder Radioimmuntherapie mit sowie ohne vorangeschalteter Induktionschemotherapie. Auf die Darstellung der Paradigm-Studie wurde aufgrund diesbezüglich fehlender Information verzichtet.

Studie	Toxizitäten unter konkomitanter RCT / RIT			
	Häufigste Toxizitäten Grad ≥ 3	ICT \rightarrow RT ^{a)} / RCT / RIT N (%) [*]	Primär konkomitante RCT / RIT N (%) [*]	p
DeCIDE (66)(67)	Klinische Mukositis	(N _{gesamt} = 124) 63 (51)	(N _{gesamt} = 133) 63 (47)	0,48
	Dermatitis	22 (18)	32 (24)	0,48
	Leukopenie	32 (26)	15 (11)	0,021
	Dysphagie	15 (12)	20 (15)	0,79
Ghi et al. (68)	Mukositis	(N _{gesamt} = 183) 63 (34,5)	(N _{gesamt} = 201) 83 (41)	0,166
	Dermatitis	26 (14)	30 (15)	0,842
	Hautausschlag	3 (1,5)	12 (6)	0,028
	Neutropenie	8 (4)	2 (1)	0,038
TTCC (58)(71)	Stomatitis	(N _{gesamt} = 106 ^{b)}) 52 (49,1)	(N _{gesamt} = 118) 39 (33,1)	N/A
	Andere nicht-hämatologische Tox.	29 (27,4)	37 (31,4)	
	Neutropenie	32 (30,2)	24 (20,3)	
Takácsi- Nagy et al. (70)	Mukositis	(N _{gesamt} = 27) 15 (56)	(N _{gesamt} = 33) 14 (42)	N/A
	Neutropenie	10 (37)	4 (12)	0,024
	Nephropathie	5 (19)	7 (21)	N/A
UKE 2008-15	<i>Dysphagie</i>	(N _{gesamt} = 64) 48 (78,7)	N/A	N/A
<i>Mukositis</i>	38 (62,3)			
<i>Elektrolytentgleisungen / Hyperurikämie</i>	15 (31,3)			
<i>Erkrankungen der lokalen Haut</i>	19 (31,1)			

Tabelle 54: Toxizitäten unter konkomitanter RCT / RIT: Vergleich sequenzielle vs. primär konkomitante Therapieform

* Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Patientenzahl des jeweiligen N_{gesamt}. (UKE 2008-15 N_{gesamt} abzüglich fehlender Angaben, siehe Tabelle 24)

a) Betrifft 4 Patienten am UKE 2008-15; b) TPF-Studienarm

Wie Tabelle 54 erkennen lässt, ist die Datenlage zur abschließenden Beantwortung dieser Frage nicht ausreichend. Sowohl die Ergebnisse von der unterpowereten Studie DeCIDE als auch von Ghi et al. deuten jedoch darauf hin, dass eine vorangeschaltete Induktionschemotherapie lediglich das Auftreten von schweren hämatologischen Toxizitäten unter der konkomitanten Radiochemo- bzw. Radioimmuntherapie erhöht (66)(68). Auch die ungarische Phase-II-Studie von Takácsi-Nagy et al., die ein signifikant erhöhtes Auftreten von Neutropenie im Studienarm mit Induktionschemotherapie ermittelte, bekräftigt diese Tendenz (70). Typische nicht-hämatologische Nebenwirkungen der Bestrahlung wie Mukositis oder Dermatitis scheinen hingegen von einer Induktionschemotherapie eher unbeeinflusst zu bleiben (66)(68)(70).

In den vorliegenden Ergebnissen zeichnete sich die nicht-signifikante Tendenz ab, dass bei Patienten mit lebensbedrohlichen bzw. tödlichen Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie ein verringertes Gesamtüberleben vorlag. Interessanterweise kehrte sich unter der Anschlusstherapie die Tendenz in eine gegenteilige Richtung um, sodass sich hier ein nicht-signifikant verbessertes Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben für Patienten mit lebensbedrohlichen Toxizitäten beobachten ließ. Hierbei ist von Bedeutung, dass eine Vielfalt unterschiedlicher Formen der Anschlusstherapie vorlag. So erhielten 15 Patienten (23,4 %) als Anschlusstherapie eine Radioimmuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab. Langzeitbeobachtungen von Bonner et al. zeigten, dass Patienten, die einen Cetuximab-induzierten Hautausschlag mindestens 2. Schweregrades ausprägten, ein verbessertes Überleben erreichten als Patienten mit keinem oder geringem Hautausschlag (30). Für eine konkomitante Chemotherapie ist eine derartige Korrelation jedoch unbekannt.

Die Toxizitäten in der langjährigen Nachsorge wurden in der vorliegenden Arbeit deskriptiv beschrieben. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten selbst viele Jahre nach der erfolgreichen Behandlung von Langzeitfolgen der Tumorthherapie betroffen waren. Besonders häufig litten die Patienten unter bestehender Dysphagie, Mundtrockenheit und Mukositis. Auch von bleibenden Hörminderungen sowie peripheren sensiblen Neuropathien wurde berichtet. Viele Patienten, die aufgrund der Erkrankung und Therapie viel Gewicht verloren hatten, konnten auch viele Jahre nach der Therapie nicht mehr ihr Ausgangsgewicht von vor der Tumorerkrankung erreichen. Diese Langzeitergebnisse haben aufgrund der im Laufe der Nachsorge sinkenden Patientenzahl (siehe Tabelle 47) und der für Studienzwecke nicht hinreichenden Dokumentation nur limitierte Aussagekraft. Zudem stellt die sichere Differenzierung zwischen Langzeitfolgen der Induktionschemotherapie und Langzeitfolgen der anschließenden Radio-, Radiochemo- oder Radioimmuntherapie eine Schwierigkeit dar. In der Literatur liegen über die Langzeitfolgen nach der sequenziellen Therapieform mit einer TPF-Induktionschemotherapie kaum Vergleichsergebnisse vor. In retrospektiven Langzeituntersuchungen von TAX

