

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Rainald Knecht

## **Retrospektive Analyse der Induktionschemotherapie nach dem TPF Schema bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumorpatienten in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Jessica Girke  
aus Preetz

Hamburg 2016



**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.10.2016**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Rainald Knecht**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Udo Schumacher**



## Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung .....	1
2	Einleitung .....	2
2.1	Anatomie der HNO-Region .....	2
2.2	Tumoren der HNO-Region .....	3
2.2.1	Pharynxkarzinom .....	6
2.2.2	Larynxkarzinom .....	7
2.2.3	Mundbodenkarzinom .....	8
2.3	TNM-Klassifikation und UICC.....	8
2.4	Behandlungsoptionen.....	9
2.4.1	Operation .....	10
2.4.2	Primäre Radiotherapie und Radiochemotherapie .....	10
2.4.3	Induktionschemotherapie.....	11
2.4.4	Immuntherapie.....	14
2.5	Erfolg der Therapie.....	15
2.5.1	Therapieansprechen.....	15
2.5.2	Compliance.....	16
2.5.3	HPV-Status.....	16
2.6	Eigene Voraussetzungen und Ziele.....	17
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Patientenkollektiv .....	19
3.2	Potentielle Einflußgrößen .....	19
3.3	Studiencharakteristika .....	20
3.4	Messungen.....	20
3.5	Erfassung der Toxizität.....	25
3.6	Karnofsky-Index und ECOG-Skala.....	25
3.7	Software Tools .....	26
4	Ergebnisse .....	27
4.1	Patientenkollektiv .....	27
4.1.1	Geschlecht.....	27
4.1.2	Alter .....	27
4.1.3	Tumorklassifikation .....	27
4.2	Induktionschemotherapie .....	29
4.2.1	Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn .....	29
4.2.2	Dauer der Induktionschemotherapie in Wochen .....	30
4.2.3	Anzahl der Zyklen .....	30

4.2.4	Termineinhaltung Induktionschemotherapie .....	31
4.2.5	Induktionschemotherapie-Protokolle.....	33
4.2.6	Abweichungen vom Therapieplan.....	34
4.2.7	Nebenwirkungen während der Induktionschemotherapie .....	35
4.2.8	Reguläres Ende der Induktionschemotherapie .....	36
4.2.9	Ansprechen der Induktionschemotherapie .....	37
4.2.10	Leistungsstatus nach Therapie.....	50
4.3	Anschlussstherapie .....	50
4.3.1	Zeit zwischen Ende der Induktionschemotherapie und Beginn der Anschlussstherapie .....	50
4.3.2	Art der Anschlussstherapie.....	51
4.3.3	Dauer der konsolidierenden Radiochemo- oder Radioimmuntherapie.....	52
4.3.4	Art der Chemotherapie während der RCT .....	53
4.3.5	Protokolltypen der Chemotherapie im Rahmen der RCT.....	54
4.3.6	Nebenwirkungen unter der konsolidierenden RCT oder Radioimmuntherapie.....	54
4.3.7	Konsolidierende Strahlentherapie.....	56
4.3.8	Immuntherapie während der Anschlussstherapie.....	57
4.3.9	Anschlussstherapie: reguläres Ende, Abbruch, Therapieabweichungen .....	57
4.3.10	Gesamtansprechen nach kompletter Therapie .....	57
4.4	Follow-up-Daten .....	72
4.4.1	Mittleres Follow-up in Monaten .....	72
4.4.2	Ereignis(=Rezidiv, Metastase) nach Therapie .....	73
4.4.3	Überleben .....	73
4.4.4	Tumorfremie Zeit .....	75
4.4.5	Rezidiv-Freies Überleben .....	77
4.4.6	Progressionsfreies Überleben: (Zeit zw. Therapiebeginn und Ereignis) .....	79
4.5	Patient B.B. ....	81
5	Diskussion.....	83
5.1	Patientenkollektiv .....	83
5.2	Induktionschemotherapie .....	84
5.2.1	Wirksamkeit der Induktionschemotherapie .....	84
5.2.2	TPF vs. PF.....	86
5.2.3	Cetuximab .....	89
5.2.4	ICT im Vergleich zur primären Radiochemotherapie .....	90
5.2.5	Ansprechen nach Induktionschemotherapie.....	93

5.2.6	Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie .....	94
5.3	Anschlusstherapie .....	95
5.3.1	Ansprechen nach Abschluss der Kompletttherapie .....	95
5.3.2	Toxizitäten unter der RCT .....	97
5.4	Organerhalt .....	98
5.5	Schlussfolgerung .....	99
6	Zusammenfassung .....	101
7	Summary .....	102
8	Abkürzungsverzeichnis .....	103
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	104
10	Literaturverzeichnis .....	108
11	Danksagung .....	114
12	Lebenslauf .....	115
13	Eidesstattliche Erklärung .....	116

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

## **Thema:**

Retrospektive Analyse der Induktionschemotherapie nach dem TPF Schema bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumorpatienten in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf

## Einleitung:

Bei der Induktionschemotherapie erfolgt eine Chemotherapie vor der definitiven Strahlentherapie. Diese Therapie wird als Alternative bei Patienten durchgeführt mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren, wenn eine operative Therapie nicht sinnvoll ist oder als Organerhalt. Im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie erfolgt die Therapie sequentiell. Der Vergleich der primären Radiochemotherapie zu der Induktionschemotherapie wird aktuell in Phase III Studien durchgeführt.

## Fragestellung und methodisches Vorgehen:

In dieser Dissertation soll die Durchführbarkeit und die Wirkung der Induktionschemotherapie bei Patienten, die in der Zeit von 2008-2012 diese Form der Therapie erhalten haben, analysiert werden. Die Induktionschemotherapie nach dem TPF Schema setzt sich aus den Chemotherapeutika Taxan, Platin und 5-FU zusammen. Dafür sollen retrospektiv die Akten der Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf ausgewertet werden. Unter anderem sollen Abweichungen vom ursprünglichen Therapieplan, Toxizitäten und Ansprechraten erfasst werden. In Abhängigkeit der Tumorklassifikation und der durchgeführten Therapie soll das Gesamtüberleben und das Rezidiv-freie Überleben retrospektiv ausgewertet werden. Die Ergebnisse werden mit Daten aus randomisierten Studien verglichen.

## 2 Einleitung

Diese Arbeit behandelt die Therapieoption der Induktionschemotherapie nach TPF-Protokoll bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Die Ergebnisse werden anhand einer retrospektiven Analyse der Tumorpatienten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhoben.

Um dieses Thema in den Gesamtkontext einzuordnen, wird in der Einleitung besonders auf die Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs und Behandlungsoptionen eingegangen. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Induktionschemotherapie und die aktuelle dazugehörige Studienlage gelegt.

### 2.1 Anatomie der HNO-Region

Zu den für diese Arbeit wichtigen Strukturen gehören die Bereiche der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx. Es soll nur kurz auf den generellen Aufbau eingegangen werden.

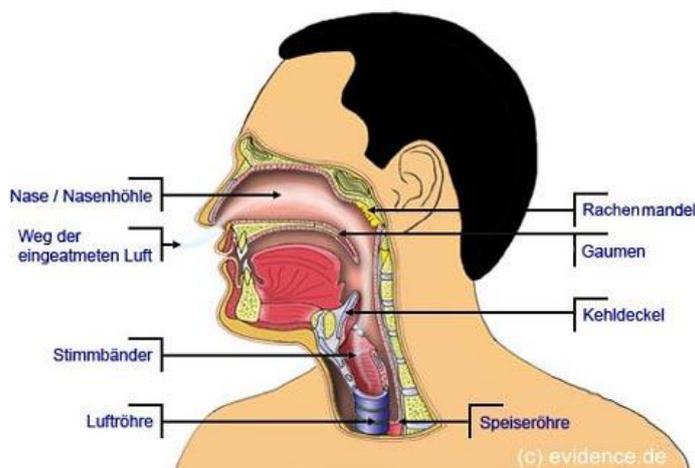


Abb. 1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches

#### - Mundhöhle

Der harte und der weiche Gaumen bilden das Dach der Mundhöhle. Den Gaumenbögen schließt sich nach hinten der Pharynx mit seinen Strukturen an. Die Zunge füllt bei geschlossenem Mund die Mundhöhle vollständig aus. Am Übergang zum Zungengrund befinden sich die wallartigen Geschmacksknospen (Papillae vallatae). Im Zungengrund liegen die Zungengrundmandeln (Tonsillen), die lymphatisches Gewebe enthalten. Unter der Zunge läuft oberflächlich in der

Schleimhaut des Mundbodens der Ausführungsgang der Glandula submandibularis.

- Pharynx

Der Rachen wird in drei Etagen untergliedert: der obere Bereich hinter der Nase (Nasopharynx bzw. Epipharynx), der mittlere Bereich auf Höhe der Mundhöhle (Oropharynx) und der untere Teil erstreckt sich vom Zungengrund bis zum Eingang des Ösophagus (Hypopharynx).

Im seitlichen Bereich des Nasopharynx befinden sich beidseits die Öffnungen der Tuba auditiva.

- Larynx

Das Gerüst des Larynx wird aus dem Schild- und dem Ringknorpel gebildet. Der Ringknorpel ist durch elastische Bänder nach oben mit dem Schildknorpel und nach unten mit der Trachea verbunden. Oberhalb des Schildknorpels liegt die Epiglottis. Im Inneren des Larynx liegen die Stimmbänder, welche vorne am Kehlkopf anwachsen und mit den hinteren Enden an den Aryknorpeln befestigt sind.

## **2.2 Tumoren der HNO-Region**

Die Karzinome, die im Kopf-Hals-Bereich ihren Ursprung haben, weisen in Abhängigkeit vom Ort ihrer Entstehung individuelle Unterschiede auf. In über 90% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, ansonsten um Adenokarzinome oder adenosquamöse Karzinome. Zu den HNO-Tumoren zählen alle Tumore, die, von der Mundhöhle beginnend, absteigend bis zum Kehlkopf sowie innerhalb des Nasen/Rachen-Raumes entstehen können.

Diese werden unterteilt in Pharynx-, Larynx-, Trachea- und Mundhöhlenkarzinome.

### Epidemiologie

Bei den Malignomkrankungen nehmen Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs weltweit den sechsten Platz ein. In Deutschland stehen diese Tumore bei Männern mit einem Anteil von 3,3% an 7. Stelle, bei den Frauen mit einem Anteil von 1,4% an 15. Stelle aller bösartigen Neubildungen. Das mittlere

Erkrankungsalter liegt für Männer bei 61 Jahren, für Frauen bei 63 Jahren [Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008].

Zu den häufigsten HNO-Tumoren gehören das Larynxkarzinom, gefolgt vom Tonsillen- und Pharynxkarzinom (vor allem Hypo- und Oropharynx). Seltener Tumoren gehen von den Speicheldrüsen, dem Nasopharynx oder anderen Lokalisationen aus [Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008].

### Prädisponierende Faktoren

Als prädisponierende Faktoren sind vor allem die Folgenden zu nennen:

- Alkoholmissbrauch
- Tabakmissbrauch
- Leukoplakie
- Genetische Faktoren
- Lebensstil (schlechte Mundhygiene)
- Virale Infektionen [HPV (vor allem Typ 16 und 18), EBV]

### Diagnose

In den meisten Fällen stellen sich die Patienten mit unterschiedlichen Beschwerden bei einem Arzt für Allgemeinmedizin, HNO- oder Zahnarzt vor. Zu den ersten Symptomen eines Tumors des Kopf-Hals-Bereiches zählen unklare Schwellungen am Hals, Schluckbeschwerden oder Heiserkeit. Leider befindet sich der Tumor bei der Diagnosestellung meistens schon in einem fortgeschrittenen Stadium.

Nach der klinischen Inspektion und ggf. einer Laryngoskopie kommen bei Verdacht auf eine maligne Erkrankung im weiteren Verlauf bildgebende Verfahren, wie eine Ultraschalluntersuchung, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, zum Einsatz. Durch eine Biopsie im Rahmen einer Panendoskopie kann die Bösartigkeit des Tumors histologisch nachgewiesen werden.

Nach abgeschlossenem Staging inklusive Thorax- und Abdomenabklärung kann ein Therapieplan diskutiert werden.

### Therapie

Die Therapie ist abhängig von Tumorlokalisation und -stadium sowie der Histologie. Häufig werden die drei üblichen Therapieformen Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie kombiniert angewandt.

Die einzelnen Therapieoptionen inklusive der Induktionschemotherapie, die in dieser Arbeit thematisiert werden soll, werden untenstehend weiter erläutert.

### Nachsorge

In erster Linie soll durch klinische Untersuchungen und Inspektionen die Tumorfreiheit des Patienten kontrolliert werden. Üblicherweise werden die Patienten in den ersten 30 Monaten alle drei Monate kontrolliert, danach 60 Monate lang alle sechs Monate. Nach fünf Jahren sind nur mehr jährliche Kontrollen nötig.

### Prognosen der HNO-Tumoren

Die Überlebensraten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches haben sich in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verbessert - trotz der Fortschritte in den Behandlungsmethoden. Die primäre lokoregionäre Metastasierungsrate bei 50-60% der Patienten mit resektablen Tumoren kann als ursächlich dafür angesehen werden. Zudem entwickelt ca. jeder 10. Patient Fernmetastasen oder Zweitmalignome (Link H, 2009).

Leider werden nur gut ein Drittel aller HNO-Tumore in einem Frühstadium erkannt. Die Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor können in mehr als 80% der Fälle geheilt werden. Bei ausgedehnten Tumoren des Larynx oder des Hypopharynx wird meist eine Laryngektomie durchgeführt. Der komplette Stimmverlust kann durch neuartige Methoden in 90% der Fälle verhindert werden (Dietz A, 2007). Die Prognose hinsichtlich des Stimmerhaltes verbessert sich also zunehmend.

Nach erfolgter Resektion eines fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumors sind Lokalrezidive das Hauptproblem - insbesondere beim zusätzlichen Vorhandensein von Risikofaktoren (Bernier et al., 2006).

Bei den Larynxkarzinomen liegen die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien zwischen 60% (Männer) und 65% (Frauen). Betrachtet man die Lokalisationen der Karzinome von Mundhöhle und Rachen zusammen, ergibt sich eine 5-Jahres-ÜR von 46% bei Männern und bis zu 60% bei Frauen ([www.onkologie2013.de](http://www.onkologie2013.de)).

Prognosen zu den einzelnen Karzinomsubtypen werden im Folgenden dargestellt.

#### Unterteilung der einzelnen Tumorsubtypen

Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs werden anhand ihrer Lokalisation in Pharynx-, Larynx-, Mundhöhlen- und Mehretagenkarzinome unterteilt.

#### 2.2.1 **Pharynxkarzinom**

##### a) Nasopharynx

Wurde nicht in diese Studie mit eingeschlossen

##### b) Oropharynx

Die Oropharynxkarzinome befinden sich im Mund-Rachen-Raum. Bevorzugte Lokalisationen des Oropharynxkarzinoms liegen im Bereich des Zungengrunds und der Tonsillen. In 90% der Fälle treten sie als verhornendes Plattenepithelkarzinom auf. Bei Diagnosestellung sind die Halslymphknoten oftmals bereits betroffen.

Oropharynxkarzinome treten mit einer Inzidenz von 0,5-2 pro 100.000 Einwohner auf. Männer sind bevorzugt betroffen; ca. drei-mal häufiger als Frauen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt (Canto und Devesa, 2002).

##### c) Hypopharynx

Bei Hypopharynxkarzinomen handelt es sich meist um Plattenepithelkarzinome, häufig im Bereich des Recessus piriformis, seltener an der hinteren Rachenwand und Postkrikoidregion lokalisiert. Durch die Nähe zum Kehlkopf kann dieser zusätzlich betroffen sein. Die Hypopharynxkarzinome neigen zur Metastasierung. Oftmals sind deshalb die Halslymphknoten betroffen.

Dieses Karzinom tritt gehäuft bei Männern im Alter zwischen 50 und 70 Jahren auf. Die klinischen Symptome gestalten sich häufig in Form von einseitig zum Ohr hinziehenden Schmerzen, Dysphagie, Heiserkeit, blutig tingiertes Sputum und Schwellung der zervikalen Lymphknoten.

Die 5-JÜR bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (UICC III/IV) liegt bei ca. 20-30%.