324 wurde die PEG- und Tracheostoma-Abhängigkeit als Surrogat zur Beurteilung von Langzeittoxizitäten verwendet. Beim letzten Follow-up 5 Jahre nach Therapieende waren im TPF-Studienarm von TAX 324 3 von 91 Patienten (3 %) von einer PEG und 6 von 92 Patienten (7 %) von einem Tracheostoma abhängig. Die Autoren schränkten die Interpretationskraft dieser Ergebnisse aufgrund fehlender zuverlässiger Informationen allerdings ein (93). Im Patientenkollektiv vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf blieben auch von vielen Patienten die Daten zur PEG-Entfernung und zum Tracheostoma-Verschluss unbekannt. Die Wahrscheinlichkeiten einer PEG- oder Tracheostoma-Abhängigkeit 5 Jahre nach Therapieende lagen hier sogar bei 25,0 % und bei 67,2 % (siehe Abbildung 34 und Abbildung 35). Allerdings beziehen sich diese Angaben nur auf das Teilkollektiv der Patienten, bei denen eine PEG- bzw. Tracheostoma-Anlage durchgeführt wurde, und sind somit nicht zu den Ergebnissen aus TAX 324 in den direkten Vergleich zu setzen.

5.3.5 Überleben und Rezidive

Tabelle 55 stellt eine Übersicht über das Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und das Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen im Vergleich zu Studienergebnissen aus der Literatur dar. Der Vergleich macht ein auffällig gutes Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben im Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf deutlich. Dies mag unter anderem an einer geeigneten Patientenselektion und individuell auf den Patientenfall abgestimmten Therapieform liegen. Der HPV-Status als wichtiger prognostischer Faktor wurde im vorliegenden Patientenkollektiv nur bei der Hälfte der Patienten mit Oropharynxkarzinomen bestimmt und kann ebenfalls das Überleben beeinflussen. TAX 323 zeigte die unbefriedigendsten Überlebenswahrscheinlichkeiten. Zum einen kann dies dadurch bedingt sein, dass TAX 323 im Vergleich zu den anderen Studien nur Patienten mit irresektablen Tumorerkrankungen einschloss. Zum anderen wurde in TAX 323 als Anschluss-therapie lediglich eine alleinige konsolidierende Radiotherapie durchgeführt (45). Dass eine konkomitante Chemotherapie zur Radiotherapie mit einem Überlebensvorteil einhergeht, wurde bereits gezeigt (22). Vor allem irresektable Tumorerkrankungen befinden sich in einem sehr fortgeschrittenen Stadium mit Invasion wichtiger Halsorgane (5). Diese Ergebnisse bekräftigen die Wichtigkeit, dass die Therapie auf das individuelle Patientenrisiko abgestimmt werden sollte.

Studie	Medianes Follow-up, Monate (Streu- breite)	Überleben		Auftreten von Rezidiven / Metastasen
		Gesamt- überleben	Progressions- freies Überleben	
GORTEC 2000-01 (46)(47)	36 (N/A)	3-J.-ÜR: 60 % 5-J.-ÜR: 50,9 %	N/A	18,6 % LOR 14,7 % LYR 10,9 % FM
Hitt et al. 2005 (88)	23,2 (0,3 - 60,3)	2-J.-ÜR: 66,5 % Median: 42,9 M.	N/A	42,9 % Rezidive / Progress, davon: 73 % LOR / LYR 14 % FM
TAX 323 (45)	32,5 (N/A)	1-J.-ÜR: 72 % 2-J.-ÜR: 43 % 3-J.-ÜR: 37 % Median: 18,8 M.	1-J.-ÜR: 48 % 2-J.-ÜR: 25 % 3-J.-ÜR: 17 % Median: 11,0 M.	57,1 % Rezidive, davon: 85,1% LOR / LYR 12,9 % FM +- LOR
TAX 324 (44)	42 (N/A)	2-J.-ÜR: 67 % 3-J.-ÜR: 62 % Median: 71 M.	2-J.-ÜR: 53 % 3-J.-ÜR: 49 % Median: 36 M.	35 % Rezidive, davon: 84 % LOR / LYR 3 % LOR / LYR + FM 13 % FM
UKE 2008- 15	36 (1 - 84)	1-J.-ÜR: 94,2 % 2-J.-ÜR: 82,5 % 3-J.-ÜR: 73,3 % 5-J.-ÜR: 59,0 % Median: 78 M.	1-J.-ÜR: 77,2 % 2-J.-ÜR: 63,5 % 3-J.-ÜR: 51,2 % 5-J.-ÜR: 40,6 % Median: 41 M.	27,3 %* Rezidive, davon: 46,7 % LOR 20,0 % LOR + LYR / FM 33,3 % FM

Tabelle 55: Überleben und Auftreten von Rezidiven im Vergleich zur Literatur

Alle Angaben aus der Literatur beziehen sich jeweils auf den TPF-Studienarm.

*Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die tumorfrei wurden.