Oropharynxkarzinome im Frühstadium werden in der Regel laserchirurgisch transoral operiert. Die Entfernung der Halslymphknoten (Neck Dissection) ist meistens notwendig. Individuell abhängig vom Tumorstadium erfolgt im Anschluss eine Radio- und/oder Chemotherapie. Bei den Hypopharynxkarzinomen sowie fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen sind nicht alle Tumore transoral zugänglich. Hier muss häufig mit einem Halsschnitt von außen operiert werden. Nach dem Eingriff ist häufig eine adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung und/oder Chemotherapie von Nöten. Im Kapitel 2.4. Behandlungsoptionen wird noch einmal detaillierter darauf eingegangen.

### 2.2.2 Larynxkarzinom

Das Larynxkarzinom ist der häufigste maligne Tumor im Halsbereich. Er betrifft vor allem Männer (Männer: Frauen= 5-6: 1) ab dem 50. Lebensjahr. In Deutschland gibt es ca. 3250 neu diagnostizierte Larynxkarzinome pro Jahr [Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008]. Histologisch sind überwiegend Plattenepithelkarzinome zu finden. Folgende Lokalisationen finden sich:

a) Glottisch

Die glottischen Larynxkarzinome machen ca. 60% aller Larynxkarzinome aus. Bei diesen Karzinomen liegt eine recht gute Prognose durch meist frühzeitige Diagnosestellung und seltenere Fernmetastasierung vor.

b) Supraglottisch

Ca. 30% aller Larynxkarzinome sind supraglottisch lokalisiert. Die Prognose ist beim supraglottischen Larynxkarzinom deutlich schlechter, da schon häufig Halslymphknotenmetastasen nachweisbar sind.

c) Subglottisch

Die subglottischen Larynxkarzinome sind eher selten.

d) Transglottisch

Bei den transglottischen Larynxkarzinomen sind alle 3 Etagen des Larynx beteiligt.

### 2.2.3 Mundbodenkarzinom

Hierunter fallen alle Tumore der Mundhöhle, des Mundbodens, der Zunge, der Zahnschleimhaut, der Wangenschleimhaut und der Lippen. Die Karzinome äußern sich durch eher unspezifische Symptome wie Mundgeruch, Schmerzen beim Kauen oder Sprechen oder Schwierigkeiten beim Sprechen. Mundhöhlenkarzinome neigen zur Ausbildung von lokoregionären Metastasen in die Lymphknoten des Halses. Deshalb muss neben der chirurgischen Entfernung des Primarius häufig auch eine Neck Dissection durchgeführt werden.

### 2.3 TNM-Klassifikation und UICC

Die TNM-Klassifikation ist eine Stadieneinteilung von malignen Tumoren, die von der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) festgelegt wurde. Sie beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors (zunehmend von T1 bis T4), das Vorhandensein bzw. Fehlen von regionären Lymphknotenmetastasen (N0 bis N3) und Fernmetastasen (M0 oder M1). Die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses wird also durch Hinzufügen von Zahlen angegeben.

Der Differenzierungsgrad sagt etwas über das Grading (Malignitätsgrad des Tumors) aus und reicht von G1 (gut oder hochgradig differenziert) über G2 (mäßig oder mittelgradig differenziert) und G3 (schlecht oder wenig differenziert) bis zu G4 (undifferenziert oder entdifferenziert).

Der TNM-Status bezieht sich auf die Tumorgöße und -ausdehnung bei Diagnosestellung. Dies wird immer histopathologisch gesichert. Der pTNM-Status erklärt den postoperativen histopathologischen Befund. Durch prä- und posttherapeutischen Vergleich der TNM-Klassifikationen kann die Erfolgsrate der Therapie abgeschätzt werden.

Die UICC hat aus der komplexen Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation 4 Stadien abgeleitet. Diese korrelieren wie folgt miteinander:

UICC-Stadium	TNM-Klassifikation
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 od. T1-3 N1 M0
IV	T4 od. N2-3 od. M1

Tab. 1: Vergleich des UICC-Stadiums mit der TNM-Klassifikation

Die UICC-Stadien III und IV werden als fortgeschrittene Tumorstadien angesehen.

## 2.4 Behandlungsoptionen

Die Art der Behandlung ist immer abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung des Tumors. Deshalb unterscheiden sich auch die Therapien von lokal begrenzten Tumoren und den fortgeschrittenen Tumoren.

Bei den Frühstadien können die Patienten zumeist durch eine Lokalthherapie behandelt werden, um ein tumorfreies Überleben zu erreichen. Hierunter fällt die Chirurgie oder die Strahlentherapie. Teilweise schließt sich nach der Operation eine Strahlentherapie an, um ein Rezidiv zu verhindern.

Bei inoperablen Tumoren, Organerhaltungsprogrammen oder bei Tumoren, bei denen die chirurgische Entfernung zu großen funktionellen und kosmetischen Beeinträchtigungen des Patienten führt, kann alternativ eine primäre Chemotherapie mit einer Strahlentherapie kombiniert durchgeführt werden.

Der Einsatz von Antikörpern (z.B. Cetuximab) in Kombination mit der Chemo- oder Strahlentherapie ist heute ebenfalls möglich. Die Antikörper richten sich direkt gegen den *epidermal growth factor receptor* (EGFR), behindern dadurch sein Wachstum und führen zu einer Chemo- und Radiosensibilisierung.

### 1. Resektable Tumoren

In frühen Stadien (UICC I/II) empfehlen die ESMO-Guidelines eine Operation oder eine Radiotherapie.

- Resektion (mit oder ohne anschließende Radiotherapie oder Radiochemotherapie)

Wenn die Resektion vom Patienten abgelehnt wird:

- Primäre Radio- oder Radiochemotherapie
- Alternativ Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie

### 2. Nicht-resektable Tumoren

Die Standardbehandlungen fortgeschrittener Tumore der UICC-Stadien III und IV umfasst eine Operation mit Rekonstruktion sowie eine postoperative Radiotherapie und bei Bedarf einer Chemotherapie. Bei weit

fortgeschrittenen Tumoren, bei denen das Outcome einer Operation zu gering wäre, wird eine konkomitante Radiochemotherapie empfohlen. Bei einer konkomitanten Radiochemotherapie wird eine Chemotherapie parallel zur Radiotherapie durchgeführt. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit einer Radioimmuntherapie mit Cetuximab.

Die Induktionschemotherapie bei fortgeschrittenen Tumoren wird derzeit noch nicht als Standardtherapie empfohlen. Die ICT (=Induktionschemotherapie) gefolgt von einer RCT (=Radiochemotherapie) befindet sich im Moment noch in der Evaluation. [ESMO Guidelines Working Group, V. Grégoire et al.]

#### **2.4.1 Operation**

Bei operablen Tumoren ist die Chirurgie Mittel der Wahl. Die radikale Resektion mit einer anschließenden Bestrahlung der Tumorregion stellt die Therapieoption mit dem höchsten kurativen Potential dar. Vor jeder Operation ist zu klären, ob der Tumor resektabel ist und ob die möglichen Folgen wie der Verlust der Sprech- und Schluckfunktion, Erlernen einer Ersatzstimme, Erlernen des Schluckakts und kosmetische Einschränkungen vom Patienten akzeptiert werden.

Es gibt das Verfahren der mikroskopischen Laserchirurgie bei kleinen Tumoren. Größere Tumore können von innen (endoskopisch-mikroskopisch) oder von außen über einen Hautschnitt am Hals erfolgen.

Mittel der Wahl bei Kehlkopfkrebsvorstufen und kleineren Tumoren der Stimmlippen ist die Laserchirurgie, die mit Hilfen von endoskopisch-mikroskopischen Verfahren das suspekte Gewebe entfernt. Größere Kehlkopftumore müssen durch eine Kehlkopf-Teilentfernung oder eine komplette Laryngektomie entfernt werden.

Bei ausgedehnten Tumoren, die nicht nur eine Region betreffen, sondern bereits auf große Flächen z.B. des Rachens übergreifen haben, kann es notwendig sein, den entstehenden Defekt der Schleimhaut durch ein Gewebetransplantat zu rekonstruieren.

#### **2.4.2 Primäre Radiotherapie und Radiochemotherapie**

Patienten, die eine chirurgische Resektion ablehnen, kann alternativ eine primäre Radiochemotherapie (RCT) angeboten werden.

In der inoperablen Situation oder bei organerhaltendem Therapieansatz wird oftmals eine Strahlentherapie mit einer Chemotherapie kombiniert.

Eine Metaanalyse (Pignon et al., 2000) zeigte eine Überlegenheit der RCT gegenüber der alleinigen Radiotherapie hinsichtlich rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Daher gilt die simultane Verabreichung einer zytostatischen Chemotherapie parallel zur Radiotherapie als Goldstandard. Cisplatin ist dabei das Chemotherapeutikum der ersten Wahl.

Unterstützt wurde dies durch die Ergebnisse einer 3-armigen randomisierten Studie von Forastiere et al. (2012). Verglichen wurden eine Radiochemotherapie (3 Zyklen Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> und konventionelle Radiotherapie, 70 Gray) mit einer Induktionschemotherapie (2 Zyklen PF mit anschließender Radiotherapie, 70 Gray) und einer alleinigen Radiotherapie (konventionell, 70 Gray). Die Radiochemotherapie zeigte eine signifikant höhere Rate an Larynxerhalt (84% für RCT vs. 72% für ICT+RT vs. 67% RT) und eine wesentlich bessere lokoregionäre Kontrolle (78% für RCT vs. 61% für ICT+RT vs. 56% für RT).

#### **2.4.3 Induktionschemotherapie**

Patienten, die einen inoperablen Tumor haben oder aber die radikale Resektion aufgrund der daraus folgenden Konsequenzen ablehnen, kann alternativ zu der primären Radiochemotherapie eine Induktionschemotherapie (ICT) angeboten werden - diese Therapie wird in Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren zum Organerhalt angewendet.

Bei der Induktionschemotherapie erfolgt die Chemotherapie vor der eigentlichen Strahlentherapie.

Das Konzept der Induktionschemotherapie mit anschließender Bestrahlung wurde erstmals 1987 von Jacobs und Mitarbeitern beschrieben (Jacobs et al. 1987). In den 90ern wurden 3 weitere randomisierte Studien publiziert. Aus deren Ergebnissen ergab sich die Induktionschemotherapie aus 2 bis 4 Zyklen Cisplatin und 5-FU gefolgt von einer Radiotherapie bei den Patienten, bei denen eine Operation nicht in Frage kam oder abgelehnt wurde. Dieses Konzept wurde auch weiterhin in Studien untersucht. Alle Ergebnisse zeigten, dass man durch die ICT bei 2/3 aller Patienten den Organerhalt sichern konnte, und dass durch die rein konservative Therapie das Gesamtüberleben nicht negativ beeinflusst wurde, wenn die Patienten nach erfolgter ICT einen Tumorrückgang von 50% vorwiesen.

Patienten, deren Tumor sich nicht um mehr als 50% verkleinerte, zeigten ein schlechteres Gesamtüberleben. Diese Studien bestätigen die Hypothese, dass bei Patienten mit nicht adäquatem Ansprechen - sprich weniger als 50% Größenabnahme des Primarius nach 2 Zyklen der ICT - eine Resektion empfohlen werden muss [<http://www.scheithauer-kornek.com/mediziner,Internisitisch---Onkologische-Therapie-bei-HNO-Tumoren,32.html>]. Im Falle eines Resttumors kann ansonsten aus einem kurativen Behandlungsansatz eine palliative Situation entstehen.

2007 wurden die Ergebnisse von 2 großen randomisierten Studien (Tax 323: Vermorken JB et al; Tax 324: Posner MR et al) publiziert. Diese zeigten die signifikante Überlegenheit einer Dreifachkombination bei der Induktionschemotherapie bestehend aus Docetaxel/Cisplatin/5-FU (TPF) im Vergleich zu Cisplatin/5-FU (PF). Die Ansprechraten waren in beiden Studien signifikant höher und lagen bei 70-80% (PF-Schema: Remissionsrate von 54-68%). Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte die Studie von Posner 72 Monate für TPF gegenüber 30 Monate für PF.

Bei der Studie von Hitt et al handelt es sich um eine Phase III-Studie, die die Radiochemotherapie als Standardtherapie bei lokal inoperablen Tumoren mit einer sequentiellen Therapie (ICT gefolgt von RCT) verglichen hat. Es zeigte sich eine Verlängerung der TTP (time to progression) um 10 Monate bei der sequentiellen Therapie. Vergleicht man die Ergebnisse der Hitt-Studie mit denen der TAX 323 wird deutlich, dass eine RCT im Anschluss an eine ICT sehr gute Ergebnisse zeigt. Das mediane Überleben liegt in der Hitt-Studie bei der sequentiellen Therapie bei 37,1 Monaten, bei der TAX 323 lediglich bei 18,4 Monaten. Die Ergebnisse der konsolidierenden Therapie bei der TAX 323- Studie sind hier nicht berücksichtigt. Zwar bescheinigt die Studie von Forastiere et al der RCT eine Überlegenheit gegenüber der ICT mit anschließender Bestrahlung, doch muss hierbei erwähnt werden, dass es sich bei Forastiere et al um eine ICT nach dem PF-Schema handelte, die zudem nur mit 2 Zyklen durchgeführt wurde.

Die Induktionschemotherapie mit dem TPF-Schema ist eine komplexe Chemotherapie mit ausgeprägten Nebenwirkungen, so dass diese Therapieoption nur bei Patienten mit adäquatem Allgemein- und Ernährungszustand, normaler Nieren- und ausreichender Leberfunktion und sehr guter Compliance angewendet werden sollte. Eine engmaschige Überwachung und die Betreuung in einem

erfahrenen Zentrum sind notwendig, um frühzeitig lebensbedrohliche Komplikationen zu erkennen und zu behandeln. Der Einsatz von prophylaktischen Antibiotika, Antimykotika und *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) wird häufig gefordert.

Die Substanzklassen, die in dieser Arbeit eine entscheidende Rolle spielen, werden im Folgenden kurz dargestellt:

Cisplatin/ Carboplatin: Die Gruppe der Platine verursachen durch kovalente Bindung des Platinatoms an zwei Nukleinbasen eine Quervernetzung der DNA. Die Haupteinsatzgebiete der Platine sind Tumoren der Halsregion sowie Hoden-, Gebärmutter- und Eierstockkrebs. Als häufig auftretende Nebenwirkungen sind Übelkeit, Anämie, Nierenschäden und Gehörschäden relevant.

5-FU: 5-Fluoruracil gehört in die Gruppe der Antimetabolite. Diese werden als falsche Bausteine in die DNA oder RNA eingebaut und verhindern dadurch den Einbau der korrekten Bausteine. Somit stören sie den Stoffwechsel und die Zellteilung. Es wird außerdem angenommen, dass die Antimetabolite die Empfindlichkeit der Krebszellen gegenüber Strahlung steigern. Die Antimetabolite können in verschiedene Klassen unterteilt werden: Pyrimidinanaloga (z.B. 5-FU), Purinanaloga, Folsäureantagonisten, Aminosäureantagonisten.

Übelkeit, Anämie und Nierenschäden sind als häufige Nebenwirkungen bekannt.

Taxan: Taxane werden aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen. Mittlerweile können sie auch synthetisch hergestellt werden. Ihre Wirkung beruht auf der Bildung anomaler Moleküle im Zellskelett, was die geordnete Zellteilung verhindert. Taxane gelten als Mitosehemmstoffe. Anwendung finden sie in der Behandlung des Mammakarzinoms, des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, des Prostatakarzinoms und der Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs. Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, dosisabhängige Neutropenie, Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Diarrhoe.

Eine Induktionschemotherapie kann nach verschiedenen Schemata der TPF-Therapie verabreicht werden. In den Studien sind verschiedene TPF-Schemata verwendet worden. Hier sollen beispielsweise verschiedene TPF-Regimes von wichtigen Studien vorgestellt werden:

TAX 323:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> d1-5; 4 Zyklen

TAX 324:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> d1-4; 3 Zyklen

Laryngoprotect:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> d1-4; 3 Zyklen

TREMPLIN-Studie:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> d1-4; 3 Zyklen

DeCIDE-Studie:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> d1-4; 2 Zyklen

PARADIGM-Studie:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> d1-4, 3 Zyklen

#### 2.4.4 Immuntherapie

Cetuximab ist in der Behandlung von platinrefraktären HNO-Tumoren untersucht worden und ist seit 2006 für diese Indikation und für die Radioimmuntherapie bei lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren zugelassen.

In einer ersten randomisierten Studie konnte Bonner et al (NEJM 2006) zeigen, dass die gleichzeitige Gabe des Antiköpers Cetuximab zur primären Radiotherapie der alleinigen Radiotherapie signifikant überlegen war. Sie führte zu einem Überlebensbenefit von 20 Monaten. Zu dem kommt es bei der Radioimmuntherapie zu keiner Steigerung der radiogenen Nebenwirkung (gegenüber der RCT, bei der es zu gravierenden Nebenwirkungen wie Mukositis und schweren Hautreaktionen kommt). Es verursacht lediglich die für die anti-EGFR-Therapie typischen akneiformen Hautreaktionen.

Die Studien von Burtneß et al (2005) und Bourhis et al (2006) untersuchten die Gabe von Cetuximab in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie als Erstlinientherapie bei rezidivierenden oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren. Die nachfolgende EORTC-Studie (EXTREME, Phase III-Studie) verglich 2 Gruppen, in denen alle Patienten 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Platin und 5-FU erhielten. Sowohl Cisplatin als auch Carboplatin waren als Chemotherapeutikum zugelassen. In dem experimentellen Arm wurde zusätzlich wöchentlich Cetuximab verabreicht. Bei Nachweis einer Remission oder Stabilisierung nach den 6 Zyklen Chemotherapie wurde Cetuximab wöchentlich als Erhaltungstherapie bis zur

Tumorprogression weiter gegeben. Das mediane Überleben betrug 7,4 Monate im Kontrollarm und 10,1 Monate im experimentellen Arm. Zudem war im Arm mit Cetuximab die Ansprechrates (35,6% vs. 19,5%) und das progressionsfreie Überleben (5,6 vs. 3,3 Monate; HR 0,54) signifikant besser. Die Kombination von Cetuximab mit einer Chemotherapie ist somit als neuer Therapiestandard von rezidivierenden und/oder metastasierten HNO-Tumoren anzusehen. Die Zulassung für diese Indikation erfolgte in Europa im Dezember 2008.

## 2.5 Erfolg der Therapie

### 2.5.1 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde in der Studie anhand der RECIST-Kriterien beurteilt. Hier sollen einmal die Stadien des Therapieansprechens dargestellt werden, die in der Studie verwendet wurden.

CR- Komplette Remission	Verschwinden aller extranodalen Herde, alle LK sind im KD < 10 mm
PR- Partielle Remission	Rückgang der Summe aller Herde (längster Durchmesser (LD) für extranodale, kurzer Durchmesser (KD) für nodale Metastasen) um $\geq 30\%$
SD- Stable Disease	Rückgang um < 30 % und keine Zunahme > 20 %
PD- Progression	Zunahme der LD/KD um $\geq 20\%$ und $\geq 5$ mm absolut gegenüber dem besten Resultat (zu Therapie-Beginn oder während des Verlaufes); Nachweis neuer Metastasen
Gesamtansprechen	Gesamtansprechen bezieht sich auf Target-, Nichttarget-Herde, neue Läsionen bei messbarer Erkrankung oder auf Nichttarget-Herde und neue Läsionen bei primär nicht messbarer Erkrankung

Modifiziert nach Eisenhauer EA et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247

Tab.2: Definition der RECIST-Kriterien

### 2.5.2 Compliance

Die Compliance ist ein wichtiger Faktor, wenn es um den Erfolg einer Therapie geht. Sie beschreibt die Bereitschaft eines Patienten zur Zusammenarbeit mit dem Arzt bzw. zur Mitarbeit bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Beeinflusst wird die Compliance durch Persönlichkeit, Krankheitsverständnis und Leidensdruck des Patienten, der Arzt-Patienten-Beziehung, Anzahl und Schwierigkeit der Anweisungen, Art der Therapie und eventuell geforderte Verhaltensänderungen. Eine Therapie kann also nur erfolgsversprechend sein, wenn die Compliance des Patienten gegeben ist. Der Erfolg der Therapien hängt somit auch mit folgenden Faktoren zusammen: Werden die Termine pünktlich eingehalten oder kommt es zu Verzögerungen innerhalb eines Therapieabschnittes? Werden Anweisungen eingehalten? Hat der Patient erfasst, wie wichtig der korrekte Abschluss der Therapie ist, auch wenn es ihm momentan gut geht?

Bei der Durchführung einer Induktionschemotherapie ist dies von besonderer Bedeutung, da es eine lange, komplexe Therapie darstellt. Der Patient muss gut über die Nebenwirkungen aufgeklärt sein und die prophylaktischen Maßnahmen mit umsetzen können. Des Weiteren ist das Verständnis für die nachfolgende Radiochemotherapie immens wichtig. Der Patient muss verstehen, dass die konsolidierende Radiochemotherapie ein wesentlicher Behandlungsabschnitt darstellt, der die langfristige Tumorfreiheit sichern wird. Oftmals wird das gute Ansprechen auf die Induktionschemotherapie von den Patienten als Grund gesehen, die nachfolgende Radiochemotherapie nicht mehr durchzuführen, da der Tumor ja bereits „verschwunden ist“. Dies kann fatale Folgen, wie ein Frührezidiv oder eine Fernmetastasierung haben.

### 2.5.3 HPV-Status

Neben den bekannten Noxen wie Nikotin und Alkohol sind Oropharynxkarzinome mit viralen Infektionen, besonders HPV (humanes Papillomavirus) Typ 16 und 18, assoziiert. Bei HPV-assoziierten Karzinomen handelt es sich zumeist um Oropharynxkarzinome bei jüngeren Patienten. Das Erkennen dieser Tumorentität hat in jedem Fall prognostische, in Zukunft wahrscheinlich auch therapeutische Konsequenzen.

Mehrere Studien untersuchen und untersuchten den Wert des HPV-Status. Die Prävalenz von HPV in der Schleimhaut des gesunden Erwachsenen beträgt ca. 5-

11%. Die Aktualität und Wichtigkeit sich mit diesem Thema zu beschäftigen, zeigt folgender Trend: der Anteil der potentiell HPV-assoziierten Tumore nimmt stetig zu (Zungengrund-, Tonsillen-, Larynx-, Mundhöhlenkarzinome). Das HPV-Virus kann in gut 50% aller Tonsillenkarcinome nachgewiesen werden.

HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome haben klinisch eine deutlich bessere Prognose. Das konnte durch diverse Studien gezeigt werden. Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem positiven HPV-Status wird mit 80-85% angegeben, während sie bei nicht-HPV-assoziierten Karzinomen 30-35% beträgt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen besser auf Radiochemotherapie reagieren als Patienten mit HPV-negativen Tumoren. Die Ansprechrate auf die RCT betrug 84% bei HPV-positiven Tumoren und 57% bei HPV-negativen. Auch das Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie zeigte ein ähnliches Bild: 82% positives Ansprechen bei HPV-positiven Tumoren und nur 55% bei nicht-HPV-assoziierten Tumoren. Weiterhin wurde festgestellt, dass HPV-positive Patienten ein um 65% geringeres Todesrisiko und um 73% geringeres Risiko für Tumorprogression im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Tumoren haben. Neben einem besseren Ansprechen auf eine Chemotherapie haben Patienten mit einem positiven HPV-Status ein geringeres Risiko für das Auftreten von Zweitkarzinomen. (Andrews et al., Goon et al.)

Die Frage, ob aufgrund des besseren Ansprechens HPV-positiver Tumore eine Deintensivierung der Therapie erfolgen kann, ist bisher noch nicht geklärt. Aktuell gibt es noch keine Differenzierung zwischen den Therapien HPV-positiver und HPV-negativer Tumoren.

## **2.6 Eigene Voraussetzungen und Ziele**

Bei den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich handelt es sich um eine häufig vorkommende Krebserkrankung, die teilweise erst in sehr fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert wird. Auch jüngere Patienten um die 40 Jahre sind betroffen; häufig zurückzuführen auf den schon in frühen Lebensjahren beginnenden Verzehr von Genussmitteln wie Alkohol oder Tabak.

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind oftmals schwer zu behandeln. Es gibt verschiedene Therapieansätze, häufig wird vor allem bei fortgeschrittenen Tumorgrößen die Operation genutzt. Hierbei kann es in vielen Fällen zum

Funktions- und/ oder Organverlust kommen. Dies schränkt die Patienten häufig stark in ihrer Lebensqualität ein. Nach der Operation muss in aufwändigen Rehabilitationsmaßnahmen eine neue Ersatzstimme erlernt werden. Dies ist eine Umstellung für die Patienten selbst und alle Angehörigen. Deshalb ist es umso wichtiger eine Therapieoption zu bieten, bei der auch bei schon weit fortgeschrittenen Karzinomen der Organ- und Funktionserhalt ermöglicht werden kann.

In meiner Doktorarbeit möchte ich eine dieser Therapieoptionen bewerten und zwar die Therapieoption der Induktionstherapie nach TPF-Schema mit anschließender Radiochemotherapie. Diese wird in anderen Bereichen auch schon mit großem Erfolg durchgeführt.

Kann man diese Therapie auch auf Kopf-Hals-Tumore übertragen? Gibt es Einschränkungen? Wie ist die Ansprechrate der Therapie bei welcher Tumorlokalisation und -größe? Welche Nebenwirkungen gibt es? Wie wird die Therapie von den Patienten insgesamt vertragen (Lebensqualität vor und nach der Therapie)? Ist der Erfolg oder die Nebenwirkungen auf die Therapie an sich zurückzuführen oder gibt es Einflussfaktoren? Kommt es zu Rezidiven oder gar zum Tod?

Diese Fragen stellten sich mir bevor ich mit der Doktorarbeit begann. Es ist ein Thema mit klinischer Relevanz, was mir bei der Auswahl der Arbeit sehr wichtig war. Ich wollte eine Arbeit verfassen, die eventuell neue Erkenntnisse für den klinischen Alltag hervorbringen und Auswirkung auf das Wohl der Patienten haben kann. Eine neuartige Therapie zu bewerten und eventuell neue Wege der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich aufzuzeigen, kann für die Zukunft wichtig sein. Gerade auch diese Art von Krebs organ- und funktionserhaltend zu therapieren, ist mir ein persönlich wichtiges Anliegen.

Das Thema hat mein Interesse geweckt und wurde während der Arbeit auch weiterhin noch verstärkt.

Die obengenannten Fragen konnten durch meine Recherchen weitestgehend geklärt werden.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von 09/2008 bis 06/2012 wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 23 Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor der Stadien T1-4 N0-3 M0 behandelt. Therapie der Wahl war die Induktionschemotherapie, die nach Re-Staging eine Anschlusstherapie nach sich zog. Diese Anschlusstherapie konnte eine konkomitante Radiochemotherapie, eine alleinige Chemo- oder Radiotherapie, eine Radioimmuntherapie oder eine Salvage Surgery (Rettungschirurgie) sein.

a) Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahre
- Tumor des Oropharynx, Hypopharynx, Larynx oder der Mundhöhle der Stadien T 1-4 N 0-3 M 0
- Kein Anhalt für Zweitkarzinom
- Kurativer Behandlungsansatz
- Primärtherapie: Induktionschemotherapie

b) Ausschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre
- Bereits metastasierte Karzinome
- Zweitkarzinome/ sekundäre Neoplasie
- Keine Induktionschemotherapie als Therapiemethode

Unter den 23 Patienten ist ein Patient, bei dem 2008 ein Tumor des Larynx diagnostiziert wurde. Dieser ist zunächst chirurgisch behandelt worden. 2009 trat ein Lokalrezidiv auf. Dieses wurde dann mit der Induktionschemotherapie nach TPF-Protokoll und einer Anschlusstherapie behandelt. Über diesen Patienten (B.B.) wird gesondert berichtet, er ist in den meisten Statistiken nicht berücksichtigt. An wichtiger Stelle wird darauf gesondert hingewiesen.

#### **3.2 Potentielle Einflußgrößen**

Als potentielle Einflussgrößen wurden Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation, Tumorgröße, Grading, Dauer der Therapien, Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose

und einzelnen Therapiezyklen, Anzahl der (TPF-)Zyklen, Dosierungen der Chemotherapeutika und Zeitintervall zwischen Ende der Induktionschemotherapie und weiterer Therapie gemessen und in der Auswertung beachtet.

### **3.3 Studiencharakteristika**

Bei dieser klinischen Studie handelt es sich um eine retrospektive Längsschnittstudie, die Patienten der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf einbezieht. Als gemeinsame Charakteristika bei diesen Patienten gelten ein Tumor im Pharynx-, Larynx- oder Mundhöhlenbereich und die Behandlung dieser Tumoren mit Induktionschemotherapie nach TPF-Schema.

### **3.4 Messungen**

Die relevanten Informationen sind aus der elektronischen Patientenakte des SOARIAN-Programms sowie aus Akten des Hamburgischen Krebsregisters (GTDS= Gießener Tumor-Dokumentationssystem) bezogen worden.

Nachdem die relevanten Daten zunächst in den ersten Datenerhebungsbogen (s.Abb.2) zumeist im Freitext eingefügt worden sind, wurde ein zweiter Datenerhebungsbogen entwickelt, der es ermöglichen sollte, die Daten besser vergleichbar darzustellen. Aspekte, auf die besonderen Wert gelegt werden sollte, waren vor allem die Ansprechrate und Erfolge der Therapie, das Follow-up, Rezidiv-Vorkommen, Nebenwirkungen und damit eingeschlossene Abbrüche der Therapie und die Lebensqualität der Patienten.

Aus den erhobenen Daten sind Excel-Dateien erstellt und in das SPSS-Programm zur statistischen Auswertung eingespeist worden.

# 1. Datenerhebungsbogen

Studien-Nr.:			
Geb.Datum:	Alter:		
Geschlecht:			
Erstdiagnose:	Therapiebeginn:		
Diagnose:			
TNM-Stadium:			
Histologie:			
Therapieform:			
Chemotherapie vom	bis		
Dosierung:			
Dosisreduktion?			
Termineinhaltung?			
Toxizitäten:			
Hb-Werte:			
ED:	letzter Wert		
_____→			
Leukozytenwerte, Neutrophile:			
ED:	letzter Wert		
_____→			
Ansprechen der Therapie:			
PD	SD	PR	CR
Progressive disease	stable disease	partial response	complete response
Therapieverlauf Salvage OP? Konsolidierende Radiochemotherapie?			
Follow-up: 5-Jahresüberlebensrate? Rezidiv?			
AZ			

Abb. 2: Datenerhebungsbogen 1

## 2. Datenerhebungsbogen

### Patientendaten:

- Studien-Nr.:
- Geb.Datum:
- Geschlecht:

### Tumor:

- Histologienummer:
- Datum Erstdiagnose(Erstvorstellung im UKE):
- Karnofsky/ECOG u. QLQ+QLQ HN35(EORTC) bei Erstdiagnose:

- Tumorlokalisation:

- |                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| 1 Nasopharynx      | 2 Mundhöhle               |
| 3 Oropharynx       | 4 Larynx supraglottisch   |
| 5 Larynx glottisch | 6 Larynx mehrere Regionen |
| 7 Hypopharynx      | 8 sonstige                |

- Tumorstadium:

T                      N                      M

UICC Stadium

UICC	TNM-Stadium
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0    oder    T1-3 N1 M0
IV	T4    oder    N2-3    oder    M1

- Histologischer Typ:
- Grading/ Lymph- und/oder Gefäßinvasion/ LK Kapseleinbruch?
- Tumorvolumen(Primärtumor):
- Volumen pathologischer LK:
- Gesamttumorvolumen(=Primärtumorvolumen+Volumen pathologischer LK):

### Therapie: TPF-Induktionschemotherapie

- Therapieart:
- Datum des Therapiebeginns:
- Datum des Chemotherapiebeginns(erster Tag des ersten Zyklus)
  
- Geplantes Chemotherapieprotokoll mit genauen Angaben zur Zyklusdosis und Anzahl der Zyklen

Anzahl:

Dosierungen:

- Abweichung vom Chemotherapieprotokoll: Ja Nein
- Therapieabbruch Ja Nein

- Grund(Toxizität/Compliance):

- Welche Toxizitäten während Chemotherapie (CTC,neueste Version):
- Datum des Chemotherapieendes (letzter Tag des letzten Zyklus):
- Ansprechen der Therapie:

PD SD PR CR

- QLQ+QLQ HN35 nach Therapie:

**Weitere Therapie:**

- Bei PR, SD, PD: weitere Therapie:

- 1 Radiochemotherapie
- 2 Salvage surgery
- 3 Chemotherapie
- 4 andere

**a)**

- Datum des Therapiebeginns (erster Tag der Radiotherapie)

- Geplantes Radiotherapieprotokoll:

- Abweichung vom Radiotherapieprotokoll Ja Nein
- Therapieabbruch Ja Nein

- Grund(Toxizität/Compliance):

- Welche Toxizitäten während Radiatio/Radiochemotherapie (CTC,neueste Version):

- Datum des Radiotherapieendes(letzter Tag der Radiotherapie):

- Therapiezeit zwischen Induktion und Radiotherapie größer als 6 WO

Ja Nein  
Grund?