FM = Fernmetastasen, LOR = Lokalrezidiv, LYR = Regionales Lymphknotenrezidiv

Ebenfalls auffällig ist das im Vergleich relative geringe Auftreten von Rezidiven im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit. Während sich die prozentualen Angaben dieser Arbeit nämlich auf die Anzahl der tumorfreien Patienten beziehen, wurde in den Vergleichsergebnissen aus der Literatur meist die randomisierte Patientenzahl des Studienarms zu Therapiebeginn als Referenzwert gewählt. Ein direkter Vergleich ist aufgrund dessen und aufgrund der unterschiedlichen Follow-up-Zeiträume erschwert. Trotzdem spiegelt sich die grundsätzliche Tendenz der Überlebenszeiten auch im Auftreten der Rezidive wieder. Angemerkt werden muss zudem der vergleichsweise erstaunlich hohe Anteil an Fernmetastasen unter den

Rezidiven in der vorliegenden Arbeit. Dieser hohe Wert ist eher ungewöhnlich für diese Therapieform und steht im Widerspruch mit den Beobachtungen, dass eine Induktionschemotherapie die Rate der Fernmetastasierung senken könnte (50). Allerdings kann der Widerspruch zum Teil revidiert werden, da tatsächlich lediglich 5 von 55 Patienten (9,9 %) ausschließlich von Fernmetastasen betroffen waren und nur die geringe Anzahl der Lokalrezidive zu einem scheinbar hohen Anteil der Fernmetastasen unter dem Gesamtaufreten der Rezidive führte.

Doch was zeigt der Vergleich der Überlebenswerte dieser Arbeit zu denen einer primär konkomitanten Radiochemotherapie, dem aktuellen Standard der nichtchirurgischen Therapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren? Gegenüber der Übersicht der Studienergebnisse in Tabelle 2, die die sequenzielle Radiochemotherapie mit einer primär konkomitanten Radiochemotherapie vergleicht, wurde in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wie im Studienarm der primär konkomitanten Radiochemotherapie von DeCIDE und wie im Studienarm der sequenziellen Radiochemotherapie von Paradigm erreicht. Beide Studien ermittelten jedoch keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten eines Studienarms. Da beide Studien allerdings nicht die geplanten Stichprobengrößen erreichten, ist diese Aussagekraft sehr eingeschränkt (66)(69). Eine deutlich höhere mediane Gesamtüberlebenszeit (78 Monate) konnte im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Studie von Ghi et al. (ICT → RCT / RIT: 54,7 M. vs. RCT / RIT: 31,7 M.) und zur TTCC-Studie (ICT → RCT: 27,0 M. vs. RCT: 27,6 M.) erzielt werden. Im Gegensatz zu TTCC, die keine Vorteile für die Induktionschemotherapie zeigten, konnten Ghi et al. ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben, eine höhere komplette Ansprechrate, eine günstigere lokoregionäre Kontrolle und ein besseres progressionsfreies Überleben für Patienten im sequenziellen Studienarm herausstellen (58)(68). Auch das mediane progressionsfreie Überleben der vorliegenden Arbeit lag mit 41 Monaten deutlich über dem Ergebnis des sequenziellen Arms von Ghi et al. mit 30,5 Monaten (68). Der Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von Ghi et al. und TTCC könnte auf eine Überlegenheit der sequenziellen Radiochemotherapie hindeuten. Allerdings wurde weder in der einen noch in der anderen Studie das Therapieprotokoll der primär konkomitanten Radiochemotherapie nach dem Goldstandard analog der RTOG 91-11 gewählt. Aufgrund dessen können hieraus keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Der Vergleich des Gesamtüberlebens aus der vorliegenden Arbeit mit dem der primär konkomitanten Radiochemotherapie nach dem Goldstandard aus der RTOG 91-11 Studie (2-J.-ÜR: 74 %, 5-J.-ÜR: 54 %) und der Intergroup Phase-III-Studie (3-J.-ÜR: 37 %, medianes Gesamtüberleben: 19,1 M.) macht einen vielversprechenden Eindruck für die sequenzielle Therapieform am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Allerdings bezog sich die RTOG 91-11 Studie nur auf Larynxkarzinome und die Intergroup Phase-III-Studie nur auf irresektable Tumorerkrankungen, sodass die Grundvoraussetzungen für einen Vergleich nicht gegeben sind (20)(21). Die ungarische

Phase-II-Studie von Takácsi-Nagy et al. führte die primär konkomitanten Radiochemotherapie nach dem Protokoll von RTOG 91-11 durch, allerdings schloss sie ebenfalls nur irresektable Tumorerkrankungen ein. Das Gesamtüberleben (3-J.-ÜR: 55 %) lag auch hier deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit (70). Weiterführende Studien sind folglich zur Klärung des Stellenwertes der sequenziellen TPF-Induktionschemotherapie mit konsolidierender Radiochemotherapie notwendig.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf konnten mit einer sequenziellen TPF-Induktionschemotherapie und konsolidierender Anschlusschemotherapie vielversprechende direkte und langfristige Therapieerfolge bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren erzielt werden. Das vergleichsweise relativ hohe Auftreten von Todesfällen unter der Induktionschemotherapie und die nicht-signifikante Tendenz, dass schwerwiegende Toxizitäten sowie Therapieabweichungen und -abbrüche unter der Induktionschemotherapie mit einem Überlebensnachteil einhergingen, machen ersichtlich, dass nicht alle Patienten von einer Induktionschemotherapie profitieren können. Daher muss der weiteren Entwicklung von prätherapeutischen Selektionskriterien und Strategien zur Risikostratifizierung einer großen Bedeutung beigemessen werden, um die Therapie an den individuellen Patientenfall anzupassen. Es gilt, die Patienten für eine sequentielle TPF-Induktionschemotherapie zu selektieren, die diese komplexe Therapieform vertragen und von ihr profitieren können. Die deskriptive Beschreibung der Toxizitäten in der Induktionschemotherapie verdeutlichte die Zunahme von schweren, vor allem hämatologischen, Toxizitäten zum 3. Zyklus. Diese Beobachtung bekräftigt den zukünftigen Einsatz des amerikanischen Therapieprotokolls nach TAX 324 mit einer geringeren Therapielänge als der europäische Standard. Weiterführende prospektive Analysen sind ebenfalls zur Untersuchung der Langzeitfolgen dieser Therapieform, die in der vorliegenden Arbeit bereits vermerkt werden konnten, notwendig.