- Remissionsgrad nach Therapie:

PD SD PR CR

- Remissionsgrad nach Komplettherapie (Induktionstherapie+ Radio/Radiochemotherapie)

PD SD PR CR

- Datum des Endes der Gesamttherapie:
- QLQ+QLQ HN35 nach Gesamttherapie:
- Bei PR,SD,PD: weitere Therapie:

- 1 Salvage surgery
- 2 Chemotherapie
- 3 Andere
- 4 Keine

**b)**

Salvage-OP

- genaue Bezeichnung des chirurgischen Eingriffs und der Art der Neck dissection (MRND Typ/selektive Neck dissection mit Level/RND Typ) nach internationaler amerikanischer Klassifikation
- Remissionsgrad nach Chemotherapie-Chirurgie R0/R1/R2
- pTNM Lymph/Gefäßinvasion Kapseldurchbruch

**Rezidiv?**

- Rezidiv Ja Nein

- Datum der Diagnose des 1. Rezidivs:

- Rezidivart

- 1 Lokalrezidiv 2 Lymphknotenrezidiv 3 Fernmetastasen
- 4 Lokal+LK Rezidiv 5 Lokal+LK Rezidiv+Fernmetastasen

- Rezidivfreies Intervall=DFS (Zeit zwischen Datum des Endes der Kompletttherapie und des Datums der 1. Rezidivdiagnose)

- Rezidivtherapie

- 1 Chirurgie
- 2 Radiatio
- 3 Chemotherapie/Targettherapie

- Remission nach Rezidivtherapie

PD SD PR CR

- Datum der letzten Vorstellung:
- CTC und QLQ+QLQ HN35 bei letzter Vorstellung:

- Tot	Ja	Nein
	Todesstag:	
- Todesart	1 tumorbedingt	2 Tod bei Tumorfreiheit
- Überlebenszeit	(Zeit zwischen Ende der Gesamttherapie und dem Todesstag)	

Abb. 3: Datenerhebungsbogen 2

### 3.5 Erfassung der Toxizität

Um die Toxizitätsdaten miteinander vergleichen zu können, wurde die neuste Version des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 4.0, veröffentlicht am 28.05.2009, von dem U.S. Department of Health and Human, Services National Institutes of Health, National Cancer Institute herangezogen.

### 3.6 Karnofsky-Index und ECOG-Skala

Um die Ausprägung der Beschwerden oder Symptome miteinander vergleichen zu können, wurde der Karnofsky-Index und die ECOG-Skala zu Hilfe gezogen.

Der Karnofsky-Index ist ein in der Onkologie eingesetzter Index um - unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren - die Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Patienten zu beurteilen. Im Karnofsky-Index kann man 100 Punkte erreichen, Abstufungen in 10-Punkt-Schritten.

ECOG steht für Eastern Cooperative Oncology Group. Es wird auf einer Skala von 0 bis 5 der Gesundheitsstatus eines Patienten beschrieben.

Karnofsky-Index	ECOG-Skala	Charakteristika
100%	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	0	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70%	1	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	2	Erste Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen

50%	2	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe nötig
30%	3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20%	4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahme erforderlich
10%	4	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	5	Tod

Tab. 3: Vergleich von Karnofsky-Index und ECOG-Skala mit entsprechenden Charakteristika

### 3.7 Software Tools

Zur Datensammlung wurde die Software MS-Excel der Firma Microsoft des Pakets Microsoft Office verwendet.

Die statistische Datenauswertung wurde mit dem SPSS-Programm durchgeführt.

Für die spätere Erstellung der Textdokumente wurde das Programm Microsoft Word benutzt.

Das Programm EndNote X3 (End Note® X3 Cite While You Write, 2009) wurde zur Angabe der Literaturquellen herangezogen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv**

In der untersuchten Patientengruppe befinden sich 23 Patienten. Bei 22 Patienten wurde der Primärtumor mit der Induktionschemotherapie nach TPF-Protokoll behandelt. Bei einem Patienten wird der Primärtumor operativ therapiert. Als es später zu einem Rezidiv kommt, entscheidet man sich für die Behandlung mit der Induktionschemotherapie. Dieser Patient ist bei der Beschreibung des Patientenkollektivs in allen folgenden Tabellen und Statistiken mit einbezogen.

#### **4.1.1 Geschlecht**

In einem Zeitraum von 2008 bis Juni 2012 wurden 23 Patienten mit einem Tumor des Kopf-Hals-Bereiches einer Induktionschemotherapie nach dem TPF-Protokoll zugeführt. Von diesen 23 Patienten sind 8 weiblich, das entspricht ca. 35% des Gesamtkollektivs, und 15 Patienten sind Männer (ca. 65%).

#### **4.1.2 Alter**

In dem betrachteten Kollektiv sind die Patienten bei Diagnosestellung des Tumors im Durchschnitt 55 Jahre alt. Die Spannweite liegt von 37 Jahren bis 69 Jahren. Zur besseren Übersicht sind 3 Altersgruppen erstellt worden. In der ersten Gruppe befinden sich all diejenigen Patienten, die bei Erstdiagnose unter 50 Jahre alt waren, in der zweiten Gruppe die Patienten, die zwischen 50 und 60 und in der dritten Gruppe die Patienten, die ihre Diagnose nach ihrem 60. Lebensjahr erhalten haben.

Dabei zeigt sich, dass fast die Hälfte aller Patienten (47,8 %) die Diagnose im 50. Lebensjahrzehnt erhalten hat. Gut 1/5 der Patienten erhielten die Diagnose vor ihrem 50. Lebensjahr und knapp 30% nach dem 60.

#### **4.1.3 Tumorklassifikation**

Zu der Tumorklassifikation zählen die Lokalisation des Karzinoms, das UICC-Stadium sowie das Grading.

Alle Patienten zeichnen sich durch ein Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches aus. Dennoch kann man anhand der Lokalisation des Tumors 5

Gruppen voneinander unterscheiden: Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Mehretagenkarzinom.

Am häufigsten ist der Tumor im Oropharynx lokalisiert. Dies ist bei 9 Patienten (39,1%) der Fall. In 21,7% (5 Patienten) erstreckt sich der Tumor über mehrere Etagen, darunter fällt ein Tumor, der sich z.B. über Oropharynx und Mundhöhle erstreckt. 4 Patienten (17,4%) haben ein Karzinom des Larynx. Hierbei wurde nicht weiter zwischen glottischem, supraglottischem oder subglottischem Larynxkarzinom unterschieden. 3 Patienten entwickelten einen Tumor des Hypopharynx (13%), 2 (8,7%) ein Karzinom der Mundhöhle.

Ebenso finden sich in dem betrachteten Kollektiv die verschiedensten TNM-Stadien. Zur besseren Übersicht erfolgt die Einteilung des Tumorstadiums nach den bekannten UICC-Stadien. Dabei bilden die UICC-Stadien IV A und IV B die gemeinsame UICC-Gruppe IV. In der untersuchten Gruppe sind nur die UICC-Stadien II bis IV vorhanden. Dabei haben 15 der 23 Patienten (65,2%) einen Tumor des UICC-Stadiums IV, d.h. einen Tumor der Größe T4, zwei bis drei betroffene Lymphknoten (N2-3) oder einen bereits metastasierten Tumor. Letzteres ist in unserem Patientenkollektiv allerdings nicht anzutreffen. 6 Patienten (26,1%) sind der UICC-Gruppe III zuzuordnen. Diese ist definiert als T3 N0 M0 oder T1-3 N1 M0. 2 Patienten weisen einen Tumor des Stadiums T2 N0 M0 auf.

Bei der Unterteilung der Kopf-Hals-Tumoren nach ihrem jeweiligen Grading, kann man nur 22 Patienten betrachten. Bei einem Patienten war der Differenzierungsgrad nicht dokumentiert. In unserem Kollektiv finden wir in über der Hälfte der Fälle (56,5%; 13 Patienten) ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom des Stadiums G2 vor. 8 mal (34,8%) liegt ein G3-Grad vor, d.h. es handelt sich um ein schlecht differenziertes Plattenepithelkarzinom. Bei einem Patienten zeigt sich ein nicht differenziertes, anaplastisches Karzinom (4,3%).

Untenstehende Tabelle fasst noch einmal das Verteilungsmuster der Tumorklassifikation des Kollektivs zusammen:

		Häufigkeit	Prozent
<b>Lokalisation:</b>	Mundhöhle	2	8,7
	Oropharynx	9	39,1
	Hypopharynx	3	13,0
	Larynx	4	17,4
	Mehretagenkarzinom	5	21,7
<b>UICC-Stadium:</b>	II	2	8,7
	III	6	26,1
	IV	15	65,2
<b>Grading:</b>	G2- mäßig differenziert	13	56,5
	G3- schlecht differenziert	8	34,8
	G4- nicht differenziert	1	4,3
	Keine Angaben	1	4,3

Tab. 4: Tumorklassifikation

## 4.2 Induktionschemotherapie

Bei allen Patienten lag ein kurativer Behandlungsansatz vor.

Bei 22 Patienten ging es um die Behandlung des Primärtumors. Bei einem Patienten erfolgte die Induktionschemotherapie als Behandlungsansatz für ein Rezidiv.

Grundsätzlich werden in diesem Kapitel nur die Patienten betrachtet, dessen Primärtherapie des Ersttumors die Induktionschemotherapie ist. Patient B.B. ist in manchen Statistiken dennoch mit einbezogen. An passender Stelle wird darauf gesondert hingewiesen.

### 4.2.1 Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn

Es wird die Zeit zwischen Erstdiagnose und Beginn der Induktionschemotherapie betrachtet. Patient B.B. ist hiervon ausgenommen. Seit Erstdiagnose sind bei diesem Patienten 68 Wochen vergangen. Nach erneuter Diagnosestellung und daraufhin Einleitung der Therapie vergehen 5 Wochen.

Im Mittel beträgt die Zeit zwischen Diagnosestellung und Beginn der Therapie 4 Wochen. Bei 2 Patienten beginnt die Therapie in der gleichen Woche wie die

Diagnosestellung; bei einem Patienten vergehen 9 Wochen ehe die Therapie begonnen wird.

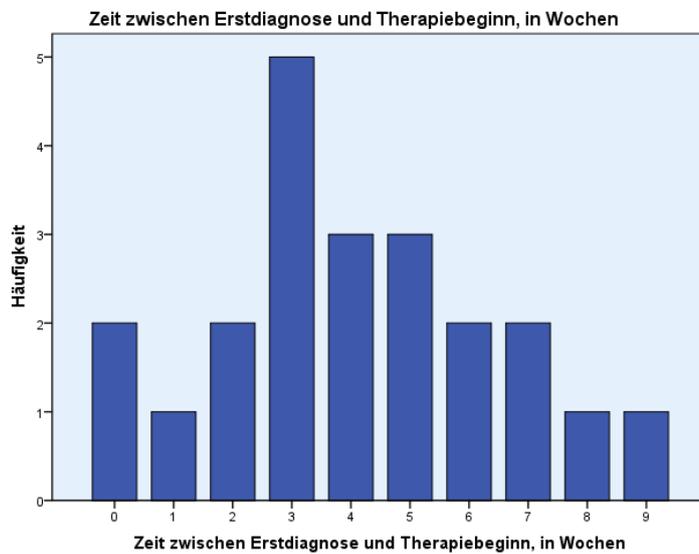


Abb. 4: Zeit zwischen ED und Therapiebeginn in Wochen

#### 4.2.2 Dauer der Induktionstherapie in Wochen

\*Pat. B.B. mit einbezogen.

Die Spanne der Induktionstherapiedauer erstreckt sich von 3 Wochen (bei diesem Patienten wurde nach dem ersten Zyklus die Therapie abgebrochen) bis 20 Wochen. Im Mittel beträgt die Dauer 9,83 Wochen. Zumeist werden 9 Wochen angestrebt; bei 11 Patienten –das entspricht 47,8% des Patientenkollektives- kann dieses Ziel erreicht werden. 6 Patienten (26,1%) werden 10 Wochen mit der Induktion therapiert, 4 Patienten (17,4%) je 11 Wochen. Die beiden Extremwerte von 3 und 20 Wochen treten je nur einmal auf.

Bei dem Patienten mit 3 Wochen erfolgt ein Abbruch der Therapie nach dem ersten Zyklus. 20 Wochen wird der Patient mit einem anaplastischen Karzinoms behandelt; nach den ersten 3 Zyklen und anschließendem Re-Staging erfolgen weitere 3 Zyklen der Induktionstherapie nach TPF-Schema.

#### 4.2.3 Anzahl der Zyklen

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen.

Nach TPF-Protokoll sind 3 Zyklen der Chemotherapie vorgesehen. Dies konnte auch in 21 Fällen (91,3%) gewährleistet werden. Wie bereits im vorherigen Absatz

beschrieben, erhält ein Patient nur einen Zyklus der Therapie, da entstandene lebensbedrohliche Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie zwangen. Ein Patient erhält 6 Zyklen der Therapie; hierbei handelt es sich um den Patienten mit dem anaplastischen Plattenepithelkarzinoms. Bei diesem Patienten wurde nach 3 Zyklen ein Re-Staging durchgeführt, bei dem sich klinisch ein gutes Ansprechen zeigt. Man entschließt sich anschließend für 3 weitere Zyklen. Diese erbringen keine Veränderung zum Befund nach den 3 ersten Zyklen der ICT.

#### 4.2.4 Termineinhaltung Induktionschemotherapie

Nach dem TPF-Protokoll wird an den Tagen 1, 22 und 43 die Chemotherapie gegeben. Im Folgenden wird analysiert, ob bei den Patienten die Termine zur Chemotherapeutika-Gabe fristgerecht gegeben wurden.

- Zeit zwischen 1. und 2. Zyklus. Fristgerecht ist es dann, wenn an Tag 22 gegeben wird

An Tag 22 soll der 2. Zyklus gegeben werden. Bei zwei Patienten konnten keine Daten zu den einzelnen Zyklen eruiert werden. Insgesamt wird im Mittel nach 23,6 Tagen der 2. Zyklus verabreicht. Die Spannweite beträgt zwischen 20 und 31 Tagen.