Mithilfe eines Literaturvergleichs konnten die vorliegenden Ergebnisse die Tendenz bestärken, dass eine Induktionschemotherapie die planmäßige Durchführung der anschließenden konkomitanten Chemotherapie, jedoch nicht die Radiotherapie, beeinträchtigen kann. Allerdings nahmen diese hauptsächlich toxizitätsbedingten Therapieabweichungen und -abbrüche keinen Einfluss auf die Zielgrößen. Ob eine Induktionschemotherapie die Toxizitäten unter der Anschlusschemotherapie erhöht, stellt eine zukünftige Forschungsfrage dar.

Diese retrospektive Längsschnittstudie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv ist nicht in der Lage, Kausalzusammenhänge und den Stellenwert der Induktionschemotherapie zu klä-

ren. Prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um die Induktionschemotherapie dem heutigen nichtchirurgischen Therapiestandard, der primären Radiochemotherapie, gegenüberzustellen. Entscheidend zur Klärung ist, dass zuerst die Therapieprotokolle der Goldstandards überprüft werden, bevor weitere neue Therapieprotokolle entwickelt werden.

6 Zusammenfassung

Eine Alternative zur primär konkomitanten Radiochemotherapie in der nichtchirurgischen Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren stellt eine sequenzielle Induktionschemotherapie mit konsolidierender Radiochemotherapie dar. Heutiger Standard der Induktionschemotherapie ist eine Dreierkombination aus Docetaxel (T), Cisplatin (P) und 5-Fluorouracil (F). Jedoch stehen die Vorteile und Toxizitäten der Induktionschemotherapie gegenwärtig unter Diskussion. Aufgrund dessen wurde die Durchführbarkeit, Verträglichkeit und der Therapieerfolg dieser Therapieform in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Jahre 2008 bis 2015 in dieser retrospektiven Längsschnittstudie analysiert. Als Zielgrößen wurden das direkte Tumorausprechen, Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben definiert. 70 Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine TPF-Induktionschemotherapie, die 29 Patienten (41,4 %) nach Protokoll durchlaufen konnten. 51 Patienten (72,9 %) sprachen auf die Induktionschemotherapie an, 3 Patienten (4,3 %) verstarben. 64 Patienten (91,4 %) führten anschließend die Therapie mit einer Radio- (6,3 %), Radiochemo- (70,3 %) oder Radioimmuntherapie (23,4 %) fort, von denen 28 Patienten (43,8 %) die gesamte Anschlusstherapie nach Protokoll erhielten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 78 und das mediane progressionsfreie Überleben 41 Monate. 49 von 70 Patienten (70,0 %) zeigten während der Induktionschemotherapie und 60 von 64 Patienten (93,8 %) während der Anschlusstherapie Toxizitäten mindestens 3. Schweregrades. Die Therapieabweichungen und -abbrüche waren in 47,3 % unter der Induktionschemotherapie und in 86,1 % unter der Anschlusstherapie toxizitätsbedingt. Im Vergleich zu Studienergebnissen in der Literatur konnten im vorliegenden Patientenkollektiv vielversprechende direkte und langfristige Therapieerfolge erzielt werden. Das vergleichsweise relativ hohe Auftreten von Todesfällen unter der Induktionschemotherapie und die statistisch nicht-signifikante Tendenz, dass schwerwiegende Toxizitäten sowie Therapieabweichungen und -abbrüche unter der Induktionschemotherapie mit einem Überlebensnachteil einhergingen, machen ersichtlich, dass nicht alle Patienten von einer Induktionschemotherapie profitieren können. Daher muss der weiteren Entwicklung von prätherapeutischen Selektionskriterien und Strategien zur Risikostratifizierung einer großen Bedeutung beigemessen werden, um die Therapie an den individuellen Patientenfall anzupassen. Ferner sind prospektive randomisierte Studien erforderlich, um den Stellenwert der Induktionschemotherapie im Vergleich zum heutigen nichtchirurgischen Therapiestandard, der primären Radiochemotherapie, zu klären.

7 Summary

Induction chemotherapy followed by chemoradiation (sequential chemoradiation) is an alternative approach to concurrent chemoradiation for the non-surgical treatment of locoregionally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN). The most common induction regimen consists of docetaxel (T), cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F). However, the beneficial effect and toxicities of induction chemotherapy are still under discussion. Due to this fact, this retrospective longitudinal study analyzed the feasibility, tolerability and efficacy of induction chemotherapy regimen in the treatment of LASCCHN in University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) between 2008 and 2015. Tumor response, overall survival and progression-free survival were defined as the targets of analysis. A total of 70 patients received an induction chemotherapy with TPF within this time. The chemotherapy according to the protocol was delivered to 29 patients (41.4 %). The overall response rate after induction chemotherapy was 72.9 % (51 patients). 3 patients (4.3 %) died during induction period. 64 patients (91.4 %) started the following definitive radiotherapy (6.3 %), concurrent chemoradiotherapy (70.3 %) or radioimmunotherapy (23.4 %). 28 of 64 patients (43.8 %) could complete the following treatment as defined by the protocol. Median overall survival was 78 months and median progression-free survival was 41 months. During induction chemotherapy, 49 of 70 patients (70.0 %) had at least 1 treatment-related adverse event at a minimum of grade 3. During the following treatment grade 3 or 4 adverse events occurred in 60 of 64 patients (93.8 %). Toxicity was responsible for treatment-associated deviations and discontinuations in 47.3 % during induction chemotherapy and in 86.1 % during the following treatment. Compared to study results from the literature these data show encouraging treatment results. But not every patient benefits of this treatment. This is clarified by the comparatively high number of deaths during induction chemotherapy and a trend towards significance, that severe toxicities as well as treatment-associated deviations and discontinuations during induction chemotherapy might decrease survival. Thus, it is of great importance to identify pre-therapeutic selection criterias and risk-stratification strategies to tailor therapy for individual patients. Furthermore, prospective randomized controlled trials comparing induction chemotherapy with the current non-surgical standard therapy, the concurrent chemoradiation, are required.