Tage	Häufigkeit	Prozent
20	2	8,7
21	9	39,1
22	2	8,7
24	1	4,3
25	1	4,3
28	3	13,0
29	2	8,7
31	1	4,3
Gesamt	21	91,3
Fehlend System	2	8,7
Gesamt	23	100,0

Tab. 5: Zeit zw. 1. und 2. Zyklus; 22 Tage=fristgerecht

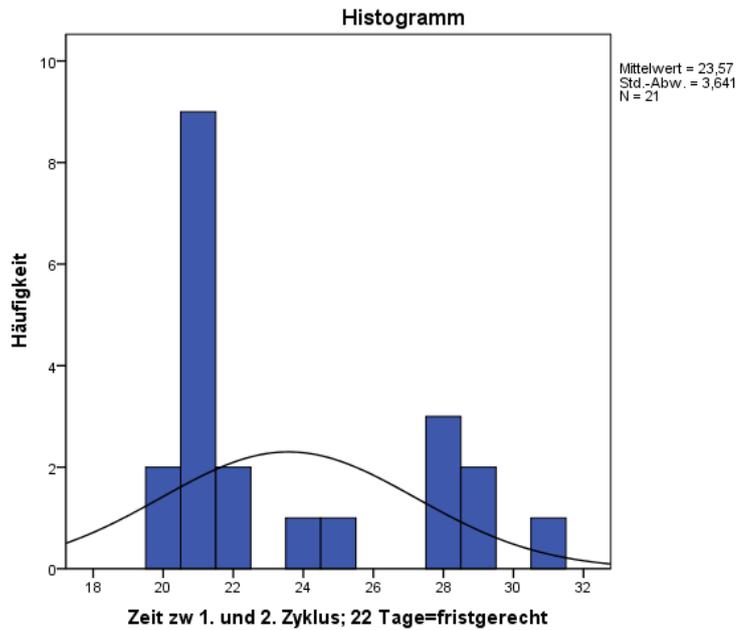


Abb. 5: Zeit zwischen 1. und 2. Zyklus der ICT

- Zeit zwischen 1. und 3. Zyklus. Fristgerecht ist es dann, wenn an Tag 43 gegeben wird

Es soll nun betrachtet werden, ob die 3 Zyklen insgesamt fristgerecht verabreicht wurden. An Tag 43 soll mit dem dritten Zyklus begonnen werden. Im Schnitt verzögert sich dieses Datum um 3 Tage. Die Spannweite liegt zwischen 41 und 62 Tagen. Es wird also häufig erst später mit den jeweiligen Zyklen begonnen und das Protokoll somit nicht ordnungsgemäß eingehalten.

Tage	Häufigkeit	Prozent
41	1	4,3
42	8	34,8
43	1	4,3
44	1	4,3
45	1	4,3
47	2	8,7
48	1	4,3
49	2	8,7
52	2	8,7
53	1	4,3
62	1	4,3
Gesamt	21	91,3
Fehlend System	2	8,7
Gesamt	23	100,0

Tab. 6: Zeit zw. 1. und 3. Zyklus; 43 Tage=fristgerecht

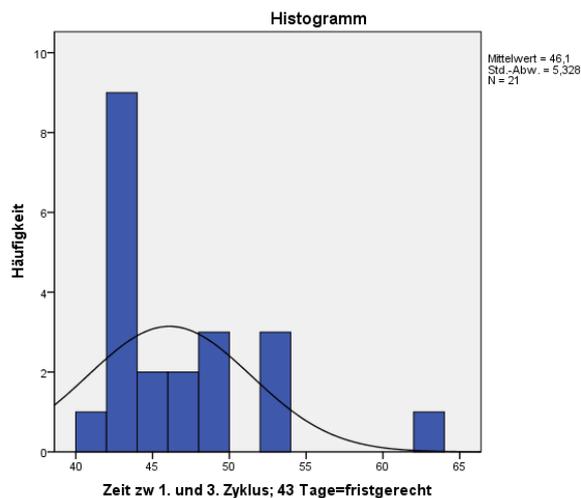


Abb. 6: Zeit zwischen 1. und 2. Zyklus der ICT

#### 4.2.5 Induktionschemotherapie-Protokolle

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen.

Die Induktionschemotherapie soll nach TPF-Schema durchgeführt werden. Dies beinhaltet die Chemotherapeutika Platin, Taxan und 5-FU. Individuell gibt es in diesen Therapieplänen Abweichungen, sodass am Ende mit 9 verschiedenen Protokollen gearbeitet wurde. Bei einem Patienten kann man aufgrund fehlender Dokumentation kein Therapieschema zuordnen, sodass hier nur 22 Patienten betrachtet werden konnten.

Protokoll	Zyklen	Häufigkeit	Prozent
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> d1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> d1 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	2	8,7
Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> d 1+8 Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> d 1+8 5-FU 1500 mg/m <sup>2</sup> d 1-8	3	2	8,7
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> d 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> d 1 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	10	43,5
Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> d 1 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> d 1 5- FU 1000 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	6	1	4,3

Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> d 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> d 1 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	3	13
Cisplatin 40mg/m <sup>2</sup> d 1 Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> d 1 5-FU 2000mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	1	4,3
Carboplatin AUC5 d 1 Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> d 1 5-FU 1000mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	1	4,3
Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> d 1 Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> d 1 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	1	4,3
Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> d 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> d 1 5-Fluorouracil 1000 mg/m <sup>2</sup> d 1-4	3	1	4,3

Tab. 7: ICT-Protokolle und deren Häufigkeit

Bei 10 Patienten (43,5%) wird das "TPF-Standardprotokoll" mit 3 Zyklen 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin, 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU nach amerikanischem Schema verwendet. Die übrigen Protokolle kommen nur vereinzelt vor.

#### 4.2.6 Abweichungen vom Therapieplan

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen

Bei 18 von 23 Patienten (78,3%) kann die Induktionschemotherapie planmäßig und protokollgerecht verabreicht werden.

Bei 5 Patienten (21,7%) kommt es zu einer Abweichung vom vorgesehenen Therapieprotokoll.

Bei einem Patienten kommt es zu einem Abbruch nach dem ersten Zyklus der Induktionschemotherapie aufgrund einer fulminanten HSV-Infektion.

Bei einem weiteren Patienten wurde im zweiten von drei Zyklen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt. Die weitere Gabe von Cisplatin war wegen einer Niereninsuffizienz nicht möglich.

Zweimal musste jeweils nach dem ersten Zyklus eine Dosisreduktion vorgenommen werden; einmal bestand eine kardiale Vorbelastung mit Z.n.

Synkope, ein anderes Mal kam es aufgrund steigender Nierenretentionsparametern zur Dosisreduktion.

Ein Patient hat den vereinbarten Termin zur nächsten Gabe der Chemotherapie nicht wahrgenommen. Deshalb erfolgt der zweite Zyklus eine Woche später.

#### 4.2.7 Nebenwirkungen während der Induktionschemotherapie

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen.

Hierbei betrachten wir 21 Patienten, bei zwei Patienten kann bezüglich der Nebenwirkungen während der Induktionschemotherapie keine Aussage getroffen werden. Von den 21 betrachteten Patienten, klagten 18 (78,3%) über Nebenwirkungen.

Dabei war das Spektrum der Nebenwirkungen bei den Patienten relativ unterschiedlich. Aus der Fülle von verschiedenen Nebenwirkungen wurden Gruppen gebildet, um die Nebenwirkungen in Untergruppen zu gliedern.

Es wurden 10 Kategorien unterschieden: Blutbildveränderungen, Elektrolytverschiebungen, Mukositis und Ösophagitis, Kreislauf- und Allgemeinzustandsbeschwerden, Nieren- und Folgeschäden, Hörschäden, Haut-, Nagel- und Haarveränderungen, Infektionen, Schluck- und Geschmacksstörungen und Sonstige, die keiner Untergruppe zugeordnet werden konnten.

Bei den Nebenwirkungen der Induktionschemotherapie ergibt sich folgendes Bild (in Klammern die Anzahl der betroffenen Patienten):

1. Blutbildveränderungen (2)
2. Elektrolytverschiebungen (3)
3. Mukositis, Ösophagitis (7)
4. Kreislauf- und Allgemeinzustandsbeschwerden (9)
5. Nieren- und Folgeschäden (3)
6. Hörschäden (3)
7. Haut-, Nagel- und Haarveränderungen (3)
8. Infektionen (7)
9. Schluck- und Geschmacksstörungen (1)
10. Sonstiges: Appetitlosigkeit (1), Allergische Reaktion (1), Gewichtsverlust (2), Diarrhoe (3), Neuropathie (1).

Am häufigsten kam es unter der Induktionschemotherapie zu Kreislaufbeschwerden und zur Reduktion des Allgemeinzustandes. Eine große Rolle nehmen auch Infektionen und Mukosiden bzw Ösophagiden ein.

Im Weiteren sind die Nebenwirkungen anhand der Schweregrade unterteilt worden (Grad 0: keine Nebenwirkungen; Grad 1: „mild“, leicht bzw. gering; Grad 2: „moderate“, mäßig bzw. deutlich; Grad 3: „severe“, ausgeprägt bzw. schwer; Grad 4: „life threatening“, lebensbedrohlich; Grad 5: letale Spätfolgen). Es sind insgesamt 181 Nebenwirkungen dokumentiert worden. Bei 40 fehlen die Schweregradeinteilungen. Somit werden die 141 Nebenwirkungen betrachtet:

Nebenwirkungsgrad	Häufigkeit	Prozent
1	57	31,5
2	52	28,7
3	31	17,1
4	1	0,6
Fehlend k.A.	40	22,1
Gesamt	181	100,0

Tab. 8: Schweregrad der Nebenwirkungen unter der ICT

Es fällt auf, dass überwiegend Grad 1 und 2 Reaktionen auftauchten. Bei 5 von 23 Patienten gab es Nebenwirkungen Grad 3. Es zeigt sich also, dass 17,1% der Patienten unter der ICT Nebenwirkungen Grad 3 hatten. Es gab eine Grad 4 Toxizität zu verzeichnen: bei einem Patienten musste aufgrund einer Sepsis die Induktionschemotherapie abgebrochen werden. Nebenwirkungen Grad 5 traten nicht auf.

#### 4.2.8 Reguläres Ende der Induktionschemotherapie

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen.

Lediglich bei einem Patienten (4,3%) konnte die Therapie nicht regulär abgeschlossen werden. Dieser Patient entwickelt nach dem ersten Zyklus der Therapie eine fulminante Herpes-simplex-Infektion, welche zum Therapieabbruch führte.

## 4.2.9 Ansprechen der Induktionschemotherapie

### 4.2.9.1. Ganzes Patientenkollektiv

\*Pat. B.B. ist berücksichtigt

Bei allen 23 Patienten konnte nach erfolgter Induktionschemotherapie und anschließendem Re-Staging das Ansprechen der Therapie ermittelt werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass es sich bei folgenden Ergebnissen um das reine Ansprechen nach Therapie handelt - unabhängig davon, wie viele Zyklen in welcher Dosierung verabreicht wurden und ob es zu Abbrüchen und/oder Zyklusverschiebungen kam.

	Häufigkeit	Prozent
Progression	1	4,3
Stable Disease, keine Veränderung	1	4,3
Teilremission und minimal response	13	56,5
Vollremission	8	34,8
Gesamt	23	100,0

Tab.9: Ansprechen nach der ICT

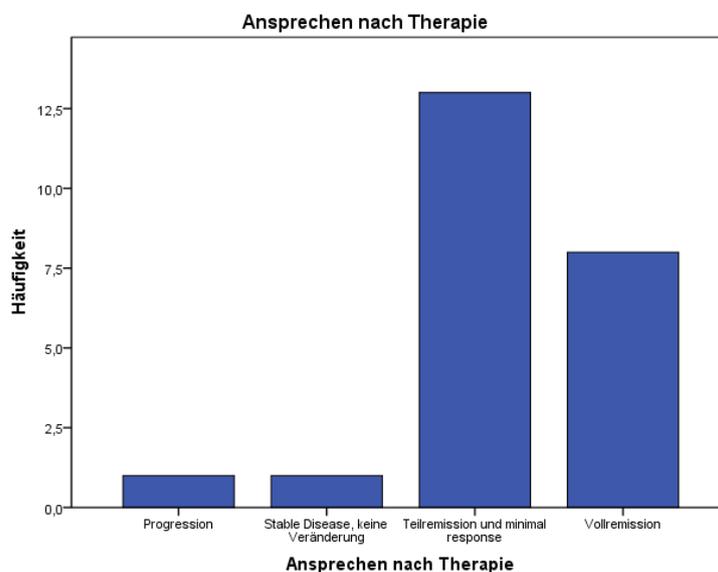


Abb. 7: Ansprechen nach der ICT

Diese Tabelle und die dazugehörige Grafik betrachtet das reine Ansprechen der Therapie ohne Störfaktoren. Es zeigt sich, dass es bei 91% ein positives Ansprechen gab; 34,8% befinden sich bereits nach der Induktionschemotherapie (ohne weitere Anschlusstherapie) in Vollremission oder in Vollremission mit residualen Auffälligkeiten. Bei 56,5% kann radiologisch eine Teilremission

bestätigt werden. Bei einem Patient kann keine Veränderung gegenüber dem Status vor Therapie erkannt werden. Bei einem Patienten kommt es zu einer Progression des Tumors.

#### 4.2.9.2. Ansprechen nach Geschlecht

##### - Männer

In dem Patientenkollektiv befinden sich 15 Männer. Über die Hälfte von ihnen (67%, 10 Patienten) befinden sich in einer Teilremission oder minimal response. Bei ungefähr einem Viertel ist eine Vollremission, bei einem Patienten eine Progression dokumentiert. Dies spiegelt im Weitesten auch das Gesamtansprechen wieder.

##### - Frauen

Es finden sich 8 weibliche Patienten in dem Kollektiv. Bei 50% findet sich eine Vollremission, das bedeutet, dass es in der Gruppe derjenigen, die eine Vollremission diagnostiziert bekommen haben, einen höheren Frauenanteil gibt, obwohl sie deutlich in der Unterzahl sind (8 Frauen vs. 15 Männer). 3 Patientinnen befinden sich nach Induktionschemotherapie in Teilremission oder minimal response, eine Patientin zeigt keine Veränderung zum Vorbefund.

		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
Progression	Anzahl	0	1	1
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	,0%	6,7%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	1	0	1
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	100,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	12,5%	,0%	4,3%
Teilremission, minimal response	Anzahl	3	10	13
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	23,1%	76,9%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	37,5%	66,7%	56,5%
Vollremission	Anzahl	4	4	8
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	50,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	50,0%	26,7%	34,8%
Gesamt	Anzahl	8	15	23
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	34,8%	65,2%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 10: Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Geschlecht

Es werden Kreuztabellen zum Ansprechen nach der Induktionschemotherapie angeführt.

Bei der Differenzierung nach Geschlecht kann keine Signifikanz festgestellt werden. Dies geht aus der untenstehenden Chi-Quadrat-Tabelle hervor, bei der  $p < 0,005$  ist. Die Anzahl der Patienten ist für eine definitive Aussage zu gering.

Allerdings fällt auf, dass das Ansprechen bei den weiblichen Patienten besser ausfällt als bei den männlichen. Bei den Frauen, befinden sich 50% nach der Induktionschemotherapie in Vollremission, bei den Männern sind es nur 26,7%. Dafür sind ca. 77% der Patienten mit einer Teilremission oder minimal response Männer. Die Progression findet sich bei einem männlichen Patienten; eine weibliche Patientin zeigt keine Veränderung zum Vorbefund.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,010 <sup>a</sup>	3	,260
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 11: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrates zwischen den Geschlechtern

#### 4.2.9.3. Ansprechen nach Altersgruppe

5 Patienten haben ihre Erstdiagnose vor dem 50. LJ erhalten. 80%, d.h. 4 Patienten dieser Altersgruppen, befinden sich nach der Induktionschemotherapie in Teilremission oder minimal response. Bei einem Patienten wird eine Vollremission diagnostiziert. 11 Patienten bekommen die Tumordiagnose zwischen ihrem 50. und 59. Lebensjahr gestellt. Nach der Induktionschemotherapie sind 6 Patienten (54,5%) dieser Altersgruppe in Teilremission oder minimal response, 4 Patienten (36,4%) in Vollremission und ein Patient in Progression.

7 Patienten sind bei Diagnosestellung 60 Jahre oder älter. Jeweils 3 Patienten (42,9%) befinden sich nach der Therapie in Vollremission bzw. Teilremission. Bei einem Patienten dieser Altersgruppe ist keine Veränderung zum prätherapeutischen Befund festzustellen.

Auch hier kann aufgrund der geringen Patientenzahl nicht von einer Signifikanz gesprochen werden. Es wird nur das Ansprechen nach der Induktionschemotherapie der verschiedenen Altersgruppen bei Diagnosestellung gegenübergestellt.

Hierbei fällt auf, dass je älter die Patienten sind, desto höher ist der Anteil (in der entsprechenden Altersgruppe) mit einer Vollremission.