8 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
amerik.	amerikanisch
AZ	Allgemeinzustand
bed.	bedingt
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	cancer of unknown primary
DFS	disease-free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
engl.	englisch
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Erkrank.	Erkrankungen
EU	Europäische Union
FM	Fernmetastasen
G	Grad
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GD	Gesamtdosis
GETTEC	Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou
GORTEC	Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou
Gy	Gray
HPV	humane Papillomviren
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICT	Induktionschemotherapie
i. o.	intraoral
J.	Jahr
k. A.	keine Angabe
Komp.	Komplikationen
kum.	kumulativ
LOR	Lokalrezidiv
LYR	regionales Lymphknotenrezidiv
M.	Monat
MACH-NC	Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer
med.	medikamentös
mediast.	mediastinal
mind.	mindestens
monokl.	monoklonal

MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
N	absolute Häufigkeit
N/A	nicht verfügbar
Neurop.	Neuropathie
NLM	National Library of Medicine
p.	peripher
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PF	Cisplatin, 5-Fluorouracil
py	pack year (Packungsjahr = pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre)
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
resp.	respiratorisch
RIT	Radioimmuntherapie
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
sens.	sensibel
sonst.	sonstige
th.	thorakal
Tox.	Toxizität
TPF	Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil
TTCC	Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group
UCCH	Universitäres Cancer Center Hamburg
ÜR	Überlebensrate
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VALCSG	Veterans Affairs Larngel Cancer Study Group
Vergif.	Vergiftung
Verlet.	Verletzung
vs.	versus
Z.	Zyklus

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Dauerdiagnosen-Gruppen	32
Abbildung 2: Erhalt und Nicht-Erhalt der einzelnen Zyklen der Induktionschemotherapie	33
Abbildung 3: Durchgeführte Therapieprotokolle in der Induktionschemotherapie	34
Abbildung 4: Formen der Anschlusstherapien	36
Abbildung 5: Therapieprotokolle bei Beginn der medikamentösen Anschlusstherapie	37
Abbildung 6: Erreichte Gesamtdosen in Gray innerhalb der konsolidierenden Radiotherapie	38
Abbildung 7: Zeitabstand zwischen Diagnosedatum und Start der Induktionschemotherapie	39
Abbildung 8: Zeitabstand zwischen Ende der Induktionschemotherapie und Beginn der konsolidierenden Radiotherapie	40
Abbildung 9: Gesamtdauer der konsolidierenden Radiotherapie	41
Abbildung 10: Auftreten von Therapieabweichungen und -abbrüchen in der Induktionschemotherapie und der medikamentösen Anschlusstherapie	43
Abbildung 11: Gründe für Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie	44
Abbildung 12: Gründe für Therapieabbrüche in der Induktionschemotherapie	45
Abbildung 13: Gründe für Therapieabweichungen und -abbrüche in der medikamentösen Anschlusstherapie	46
Abbildung 14: Arten der Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie	47
Abbildung 15: Arten der Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschlusstherapie	49
Abbildung 16: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	53
Abbildung 17: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	54
Abbildung 18: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)	56
Abbildung 19: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)	57
Abbildung 20: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach den Therapieprotokollen in der medikamentösen Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016) ..	58
Abbildung 21: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	60
Abbildung 22: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	61

Abbildung 23: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016)	63
Abbildung 24: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016)	64
Abbildung 25: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie) (Stand Dezember 2016).....	65
Abbildung 26: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizitätsgruppen „Anämie“, „Thrombozytopenie“ und „Leukopenie“ über den gesamten Beobachtungszeitraum	96
Abbildung 27: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizitätsgruppen „Dysphagie“, „Fatigue“, „Gewichtsverlust“ und „Mukositis“ über den gesamten Beobachtungszeitraum.....	97
Abbildung 28: Prozentuales Auftreten des Schweregrades 3 / 4 der Toxizität Hörminderung sowie der Toxizitätsgruppen „Periphere sensible Neuropathie“ und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ über den gesamten Beobachtungszeitraum.....	98
Abbildung 29: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. / 5. Grades unter der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	101
Abbildung 30: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. / 5. Grades unter der Induktionschemotherapie (Stand Dezember 2016)	102
Abbildung 31: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016).....	104
Abbildung 32: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)	105
Abbildung 33: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Beginn der konsolidierenden Strahlentherapie in Monaten differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des 4. Grades unter der Anschlusstherapie (Stand Dezember 2016)	106
Abbildung 34: Zeitdauer der PEG in situ bis zur Entfernung (Stand Dezember 2016).....	111
Abbildung 35: Zeitdauer des Tracheostomas in situ bis zum Verschluss (Stand Dezember 2016) ...	112
Abbildung 36: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Gesamtüberlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten (Stand Dezember 2016)	115
Abbildung 37: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Progressionsfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten (Stand Dezember 2016).....	117
Abbildung 38: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier: Rezidivfreie Überlebenszeit ab Diagnosedatum in Monaten (Stand Dezember 2016)	119