		Altersgruppen bei Diagnosestellung			Gesamt
		49 Jahre und jünger	zwischen 50 und 59 Jahren	60 Jahre und älter	
Progression	Anzahl	0	1	0	1
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	,0%	9,1%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	0	1	1
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	,0%	,0%	14,3%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Teilremission, minimal response	Anzahl	4	6	3	13
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	30,8%	46,2%	23,1%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	80,0%	54,5%	42,9%	56,5%
	% der Gesamtzahl	17,4%	26,1%	13,0%	56,5%
Vollremission	Anzahl	1	4	3	8
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	12,5%	50,0%	37,5%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	20,0%	36,4%	42,9%	34,8%
	% der Gesamtzahl	4,3%	17,4%	13,0%	34,8%
Gesamt	Anzahl	5	11	7	23
	% innerhalb von Ansprechen n. Therapie	21,7%	47,8%	30,4%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	21,7%	47,8%	30,4%	100,0%

Tab. 12: Kreuztabelle: Ansprechen nach ICT gemäß den Altersgruppen bei Diagnosestellung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,556 <sup>a</sup>	6	,602
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 13: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrates zwischen den Altersgruppen

#### 4.2.9.4. Ansprechen nach Tumorlokalisation

##### - Karzinome der Mundhöhle

2 Patienten haben einen Tumor der Mundhöhle. Nach Induktionstherapie diagnostiziert man bei einem Patienten eine Vollremission, bei dem anderen eine Teilremission oder minimal response.

##### - Karzinome des Oropharynx

Insgesamt 9 Patienten haben ein Karzinom, welches im Oropharynx lokalisiert ist. Bei 2/3 dieser Patienten (6 Patienten) wird nach Induktionstherapie eine Teilremission festgestellt. Bei 2 Patienten (22,2%) ist nach Restaging eine Vollremission zu sehen, bei einem weiteren Patienten keine Veränderung zum prätherapeutischen Befund.

##### - Karzinome des Hypopharynx

Bei 3 Patienten ist der Tumor im Hypopharynx lokalisiert. Schaut man sich das Ansprechen nach Induktionstherapie an, so wird bei einem Patienten eine Vollremission und bei zwei Patienten eine Teilremission diagnostiziert.

##### - Karzinome des Larynx

In unserem Patientenkollektiv sind 4 Larynxkarzinome zu verzeichnen. Davon befinden sich 3 (75%) nach Induktionstherapie in Vollremission und einer in Progression.

##### - Mehretagenkarzinome

Bei 5 Patienten erstreckt sich der Tumor über mehrere Etagen, sodass er keiner einzelnen Lokalisation zugeordnet werden kann. Nach Induktion befindet sich ein Patient in Vollremission, die übrigen 4 (80%) in Teilremission oder minimal response.

Eine Signifikanz ist hier nicht darzustellen. Jedoch fällt bei unseren Ergebnissen folgendes auf:

Häufiger als bei den anderen Lokalisationen findet man beim Oropharynxkarzinom eine Teilremission und weniger häufig eine Vollremission.

		Tumorklassifikation: Lokalisation					Gesamt
		Mundhöhle	Oro-pharynx	Hypo-pharynx	Larynx	Mehretage n-karzinom	
Progression	Anzahl	0	0	0	1	0	1
	%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% v. Lokalisation	,0%	,0%	,0%	25,0%	,0%	4,3%
	% d: Gesamtzahl	,0%	,0%	,0%	4,3%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	1	0	0	0	1
	%	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	% v. Lokalisation	,0%	11,1%	,0%	,0%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	,0%	,0%	,0%	4,3%
Teilremission und minimal response	Anzahl	1	6	2	0	4	13
	%	7,7%	46,2%	15,4%	,0%	30,8%	100,0%
	% v. Lokalisation	50,0%	66,7%	66,7%	,0%	80,0%	56,5%
	% der Gesamtzahl	4,3%	26,1%	8,7%	,0%	17,4%	56,5%
Vollremission	Anzahl	1	2	1	3	1	8
	%	12,5%	25,0%	12,5%	37,5%	12,5%	100,0%
	% v. Lokalisation	50,0%	22,2%	33,3%	75,0%	20,0%	34,8%
	% der Gesamtzahl	4,3%	8,7%	4,3%	13,0%	4,3%	34,8%
Gesamt	Anzahl	2	9	3	4	5	23
	%	8,7%	39,1%	13,0%	17,4%	21,7%	100,0%
	% v. Lokalisation	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,7%	39,1%	13,0%	17,4%	21,7%	100,0%

Tab. 14: Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Lokalisation des Primarius

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12,005 <sup>a</sup>	12	,445
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 15: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach Lokalisation

#### 4.2.9.5. Ansprechen nach Tumorstadium

##### - UICC-Stadium II

Es gibt nur 2 Patienten, bei denen prätherapeutisch ein UICC-Stadium II vorliegt. Von diesen Patienten wird nach Induktionschemotherapie bei einem eine Progression, bei dem anderen eine Vollremission diagnostiziert.

- UICC-Stadium III

6 Patienten haben einen Tumor des UICC-Stadiums III. 2/3 davon befinden sich nach Therapie in Teilremission oder minimal response, 1/3 in Vollremission.

- UICC-Stadium IV

Die meisten Patienten haben einen Tumor mit UICC-Stadium IV. Von diesen 15 Patienten sind nach Induktionstherapie 9 (60%) in Teilremission, 4 (33,3%) in Vollremission. Ein Patient befindet sich in Stable disease.

Auch hier dient die Kreuztabelle nur zur Gegenüberstellung der Ergebnisse.

Die UICC-Stadien der Gruppe IVA und IVB haben in fast 94% ein positives Ansprechen auf die Therapie.

Signifikante Unterschiede kann man im Bezug auf die UICC-Stadien nicht erkennen (siehe Chi-Quadrat-Test).

		UICC-Stadium			Gesamt
		UICC-Gruppe II	UICC-Gruppe III	UICC-Gruppe IV A oder IV B	
Progression	Anzahl	1	0	0	1
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	% v. UICC	50,0%	,0%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	4,3%	,0%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% v. UICC	,0%	,0%	6,7%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Teilremission und minimal response	Anzahl	0	4	9	13
	%	,0%	30,8%	69,2%	100,0%
	% v. UICC	,0%	66,7%	60,0%	56,5%
	% der Gesamtzahl	,0%	17,4%	39,1%	56,5%
Vollremission	Anzahl	1	2	5	8
	%	12,5%	25,0%	62,5%	100,0%
	% v. UICC	50,0%	33,3%	33,3%	34,8%
	% der Gesamtzahl	4,3%	8,7%	21,7%	34,8%
Gesamt	Anzahl	2	6	15	23
	%	8,7%	26,1%	65,2%	100,0%
	% v. UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,7%	26,1%	65,2%	100,0%

Tab. 16: Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach UICC-Stadium

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12,451 <sup>a</sup>	6	,053
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 17: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach UICC-Stadium

#### 4.2.9.6. Ansprechen nach Grading

Hierbei betrachten wir 22 Patienten, da bei einem Patienten das histologische Grading nicht dokumentiert ist.

- G2-mäßig differenziert

Bei 13 Patienten findet sich ein mäßig-differenziertes Plattenepithelkarzinom. Es zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen in dieser Gruppe. 7 Patienten (53,8%) befinden sich in Vollremission, 6 Patienten (46,2%) in Teilremission oder minimal response. Bis auf einen Patienten befinden sich somit alle Patienten mit Vollremission in der G2-Gruppe.

- G3- schlecht differenziert

8 Patienten haben ein G3 Tumor. Ein Patient ist nach der Therapie in Vollremission (12,5%), 6 Patienten (75%) in Teilremission und ein Patient in Progression. Somit ist der Patient, bei dem nach Induktionstherapie eine weitere Progression diagnostiziert wurde, in der Gruppe der schlecht differenzierten Plattenepithelkarzinome zu finden.

- G4- nicht differenziert

Nur ein Patient hat ein nicht differenziertes Plattenepithelkarzinom. Sein Ansprechen nach erfolgter Induktionschemotherapie ist der Kategorie Stable disease zuzuordnen.

Eine Signifikanz kann bei dem Vergleich des Ansprechens der ICT im Bezug auf das Grading des Primarius nicht dargestellt werden.

Dennoch ist zu erwähnen, dass bei den G2-Tumoren ein durchweg positives Ansprechen zu verzeichnen ist. Der Progress findet sich bei einem schlecht differenzierten Karzinom; das anaplastische Karzinom zeigt keinen Unterschied zum prätherapeutischen Befund.

		Grading			Gesamt
		G2-mäßig differenziert	G3-schlecht differenziert	G4-nicht differenziert	
Progression	Anzahl	0	1	0	1
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% v. Grading	,0%	12,5%	,0%	4,5%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,5%	,0%	4,5%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% v. Grading	,0%	,0%	100,0%	4,5%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,5%	4,5%
Teilremission und minimal response	Anzahl	6	6	0	12
	%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% v. Grading	46,2%	75,0%	,0%	54,5%
	% der Gesamtzahl	27,3%	27,3%	,0%	54,5%
Vollremission	Anzahl	7	1	0	8
	%	87,5%	12,5%	,0%	100,0%
	% v. Grading	53,8%	12,5%	,0%	36,4%
	% der Gesamtzahl	31,8%	4,5%	,0%	36,4%
Gesamt	Anzahl	13	8	1	22
	%	59,1%	36,4%	4,5%	100,0%
	% v. Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	59,1%	36,4%	4,5%	100,0%

Tab. 18: Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach dem Grading des Primarius

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	26,786 <sup>a</sup>	6	,000
Anzahl der gültigen Fälle	22		

Tab. 19: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach dem Grading

#### 4.2.9.7. Ansprechen nach Dauer der Induktionschemotherapie

- 3 Wochen

Dieser Patient muss die Induktionschemotherapie aufgrund einer fulminanten HSV-Infektion abbrechen. Dennoch wird nach diesem einen Zyklus ein Staging gemacht: Es zeigt sich eine Teilremission oder minimal response.

- 9 Wochen

11 Patienten haben nach 9 Wochen die Induktionschemotherapie abgeschlossen. Es zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen: 6 Patienten (54,5%) zeigen eine Vollremission, 5 Patienten (45,5%) eine Teilremission. Somit befinden sich 75% all derjenigen Patienten, die nach der Induktionschemotherapie in Vollremission sind, in der Gruppe, in der die Therapie 9 Wochen dauert.

- 10 Wochen

Bei 6 Patienten zieht sich die Induktionschemotherapie über 10 Wochen hin. Über die Hälfte der Patienten (66,7%) befindet sich danach in Teilremission oder minimal response. Bei einem Patienten findet sich eine Vollremission, bei einem Patienten eine Progression.

- 11 Wochen

4 Patienten schließen die Induktionschemotherapie innerhalb von 11 Wochen ab. Ein Patient befindet sich danach in Vollremission, die anderen 3 in Teilremission und minimal response.

- 20 Wochen

Ein Patient erhielt 6 Zyklen der ICT. Nach 3 Zyklen gab es ein sehr gutes Ansprechen, weshalb 3 weitere Zyklen gegeben wurden.

Hiernach zeigt sich keine weitere Veränderung zum Befund nach 3 Zyklen (SD).

In der folgenden Tabelle wird das Ansprechen der Induktionschemotherapie nach Dauer der Induktionschemotherapie in Wochen gegenübergestellt; eine Signifikanz konnte nicht gezeigt werden.

Wird die Induktionschemotherapie wie geplant in den 9 Wochen vollendet, findet sich sehr häufig eine Vollremission (in  $\frac{3}{4}$  der Fälle). Verlängert sich die Therapiedauer findet man häufiger eine Teilremission vor.

		Komplettdauer der ICT in Wochen					Gesamt
		3	9	10	11	20	
Progression	Anzahl	0	0	1	0	0	1
	%	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	% v. Komplettdauer der ICT in Wochen	,0%	,0%	16,7%	,0%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,3%	,0%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	0	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% v. Komplettdauer der ICT in Wochen	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Teilremission und minimal response	Anzahl	1	5	4	3	0	13
	%	7,7%	38,5%	30,8%	23,1%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Komplettdauer der ICT in Wochen	100,0%	45,5%	66,7%	75,0%	,0%	56,5%
	% der Gesamtzahl	4,3%	21,7%	13,0%	13,0%	,0%	56,5%
Vollremission	Anzahl	0	6	1	1	0	8
	%	,0%	75,0%	12,5%	12,5%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Komplettdauer der ICT in Wochen	,0%	54,5%	16,7%	25,0%	,0%	34,8%
	% der Gesamtzahl	,0%	26,1%	4,3%	4,3%	,0%	34,8%
Gesamt	Anzahl	1	11	6	4	1	23
	%	4,3%	47,8%	26,0%	17,4%	4,3%	100,0%
	% innerhalb von Komplettdauer der ICT in Wochen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab.20: Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Dauer der ICT

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	30,028 <sup>a</sup>	15	,012
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 21: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach Dauer der ICT

#### 4.2.10 Leistungsstatus nach Therapie

\*Pat. B.B. mit eingeschlossen.

In den meisten Fällen konnte leider keine Aussage bezüglich des Leistungsstatus vor bzw. nach erfolgter Therapie getroffen werden. In den vorhandenen Unterlagen ist der ECOG-Score oder Karnofsky-Index nicht angegeben. So finden sich nur 6 von 23 Patienten, bei denen nach erfolgter Induktionschemotherapie ein Leistungsstatus erhoben worden ist. Hierunter finden sich drei Patienten mit ECOG 0, zwei Patienten mit ECOG 1 und ein Patient mit einem ECOG-Status von 3.

### 4.3 Anschlusstherapie

Bei allen Patienten liegt eine kurative Behandlungsintention vor.

#### 4.3.1 Zeit zwischen Ende der Induktionschemotherapie und Beginn der Anschlusstherapie

Das Ziel ist ein rascher Beginn der Anschlusstherapie nach Beendigung der Induktionschemotherapie. Optimal hierbei ist ein Zeitabstand nicht größer als 6 Wochen. Im Mittel ist nach etwa 5 Wochen die Anschlusstherapie gestartet worden. Bei 3 Patienten ist direkt nach Beendigung der ICT mit der Folgetherapie begonnen worden, bei einem Patienten konnte aufgrund von Non-Compliance erst nach 36 Wochen die Therapie fortgeführt werden.

Wochen nach Abschluss der ICT	Häufigkeit	Prozent
0	3	13,0
1	3	13,0
2	3	13,0
3	1	4,3
4	3	13,0
5	2	8,7
6	4	17,4
7	2	8,7
11	1	4,3
36	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tab. 22: Zeit zwischen ICT-Ende und Beginn der Anschlusstherapie

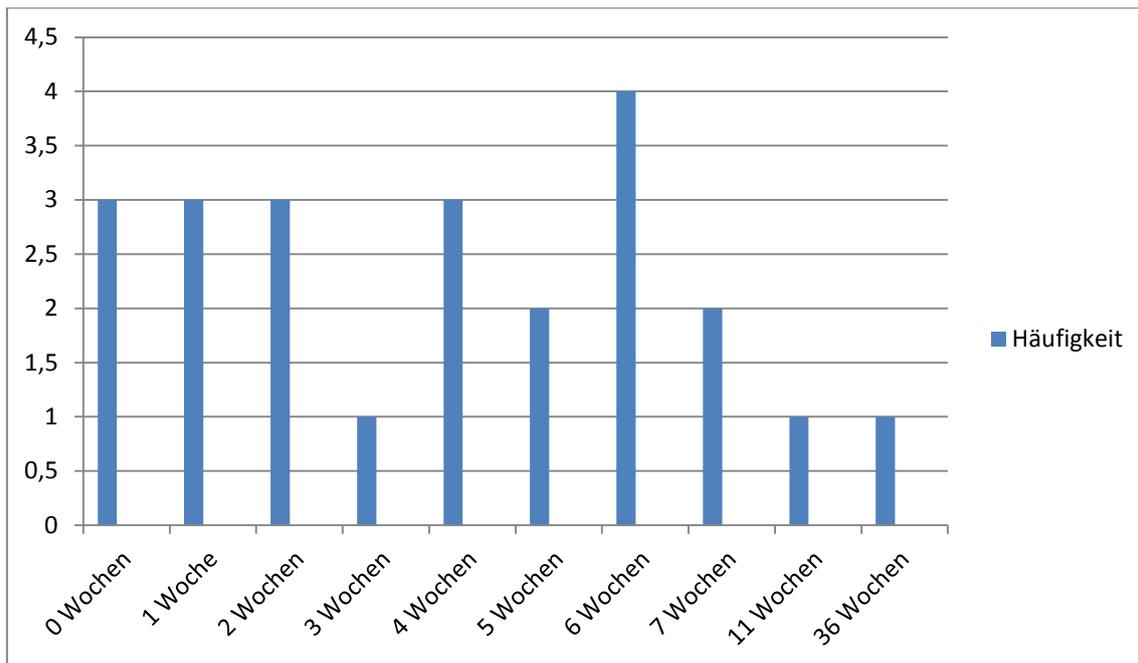


Abb. 8: Zeit zwischen ICT-Ende und Beginn der Anschlusstherapie

Es werden aus dem Patientenkollektiv 2 Gruppen gebildet. Die eine Gruppe erhält die Anschlusstherapie innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beendigung der Induktionschemotherapie, die andere Gruppe beginnt erst nach 5 Wochen mit der Folgetherapie. Insgesamt kann bei über der Hälfte der Patienten (13, 56,5%) mit der Anschlusstherapie innerhalb der ersten 4 Wochen begonnen werden.