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-Codes und Beschreibung der Kopf-/Hals-Tumoren nach ICD-10 (1)(2).....	7
Tabelle 2: Studienlage zum Vergleich sequenzielle Radiochemotherapie vs. primär konkomi- tante Radiochemotherapie	20
Tabelle 3: Stadiengruppierung der Kopf-/ Hals-Tumoren nach der 7. Auflage der UICC (78)	24
Tabelle 4: ECOG Performance Status (80).....	25
Tabelle 5: Kriterien des Ansprechens bei Zielläsionen nach RECIST (Version 1.1) (81).....	26
Tabelle 6: Allgemeine Einteilung der Schweregrade nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (82).....	26
Tabelle 7: Übersicht über die erhobenen Daten	29
Tabelle 8: Patientencharakteristika	31
Tabelle 9: Patienten-Einteilung nach Anzahl der Dauerdiagnosen-Gruppen	32
Tabelle 10: Therapieansprechen nach der Induktionschemotherapie.....	35
Tabelle 11: Therapieansprechen nach der Anschlussbehandlung	38
Tabelle 12: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der Induktionschemotherapie.....	48
Tabelle 13: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der medikamentösen Anschluss- therapie.....	50
Tabelle 14: Gründe und Arten von Therapieabweichungen in der konsolidierenden Strahlen- therapie.....	51
Tabelle 15: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach den Therapieprotokollen in der Induktionschemotherapie	52
Tabelle 16: Direktes Tumoransprechen nach der Anschlusstherapie differenziert nach den The- rapieprotokollen in der Anschlusstherapie	55
Tabelle 17: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach dem Auftreten von Therapieabweichungen oder -abbrüchen in der Induktionschemo- therapie.....	59
Tabelle 18: Direktes Tumoransprechen nach der Anschlusstherapie nach dem Auftreten von The- rapieabweichungen oder -abbrüchen in der Anschlusstherapie (Chemotherapie und / oder Radiotherapie).....	62
Tabelle 19: Gruppierung der Toxizitäten.....	71
Tabelle 20: Auftreten von „Toxizitäten“ vor Therapiebeginn	73
Tabelle 21: Auftreten von Toxizitäten im 1. Zyklus der Induktionschemotherapie.....	74
Tabelle 22: Auftreten von Toxizitäten im 2. Zyklus der Induktionschemotherapie.....	75
Tabelle 23: Auftreten von Toxizitäten im 3. Zyklus der Induktionschemotherapie.....	76
Tabelle 24: Auftreten von Toxizitäten in der Anschlusstherapie	77
Tabelle 25: Auftreten von Toxizitäten am Therapieende	78
Tabelle 26: Auftreten von Toxizitäten im 1. Recall (ca. 6 Wochen nach Therapieende).....	79
Tabelle 27: Auftreten von Toxizitäten im 2. Recall (ca. 3 Monate nach Therapieende)	80
Tabelle 28: Auftreten von Toxizitäten im 3. Recall (ca. ½ Jahr nach Therapieende)	81
Tabelle 29: Auftreten von Toxizitäten im 4. Recall (ca. 1 Jahr nach Therapieende)	82
Tabelle 30: Auftreten von Toxizitäten im 5. Recall (ca. 1 ½ Jahre nach Therapieende)	83
Tabelle 31: Auftreten von Toxizitäten im 6. Recall (ca. 2 Jahre nach Therapieende)	84

Tabelle 32: Auftreten von Toxizitäten im 7. Recall (ca. 2 ½ Jahre nach Therapieende)	85
Tabelle 33: Auftreten von Toxizitäten im 8. Recall (ca. 3 Jahre nach Therapieende)	86
Tabelle 34: Auftreten von Toxizitäten im 9. Recall (ca. 3 ½ Jahre nach Therapieende)	87
Tabelle 35: Auftreten von Toxizitäten im 10. Recall (ca. 4 Jahre nach Therapieende)	88
Tabelle 36: Auftreten von Toxizitäten im 11. Recall (ca. 4 ½ Jahre nach Therapieende)	89
Tabelle 37: Auftreten von Toxizitäten im 12. Recall (ca. 5 Jahre nach Therapieende)	90
Tabelle 38: Auftreten von Toxizitäten im 13. Recall (ca. 5 ½ Jahre nach Therapieende)	91
Tabelle 39: Auftreten von Toxizitäten im 14. Recall (ca. 6 Jahre nach Therapieende)	92
Tabelle 40: Verteilung der höchst aufgetretenen Schweregrade pro Patient je Therapie- oder Untersuchungszeitpunkt (ohne Hypertonie)	94
Tabelle 41: Die jeweilige Patientenzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 26	96
Tabelle 42: Die jeweilige Patientenzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 27	97
Tabelle 43: Die jeweilige Patientenzahl (N_{gesamt}) mit einer vorliegenden Information (Auftreten / Nichtauftreten) zu den Toxizitäten aus Abbildung 28	98
Tabelle 44: Direktes Tumoransprechen nach der Induktionschemotherapie differenziert nach dem Auftreten von Toxizitäten des Grades 4 / 5 unter der Induktionschemotherapie	100
Tabelle 45: Direktes Tumoransprechen nach der Anschlusschemotherapie differenziert nach dem Auf- treten von Toxizitäten 4. Grades unter der Anschlusschemotherapie	103
Tabelle 46: Toxizitäten als Grund für Therapieabweichungen und -abbrüche in der Induktionsche- motherapie und der medikamentösen Anschlusschemotherapie	108
Tabelle 47: Zeitpunkte der Nachsorgeuntersuchungen und die Frequenz des Besuchs bis zum Dezember 2016	110
Tabelle 48: Resektionserfolg der Salvage-Operationen	113
Tabelle 49: Überlebenstabelle: Gesamtüberleben (Stand Dezember 2016)	114
Tabelle 50: Überlebenstabelle: Progressionsfreies Überleben (Stand Dezember 2016)	116
Tabelle 51: Überlebenstabelle: Rezidivfreies Überleben (Stand Dezember 2016)	118
Tabelle 52: Therapieansprechen auf die TPF-Induktionschemotherapie im Vergleich zur Literatur ..	126
Tabelle 53: Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie im Vergleich zur Literatur	130
Tabelle 54: Toxizitäten unter konkomitanter RCT / RIT: Vergleich sequenzielle vs. primär konko- mitante Therapieform	132
Tabelle 55: Überleben und Auftreten von Rezidiven im Vergleich zur Literatur	135