	Häufigkeit	Prozent
Anschlusstherapie erfolgt innerhalb von 4 Wochen	13	56,5
Anschlusstherapie erfolgte nach 5 Wochen oder später	10	43,5
Gesamt	23	100,0

Tab. 23: Dauer zwischen Ende der ICT und Beginn der Anschlusstherapie

#### 4.3.2 Art der Anschlusstherapie

Bei insgesamt 21 Patienten wurde eine simultane Radiochemotherapie bzw. Radioimmuntherapie durchgeführt.

Aufgeschlüsselt ergibt sich folgendes Bild:

OP= 0 Patienten (0%)

Simultane RCT = 16 Patienten (69,5%)

Alleinige Radiatio= 1 Patient (4,3%)

Alleinige Chemotherapie = 1 Patient (4,3%)

Radioimmuntherapie= 5 Patienten (21,7%)

- OP

Von den 23 Patienten sollte bei einem eine Salvage Surgery durchgeführt werden. Dieser Patient zeigte nach der Induktionschemotherapie einen Progress. Der Patient lehnte die Operation allerdings ab und erhielt stattdessen eine Radioimmuntherapie.

Somit ist keiner der Patienten einer chirurgischen Anschlusstherapie unterzogen worden.

Ein Patient erhält jedoch nach seiner Radioimmuntherapie noch eine chirurgische Maßnahme.

- Chemotherapie

Insgesamt erhielten 17 Patienten (73,9%) nach der Induktionschemotherapie eine weitere Chemotherapie. Bei allen Patienten ist dies kombiniert worden mit einer simultanen Radiotherapie.

Ein Patient lehnte die Chemotherapie trotz der Empfehlung ab und ist somit einer alleinigen Radiatio unterzogen worden.

- Radiatio

22 Patienten (95,7%) erhielten während der Anschlusstherapie eine Bestrahlung. Ein Patient lehnt die Bestrahlung ab und unterzieht sich einer alleinigen Immuntherapie. Unter den 22 Patienten, die bestrahlt werden, finden sich 16, die dies im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie bekommen, fünf Patienten, die einer Radioimmuntherapie zugeführt werden und ein Patient, der eine alleinige Radiatio wünscht.

- Immuntherapie

Insgesamt fünf Patienten (21,7%) erhalten eine Immuntherapie- alle im Rahmen einer Radioimmuntherapie.

#### 4.3.3 Dauer der konsolidierenden Radiochemo- oder Radioimmuntherapie

Die Anschlusstherapie dauerte zwischen 6 Wochen als Minimum und 11 Wochen maximal. Bei je acht Patienten erfolgte diese innerhalb von 6 bzw. 7 Wochen. Bei

4 Patienten geht die Anschlusstherapie über 8 Wochen. Bei einem Patienten zieht sich die Therapie über 11 Wochen.

Ein Patient hat keine Chemotherapie erhalten, da er die simultane Chemotherapie abgelehnt hatte.

Ein weiterer Patient lehnte die Radiotherapie ab und erhielt eine alleinige Immuntherapie. Somit wurden beide Patienten nicht mit in die Analyse einbezogen.

Dauer in Wochen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
6	8	34,8	38,1	38,1
7	8	34,8	38,1	76,2
8	4	17,4	19,0	95,2
11	1	4,3	4,8	100,0
Gesamt	21	91,3	100,0	
Fehlend System	2	8,7		
Gesamt	23	100,0		

Tab. 24: Dauer der RCT in Wochen

#### 4.3.4 Art der Chemotherapie während der RCT

22 Patienten erhielten in der Anschlusstherapie eine Chemotherapie oder eine Immuntherapie.

65,2% (15 Patienten) bekommen während der Anschlusstherapie eine Mono-Chemotherapie. Zwei Patienten (8,7%) bekommen mehrere Chemotherapeutika im Sinne einer Poly-Chemotherapie. Fünf Patienten (21,7%) erhalten eine Antikörpertherapie.

	Häufigkeit	Prozent
Mono-Chemotherapie	15	65,2
Poly-Chemotherapie	2	8,7
Antikörpertherapie	5	21,7
Fehlend	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tab.25: Protokolltypen der Chemotherapie

#### 4.3.5 Protokolltypen der Chemotherapie im Rahmen der RCT

\*Pat. B.B. eingeschlossen.

22 Patienten erhalten während der Anschlusstherapie Chemotherapeutika oder Medikamente zur Immuntherapie.

In über der Hälfte der Fälle (13 Patienten, 59,1%) wird Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> angewendet. Fünf Patienten werden mit Cetuximab, einem EGFR-Antikörper, behandelt.

Die anderen Protokolle kommen zweifach oder je nur einmalig nach individuellem Therapieplan vor.

Protokoll	Zyklen	Häufigkeit	Prozent
Carboplatin AUC5	3	2	8,6
5-FU 600mg/m <sup>2</sup> (Tag 1 und 5 der 1. und 5. Bestrahlungswoche) Mitomycin C 10mg/m <sup>2</sup> (1. und 5. Bestrahlungswoche)	2	1	4,3
Cetuximab 3-wöchentlich; 400 mg/m <sup>2</sup> loading dose, 250 mg/m <sup>2</sup> KOF wöchentlich	3x 7 Zyklen, 1x 8, 1x k.A.	5	21,7
Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup>	3	13	56,5
Cisplatin 40mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> 5-FU 2000mg/m <sup>2</sup>	2	1	4,3
Fehlend		1	4,3
Gesamt		23	100

Tab. 26: Protokolltypen der Anschlusstherapie

#### 4.3.6 Nebenwirkungen unter der konsolidierenden RCT oder Radioimmuntherapie

\*Pat. B.B. eingeschlossen.

17 Patienten (81%) klagen über Nebenwirkungen während der Radiochemo- oder der Radioimmuntherapie. Bei zwei Patienten ist die Dokumentation unvollständig. Drei Patienten haben keinerlei Nebenwirkungen und ein Patient erhielt keine Chemotherapie.

Art der Nebenwirkungen:

1. Blutbildveränderungen (13)
2. Elektrolytverschiebungen (5)
3. Mukositis, Ösophagitis (24)
4. Kreislauf- und Allgemeinzustandsbeschwerden (12)
5. Nieren- und Folgeschäden (3)
6. Hörschäden (4)
7. Haut-, Nagel- und Haarveränderungen (33)
8. Infektionen (5)
9. Schluck- und Geschmacksstörungen (32)
10. Sonstiges: Neuropathie (1), Gewichtsverlust (1), Osteonekrose (1).

Im Rahmen der Chemotherapie traten vor allem Blutbildveränderungen, Kreislauf- und Allgemeinzustandsbeschwerden auf.

Schluck- und Geschmacksstörungen, Haut-, Nagel- und Haarveränderungen, Mukositis sowie Ösophagitis sind höchstwahrscheinlich auf die Bestrahlung zurückzuführen. Nebenwirkungen Grad 4 und 5 gab es nicht zu verzeichnen.

Bei den Schweregraden der Nebenwirkungen unter der Radiochemotherapie ergibt sich folgendes Bild:

CTC Grad	Häufigkeit	Prozent
1	31	24,4
2	40	31,5
3	23	18,1
Gesamt	94	74,0
Fehlend k.A.	33	26,0
Gesamt	127	100,0

Tab. 27: Nebenwirkungsgrad nach WHO unter der Radiochemotherapie

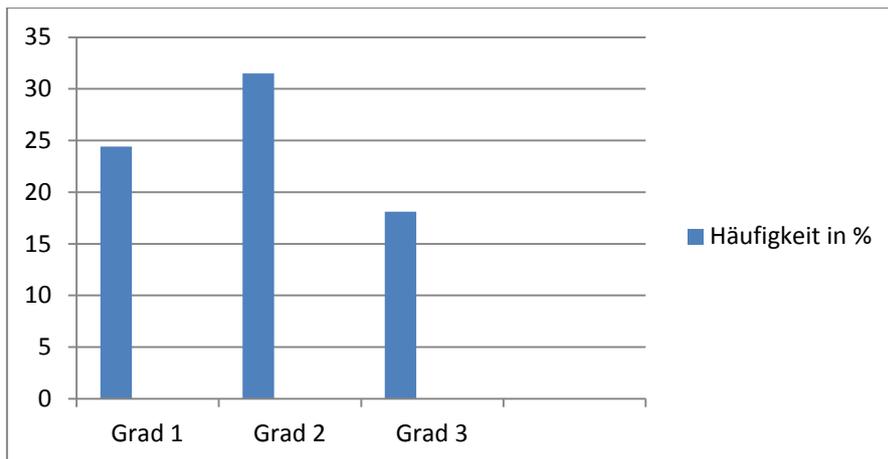


Abb.9: Verteilung der Nebenwirkungen unter der RCT

#### 4.3.7 Konsolidierende Strahlentherapie

##### 4.3.7.1 Dosis

22 Patienten erhielten eine Bestrahlung in der Anschlussstherapie. Im Mittel wurden 69 Gray verabreicht. Die Minimaldosis liegt bei 60 Gray, maximal sind 72 Gray verabreicht worden. Die meisten Patienten (14; 60,9%) werden mit 70 Gray bestrahlt.

Dosis in Gray	Häufigkeit	Prozent
60	1	4,3
62	1	4,3
66	2	8,7
70	14	60,9
72	4	17,4
Fehlend	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tab. 28: Gesamtdosis der Radiotherapie

##### 4.3.7.2 Dauer der Bestrahlung

Die Bestrahlung dauert bei allen 22 Patienten zwischen 6 und 8 Wochen, im Mittel 7 Wochen.

Dauer der Radiotherapie in Wochen	Häufigkeit	Prozent
6	10	43,5
7	7	30,4
8	5	21,7
Gesamt	22	95,7
Fehlend System	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tab. 29: Dauer der Radiotherapie in Wochen

#### 4.3.8 Immuntherapie während der Anschlusstherapie

##### 4.3.8.1 Dauer in Wochen

Die Immuntherapie wird bei 5 Patienten durchgeführt. Im Mittel dauert diese Therapie 6,4 Wochen. Bei 3 Patienten wird die Therapie nach 6 Wochen abgeschlossen, 2 Patienten werden 7 Wochen therapiert.

##### 4.3.9 **Anschlusstherapie: reguläres Ende, Abbruch, Therapieabweichungen**

Von den 17 Patienten, die eine Radiochemotherapie oder alleinige Chemotherapie erhalten haben, muss bei 7 Patienten (41,2%) vom geplanten Therapieprotokoll abgewichen werden bzw. sogar abgebrochen werden. 8 Patienten (47,1%) können die Therapie regelrecht beenden, bei 2 Patienten fehlen dazu Angaben. Die Radioimmuntherapie sowie die alleinige Radiotherapie kann von allen Patienten planmäßig beendet werden.

##### 4.3.10 **Gesamtansprechen nach kompletter Therapie**

\*Pat. B.B. eingeschlossen.

Nach der Induktionschemo- und der Anschlusstherapie ist bei 14 Patienten (60,9%) eine Vollremission diagnostiziert worden. Bei fünf Patienten zeigt sich immerhin eine Teilremission oder *minimal response*. Damit ist bei insgesamt 82,6% des Patientenkollektives ein positives Ansprechen zu verzeichnen. Bei einem Patienten kommt es zur Progression. Bei 2 Patienten (8,7%) gibt es keinen Unterschied zum Vorbefund. Bei einem Patienten (4,3%) findet sich ein divergentes Geschehen. Dieser unterzieht sich anschließend noch einer operativen Maßnahme.

Der Patient, der nach der Induktionschemotherapie in Progression war, ist nach der Anschlusstherapie in Teilremission.

	Häufigkeit	Prozent
Progression	1	4,3
Stable Disease/ keine Veränderung	2	8,7
Teilremission o. minimal response	5	21,7
Vollremission	14	60,9
Divergentes Geschehen	1	4,3
Gesamt	23	100,0

Tab. 30: Ansprechen nach kompletter Therapie

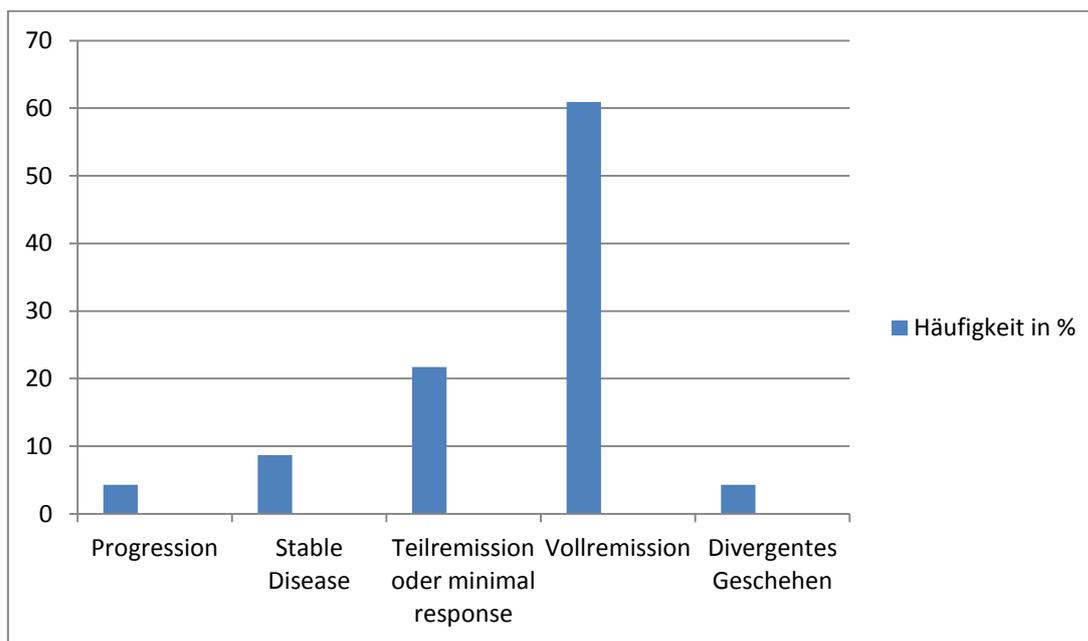


Abb.10: Ansprechen nach kompletter Therapie

#### 4.3.10.1 Ansprechen nach Geschlecht - Männer

Es befinden sich 15 Männer in dem Patientenkollektiv. Nach Abschluss der kompletten Therapie zeigt sich bei 7 Patienten (46,7%) eine Vollremission, bei 4 Patienten (26,7%) kommt es zu einer Teilremission. Bei 2 Patienten findet sich kein Unterschied zum Vorbefund. Bei einem Patienten kommt es zur Progression, bei einem weiteren findet man ein divergentes Geschehen. Somit sind es in unserer Kohorte nur Männer, bei denen die Therapie nicht anspricht.

- Frauen

Bei den weiblichen Patienten finden wir nach Abschluss der Therapien ein sehr gutes Ansprechen. Von 8 Patienten befinden sich 7 (87,5%) in Vollremission und eine Patientin in Teilremission.

In der folgenden Kreuztabelle ist das Ansprechen nach Gesamttherapie aufgeteilt nach Geschlecht aufgelistet - ohne Signifikanz.

Mit fast 90% befinden sich fast alle Frauen nach Abschluss der Kompletttherapie in Vollremission, bei den Männern hingegen nur gut die Hälfte.