11 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin; 2016. 57-60 p.
2. Weltgesundheitsorganisation. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision -German Modification-. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2017. 72-80 p.
3. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014. Lyon; 2014. 422-431 p.
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1(4):505–27.
5. National Comprehensive Cancer Network. National Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Vol. 2. 2017. Available from: www.nccn.org
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007;356(19):1944–56.
7. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus – positive head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3235–42.
8. Busch CJ, Tribius S, Schafhausen P, Knecht R. The current role of systemic chemotherapy in the primary treatment of head and neck cancer. Cancer Treat Rev. 2015;41(3):217–21.
9. Denaro N, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: News from 2013. Oncology. 2014;86(4):212–29.
10. Laban S, Wang CJ, Knecht R, Tribius S, Münscher A. Neue Aspekte der primären Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren. HNO. 2012;60(5):393–7.
11. Wang C-J, Knecht R. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2011;268(4):481–7.
12. Jenckel F, Knecht R. State of the art in the treatment of laryngeal cancer. Anticancer Res. 2013;33(11):4701–10.
13. Knecht R. Strahlen-, Chemo- und Targettherapie von Kopf-Hals-Karzinomen: Neue Entwicklungen. HNO. 2009;57(5):436–45.
14. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2016;44:10–6.
15. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350(19):1937–44.
16. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med. 2004;350(19):1945–52.
17. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: Postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head & neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1198–205.
18. Gliese A, Busch C-J, Knecht R. Die wichtigsten Studienergebnisse zur nichtchirurgischen Primärtherapie lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. HNO. 2015;63(9):606–11.
19. Pignon JP, Bourhis J, Dommenege C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9208):949–55.
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003;349(22):2091–8.

21. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):92–8.
22. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4–14.
23. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845–52.
24. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24–35.
25. Xiao C, Zhang Q, Nguyen-ta PF, List M, Weber RS, Ang KK, et al. Quality of life and performance status from a substudy conducted within a prospective phase 3 randomized trial of concurrent standard radiation versus accelerated radiation plus cisplatin for locally advanced head and neck carcinoma: NRG oncology RTOG 012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(4):667–77.
26. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368(9538):843–54.
27. Laban S, Wang CJ, Münscher A, Tribius S, Schafhausen P, Knecht. Molecular targeting agents in the context of primary chemoradiation strategies. *Head Neck.* 2013;35:738–46.
28. Blaszczak W, Barczak W, Wegner A, Golusinski W, Suchorska WM. Clinical value of monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Med Oncol.* 2017;34(60):1–10.
29. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567–78.
30. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–8.
31. Petrelli F, Coiu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol.* 2014;50(11):1041–8.
32. Blasco MA, Svider PF, Raza SN, Jacobs JR, Folbe AJ, Saraf P, et al. Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. *Laryngoscope.* 2017;1–5.
33. Buiret G, Combe C, Favrel V, Pommier P, Martin L, Ecochard R, et al. A retrospective, multicenter study of the tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):430–7.
34. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish J a, et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer.* 1984;54(5):811–4.
35. Jacobs JR, Pajak TF, Kinzie J, Al-Sarraf M, Davis L, Hanks GA, et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer: A Radiation Therapy Oncology Group study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113(2):193–7.

36. Wolf GT, Gross Fisher S, Hong WK, Hillmann R, Spaulding M, Laramore GE, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer (The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group). *N Engl J Med.* 1991;324(24):1685--1690.
37. Lefebvre J-L, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(13):890-9.
38. Lefebvre J, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma : 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708-14.
39. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol.* 1998;34(3):224-8.
40. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1714-7.
41. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat P, Cavaniglia G, Sileni V, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(4):265-72.
42. Mumme AM, Reitmeier F, Knecht R. Aktueller Stellenwert der Induktionschemotherapie. *HNO.* 2010;58(12):1156-62.
43. Vokes EE. Induction chemotherapy for head and neck cancer: recent data. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 3(13):3-7.
44. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1705-15.
45. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1695-704.
46. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):498-506.
47. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, +- docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4):1-7.
48. van Herpen CML, Mauer ME, Mesia R, Degardin M, Jelic S, Coens C, et al. Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer.* 2010;103(8):1173-81.
49. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2854-60.
50. Argiris A. Current status and future directions in induction chemotherapy for head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):57-74.
51. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Auflage. München; 2005. 928 p.
52. Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2005;17(3):218-24.

53. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Protocol - Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2/N3 locally advanced head and neck cancer. 2014;32(25):2735–2743.
54. Go RS, Adjei A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):409–22.
55. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(5):330–8.
56. Cordier PY, Nau A, Ciccolini J, Oliver M, Mercier C, Lacarelle B, et al. 5-FU-induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: A report of two cases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(3):823–6.
57. Papanastopoulos P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice. *Anticancer Res.* 2014;34(4):1531–5.
58. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):216–25.
59. Ko EC, Genden EM, Misiukiewicz K, Som PM, Kostakoglu L, Chen CT, et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep.* 2012;27(2):467–74.
60. Driessen CML, De Boer JP, Gelderblom H, Rasch CRN, De Jong MA, Verbist BM, et al. Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): A randomized phase II study. *Eur J Cancer.* 2016;52:77–84.
61. Kornek G, Selzer E, Burian M. Aktuelle Therapieoptionen bei Kopf-/Hals-Tumoren. Bremen: UNI-MED; 2013. 122 p.
62. Budach V. TPF sequential therapy: when and for whom? *Oncologist.* 2010;15 Suppl 3:13–8.
63. Knecht R, Busch C-J, Schafhausen P. Induktionschemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen – pro. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2014;139(41):2080.
64. Kurzweg T, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch C-J, Lörincz BB, et al. Curative treatment of head and neck squamous cell carcinoma: Organ preservation strategies in clinical routine in German-speaking countries. *HNO.* 2016;64(7):501–7.
65. Balermipas P, Bauer C, Fraunholz I, Ottinger a, Wagenblast J, Stöver T, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy as definitive, first line treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A retrospective single center analysis. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(3):256–62.
66. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2735–43.
67. Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Mittal BB, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol (Meeting Abstr).* 2012;30(Suppl.):5500.
68. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codec C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II – III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2206–12.
69. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):257–64.

70. Takácsi-Nagy Z, Hitre E, Remenár É, Oberna F, Polgár C, Major T, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in stage III – IV unresectable head and neck cancer. *Strahlentherapie und Onkol.* 2015;191(8):635–41.
71. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, Berrocal A, Garcia Giron C, Irigoyen A, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstr).* 2009;27(Suppl. 15):6009.
72. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist.* 2010;15(9):994–1001.
73. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JMG, et al. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck.* 2016;38(12):1810–20.
74. Kulzer MH, Branstetter BF. Chapter 1 neck anatomy, imaging-based level nodal classification and impact of primary tumor site on patterns of nodal metastasis. *Semin Ultrasound, CT, MRI.* 2017;38(5):454–65.
75. Gross AM, Orosco RK, Shen JP, Egloff AM, Carter H, Hofree M, et al. Multi-tiered genomic analysis of head and neck cancer ties TP53 mutation to 3p loss. *Nat Genet.* 2014;46(9):939–45.
76. van der Schroeff MP, van de Schans SAM, Piccirillo JF, Langeveld TPM, Baatenburg de Jong RJ, Janssen-Heijnen MLG. Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: permanent excess mortality risk for long-term survivors. *Head Neck.* 2010;32(12):1613–8.
77. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger K, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer.* 2014;120(10):1507–13.
78. Wittekind C, Meyer H-J. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7th ed. International Union Against Cancer, editor. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010. 1-50 p.
79. Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation. *HNO.* 2017;(Published online: 17 July).
80. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649–55.
81. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1 . 1). *Eur J Cancer.* 2008;45(2):228–47.
82. U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. 2009. 1-194 p.
83. Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests. 9th ed. Berlin: Springer Gabler; 2017. 813-814 p.
84. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Ärzteblatt.* 2011;108(10):163–9.
85. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491–508.
86. Posner MR, Lefebvre JL. Docetaxel induction therapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer.* 2003;88(1):11–7.
87. Ahn J-S, Cho S-H, Kim O-K, Lee J-K, Yang D-H, Kim Y-K, et al. The efficacy of an induction chemotherapy combination with docetaxel, cisplatin, and 5-FU followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Cancer Res Treat.* 2007;39(3):93–8.

88. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636–45.
89. Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects ? *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4657–9.
90. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):853–9.
91. Morganti AG, Mignogna S, Deodato F, Massacesi M, Cilla S, Calista F, et al. Feasibility study of moderately accelerated intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin after induction chemotherapy in locally advanced head-and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1073–80.
92. Popovtzer A, Burnstein H, Stemmer S, Limon D, Hili O, Bachar G, et al. Phase II organ-preservation trial: Concurrent cisplatin and radiotherapy for advanced laryngeal cancer after response to docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil–based induction chemotherapy. *Head Neck*. 2017;39(2):227–33.
93. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Long-term results of TAX324, a randomized phase III trial of sequential therapy with TPF versus PF in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):153–9.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mir bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift unterstützend bei Seite standen.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Adrian Münscher für seine Unterstützung in meinem Promotionsvorhaben. Ohne ihn wäre die Arbeit gar nicht möglich gewesen. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rainald Knecht für die Bereitstellung dieses interessanten Themas danken.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Priv.-Doz. Dr. med. Chia-Jung Busch. Ihre hervorragende wissenschaftliche Betreuung und große Hilfsbereitschaft waren stets eine enorme Unterstützung für mich. Der regelmäßige konstruktive Austausch auf fachlicher und persönlicher Ebene hat mich stets ermutigt, alle Hürden zu überwinden und mein Ziel zu verfolgen. Auch für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und Literatur möchte ich ihr herzlich danken.

Ich danke Frau Susanne Sehner aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für ihre außerordentlich strukturierte und geduldige statistische Beratung. Für eine gelungene Kooperation mit dem Klinischen Krebsregister des Universitären Cancer Center Hamburg danke ich Frau Catarina Schlüter und Frau Evelyn Spieleder.

Auch danke ich Marielin Bohlen für die gute Zusammenarbeit mit anregenden Diskussionen sowie den fachlichen und freundschaftlichen Austausch. Des Weiteren danke ich dem ganzen Team der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde für die herzliche und angenehme Atmosphäre während meiner Datenerfassung.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern Gabriele und Dr. Bernhard Bouché sowie meinem Bruder Christian Bouché für die uneingeschränkte Unterstützung, aufheiternde Motivation und den stetigen Rückhalt zu allen Zeitpunkten meines gesamten Promotionsprojektes danken. Auch meinem Verlobten Christian Dinh danke ich von Herzen für seine aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich allen Verwandten und Freunden für ihre immerwährende Fürsprache.

13 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....