		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
Progression	Anzahl	0	1	1
	%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	,0%	6,7%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	2	2
	%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	,0%	13,3%	8,7%
	% der Gesamtzahl	,0%	8,7%	8,7%
Teilremission und minimal response	Anzahl	1	4	5
	%	20,0%	80,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	12,5%	26,7%	21,7%
	% der Gesamtzahl	4,3%	17,4%	21,7%
Vollremission	Anzahl	7	7	14
	%	50,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	87,5%	46,7%	60,9%
	% der Gesamtzahl	30,4%	30,4%	60,9%
Divergentes Geschehen	Anzahl	0	1	1
	%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	,0%	6,7%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	4,3%
Gesamt	Anzahl	8	15	23
	%	34,8%	65,2%	100,0%
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	34,8%	65,2%	100,0%

Tab. 31: Kreuztabelle zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Geschlechtern

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,044 <sup>a</sup>	4	,400
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 32: Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Geschlechtern

#### 4.3.10.2 Ansprechen nach Alter

Zum besseren Vergleich werden wieder 3 Altersgruppen gebildet. Die Patienten werden nach ihrem Alter bei Erstdiagnose eingeteilt.

##### - ED vor dem 50.LJ

Von den fünf Patienten, die ihre Erstdiagnose vor dem 50.LJ erhalten haben, befinden sich nach Abschluss der Anschlußtherapie jeweils zwei Patienten (je 40%) in Vollremission und Teilremission. Bei dem fünften Patienten finden wir ein divergentes Geschehen.

##### - ED zwischen 50.-59. LJ

11 Patienten sind bei ihrer Tumorerkrankung zwischen 50 und 59 Jahre alt. Sieben davon (63,6%) leben nach der Kompletttherapie in Vollremission. Jeweils zwei Patienten (18,2%) befinden sich in Teilremission bzw in einem stabilen Zustand, der sich gegenüber dem Vorbefund nach Induktionschemotherapie nicht verändert hat.

##### - ED nach dem 60.LJ

Von den sieben Patienten ist bei fünf (71,4%) eine Vollremission diagnostiziert worden. Ein Patient findet sich in Progression, ein weiterer in Teilremission.

In der folgenden Kreuztabelle ist das Ansprechen nach Gesamttherapie bei den drei Altersgruppen bei Diagnosestellung aufgelistet. Es gibt aufgrund des kleinen Kollektivs keine signifikanten Unterschiede. Das Ansprechen ist innerhalb der Altersgruppen homogen verteilt.

		Altersgruppen bei Diagnosestellung			Gesamt
		49 Jahre und jünger	Zw. 50 und 59 Jahren	60 Jahre und älter	
Progression	Anzahl	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	,0%	,0%	14,3%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	2	0	2
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	,0%	18,2%	,0%	8,7%
	% der Gesamtzahl	,0%	8,7%	,0%	8,7%
Teilremission und minimal response	Anzahl	2	2	1	5
	%	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	40,0%	18,2%	14,3%	21,7%
	% der Gesamtzahl	8,7%	8,7%	4,3%	21,7%
Vollremission	Anzahl	2	7	5	14
	%	14,3%	50,0%	35,7%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	40,0%	63,6%	71,4%	60,9%
	% der Gesamtzahl	8,7%	30,4%	21,7%	60,9%
Divergentes Geschehen	Anzahl	1	0	0	1
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	20,0%	,0%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	4,3%	,0%	,0%	4,3%
Gesamt	Anzahl	5	11	7	23
	%	21,7%	47,8%	30,4%	100,0%
	% innerhalb von Altersgruppen bei Diagnosestellung	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	21,7%	47,8%	30,4%	100,0%

Tab. 33: Kreuztabelle: Ansprechen der kompletten Therapie nach Altersgruppen

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,577 <sup>a</sup>	8	,296
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 34: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen der kompletten Therapie nach Altersgruppen

#### 4.3.10.3 Ansprechen nach Tumorlokalisation

##### - Mundhöhle

Zwei Patienten haben einen Tumor der Mundhöhle. Nach Abschluss der Kompletttherapie befindet sich ein Patient in Vollremission, der anderen in Progression.

##### - Oropharynx

Insgesamt neun Patienten haben ein Oropharynxkarzinom. In Vollremission sind nach Abschluss der Anschlussstherapie fünf Patienten (55,6%), drei weitere Patienten (33,3%) befinden sich in Teilremission. Bei einem Patienten ist kein Unterschied zum Vorbefund nach Induktionstherapie festzustellen.

##### - Hypopharynx

Alle drei Patienten mit einem Tumor des Hypopharynx sind nach Kompletttherapie tumorfrei und in Vollremission.

##### - Larynx

75% (3 Patienten) der Patienten mit einem Karzinom des Larynx sind nach Therapie in Vollremission. Ein weiterer Patient befindet sich in Teilremission oder minimal response.

##### - Mehretagenkarzinom

Bei den Mehretagenkarzinomen gibt es unterschiedliches Ansprechen. Jeweils ein Patient ist als Teilremission, divergentes Geschehen oder Stable disease dokumentiert. Zwei Patienten befinden sich nach Abschluss der Folgetherapie in Vollremission.

Bei dieser Kreuztabelle wird das Ansprechen den verschiedenen Tumorlokalisationen gegenübergestellt - aufgrund der geringen Fallzahl ohne signifikante Unterschiede. Man kann keine Korrelation zwischen Tumorlokalisation und Ansprechen nach Kompletttherapie feststellen.

		Tumorklassifikation: Lokalisation					Gesamt
		Mund- höhle	Oro- pharynx	Hypo- pharynx	Larynx	Mehretagen -karzinom	
Progression	Anzahl	1	0	0	0	0	1
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von	50,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%
	Tumorklassifikation: Lokalisation % der Gesamtzahl	4,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	1	0	0	1	2
	%	,0%	50,0%	,0%	,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von	,0%	11,1%	,0%	,0%	20,0%	8,7%
	Tumorklassifikation: Lokalisation % der Gesamtzahl	,0%	4,3%	,0%	,0%	4,3%	8,7%
Teilremission und minimal response	Anzahl	0	3	0	1	1	5
	%	,0%	60,0%	,0%	20,0%	20,0%	100,0%
	% innerhalb von	,0%	33,3%	,0%	25,0%	20,0%	21,7%
	Tumorklassifikation: Lokalisation % der Gesamtzahl	,0%	13,0%	,0%	4,3%	4,3%	21,7%
Vollremission	Anzahl	1	5	3	3	2	14
	%	7,1%	35,7%	21,4%	21,4%	14,3%	100,0%
	% innerhalb von	50,0%	55,6%	100,0%	75,0%	40,0%	60,9%
	Tumorklassifikation: Lokalisation % der Gesamtzahl	4,3%	21,7%	13,0%	13,0%	8,7%	60,9%
Divergentes Geschehen	Anzahl	0	0	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von	,0%	,0%	,0%	,0%	20,0%	4,3%
	Tumorklassifikation: Lokalisation % der Gesamtzahl	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Gesamt	Anzahl	2	9	3	4	5	23
	%	8,7	39,1%	13,0%	17,4%	21,7%	100,0%
	% innerhalb von Tumorklassifikation: Lokalisation	100	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	,0	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%
	%	8,7	39,1%	13,0%	17,4%	21,7%	100,0%

Tab.35: Kreuztabelle: Ansprechen nach kompletter Therapie nach Lokalisation des Primarius

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	18,672 <sup>a</sup>	16	,286
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab.36: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach kompletter Therapie nach Lokalisation des Primarius

#### 4.3.10.4 Ansprechen nach Tumorstadium

##### - UICC-Stadium II

Zwei Patienten werden mit einem Tumor des UICC-Stadiums II therapiert. Ein Patient befindet sich nach Abschluss der Gesamttherapie in Teilremission, der andere in Vollremission.

##### - UICC-Stadium III

Drei von sechs Patienten haben nach Abschluss aller Therapien eine Vollremission, zwei Patienten sind in Teilremission, ein weiterer in Progression.

##### - UICC-Stadium IV

15 Patienten haben einen Kopf-Hals-Tumor des UICC-Stadiums IV. 66,7% (10 Patienten) befinden sich nach Gesamttherapie in Vollremission. Jeweils zwei Patienten haben eine Teilremission und Stable disease. Bei einem Patienten wird ein divergentes Geschehen festgestellt.

Die folgende Kreuztabelle schlüsselt das Ansprechen nach der Gesamttherapie nach UICC-Stadium auf.

Wie schon bei der Induktionschemotherapie zeigt dich auch hier ein sehr gutes Ansprechen bei den fortgeschrittenen Tumoren. 2/3 der Patienten mit UICC IV weisen eine Vollremission auf. Sie bilden mit 71% den Großteil der Gruppe mit Vollremission.

		UICC			Gesamt
		UICC- Stadium II	UICC- Stadium III	UICC- Stadium IV A oder IV B	
Progression	Anzahl	0	1	0	1
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von UICC	,0%	16,7%	,0%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	,0%	4,3%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	0	0	2	2
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von UICC	,0%	,0%	13,3%	8,7%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	8,7%	8,7%
Teilremission und minimal response	Anzahl	1	2	2	5
	%	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%
	% innerhalb von UICC	50,0%	33,3%	13,3%	21,7%
	% der Gesamtzahl	4,3%	8,7%	8,7%	21,7%
Vollremission	Anzahl	1	3	10	14
	%	7,1%	21,4%	71,4%	100,0%
	% innerhalb von UICC	50,0%	50,0%	66,7%	60,9%
	% der Gesamtzahl	4,3%	13,0%	43,5%	60,9%
Divergentes Geschehen	Anzahl	0	0	1	1
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% innerhalb von UICC	,0%	,0%	6,7%	4,3%
	% der Gesamtzahl	,0%	,0%	4,3%	4,3%
Gesamt	Anzahl	2	6	15	23
	%	8,7%	26,1%	65,2%	100,0%
	% innerhalb von UICC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,7%	26,1%	65,2%	100,0%

Tab. 37: Kreuztabelle: Ansprechen nach kompletter Therapie nach UICC-Stadium

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,265 <sup>a</sup>	8	,618
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab. 38: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach kompletter Therapie nach UICC-Stadium

#### 4.3.10.5 Ansprechen nach Grading

##### - G2- mäßig differenziert

Bei 13 Patienten wird ein mäßig differenziertes Karzinom diagnostiziert. 76,9% (10 Patienten) sind nach Abschluss der Anschlusstherapie in Vollremission. Jeweils ein Patient hat eine Teilremission, Progression und Stable disease.

##### - G3- schlecht differenziert

Acht Patienten stellten sich mit einem schlecht differenzierten Tumor des Kopf-Hals-Bereiches vor. Nach Abschluss aller Therapien gehören jeweils drei Patienten (37,5%) in die Gruppe der Patienten mit Vollremission bzw. in die Gruppe der Teilremission. Bei jeweils einem Patienten zeigt sich eine Stable disease bzw. ein divergentes Geschehen.

##### - G4- nicht differenziert

Der Patient mit dem nicht differenzierten Plattenepithelkarzinom befindet sich nach Abschluss der kompletten Therapie in Vollremission.

Das Ansprechen nach der Gesamttherapie bezogen auf das Grading zeigt keine signifikanten Unterschiede.

		Grading			Gesamt
		G2-mäßig differenziert	G3-schlecht differenziert	G4-nicht differenziert	
Progression	Anzahl	1	0	0	1
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Grading	7,7%	,0%	,0%	4,5%
	% der Gesamtzahl	4,5%	,0%	,0%	4,5%
Stable Disease, keine Veränderung	Anzahl	1	1	0	2
	%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Grading	7,7%	12,5%	,0%	9,1%
	% der Gesamtzahl	4,5%	4,5%	,0%	9,1%
Teilremission und minimal response	Anzahl	1	3	0	4
	%	25,0%	75,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Grading	7,7%	37,5%	,0%	18,2%
	% der Gesamtzahl	4,5%	13,6%	,0%	18,2%
Vollremission	Anzahl	10	3	1	14
	%	71,4%	21,4%	7,1%	100,0%
	% innerhalb von Grading	76,9%	37,5%	100,0%	63,6%
	% der Gesamtzahl	45,5%	13,6%	4,5%	63,6%
Divergentes Geschehen	Anzahl	0	1	0	1
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% innerhalb von Grading	,0%	12,5%	,0%	4,5%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,5%	,0%	4,5%
Gesamt	Anzahl	13	8	1	22
	%	59,1%	36,4%	4,5%	100,0%
	% innerhalb von Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	59,1%	36,4%	4,5%	100,0%

Tab. 39: Kreuztabelle: Ansprechen nach der kompletten Therapie nach Grading

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,701 <sup>a</sup>	8	,569
Anzahl der gültigen Fälle	22		

Tab. 40: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach der kompletten Therapie nach Grading

#### 4.3.10.6 Ansprechen nach Zeit zwischen Induktionschemotherapie und Beginn der Anschlusstherapie

- Anschlusstherapie erfolgte innerhalb von 4 Wochen

13 Patienten erhalten ihre Anschlusstherapie innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Induktionschemotherapie. Neun Patienten (69,2%) befinden sich danach in Vollremission und zwei Patienten (15,4%) in Teilremission. Bei jeweils einem Patienten stellt man ein divergentes Geschehen bzw. ein stabiles Behandlungsergebnis fest.

- Anschlusstherapie nach 5 Wochen

10 Patienten erhalten erst ab 5 Wochen nach Ende der Induktionschemotherapie die Anschlusstherapie. Bei 50% der Patienten lässt sich anschließend eine Vollremission, bei drei Patienten (30%) eine Teilremission feststellen. Bei einem Patienten kommt es zur Progression, bei einem weiteren zu einem stabilen Behandlungsergebnis.

Es findet sich kein signifikanter Unterschied im Ansprechen nach Kompletttherapie in Bezug auf die Dauer bis zur Anschlusstherapie.

Wird die Therapie innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Induktionschemotherapie begonnen, findet sich bei 70% der Patienten eine Vollremission. Wird die Anschlusstherapie erst später begonnen, findet sich nur in 50% der Fälle eine Vollremission.

		Ansprechen					Gesamt
		Progression	Stable Disease, keine Veränderung	Teilremission und minimal response	Vollremission	Divergentes geschehen	
Anschluss- therapie erfolgte innerhalb von 4 Wochen	Anzahl	0	1	2	9	1	13
	%	,0%	7,7%	15,4%	69,2%	7,7%	100,0%
	% beim Ansprechen	,0%	50,0%	40,0%	64,3%	100,0%	56,5%
	% der Gesamtzahl	,0%	4,3%	8,7%	39,1%	4,3%	56,5%
Anschluss- therapie erfolgte nach 5 Wochen oder später	Anzahl	1	1	3	5	0	10
	%	10,0%	10,0%	30,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% beim Ansprechen	100,0%	50,0%	60,0%	35,7%	,0%	43,5%
	% der Gesamtzahl	4,3%	4,3%	13,0%	21,7%	,0%	43,5%
Gesamt	Anzahl	1	2	5	14	1	23
	%	4,3%	8,7%	21,7%	60,9%	4,3%	100,0%
	% beim Ansprechen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	4,3%	8,7%	21,7%	60,9%	4,3%	100,0%

Tab.41: Kreuztabelle: Ansprechen nach der Dauer zwischen ICT und Beginn der Anschluss-therapie

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,003 <sup>a</sup>	4	,557
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab.42: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach der Dauer zwischen ICT und Beginn der Anschluss-therapie

#### 4.3.10.7 Ansprechen nach Therapieart

##### - Radiatio

22 Patienten erhalten im Rahmen der Anschluss-therapie eine Bestrahlung. Dies erfolgt in Form einer alleinigen Radiatio, einer simultanen Radiochemotherapie oder einer Radioimmuntherapie. Unter den 14 Patienten (63,6%), denen nach der Anschluss-therapie eine Vollremission diagnostiziert wird, befindet sich auch der

Patient, der mit einer alleinigen Radiatio behandelt wird. Bei fünf Patienten (22,7%) ist eine Teilremission zu verzeichnen. Jeweils ein Patient ist nach Therapie in Progression, Stable Disease und divergentem Geschehen.

	Häufigkeit	Prozent
Progression	1	4,5
Stable Disease, keine Veränderung	1	4,5
Teilremission, minimal response	5	22,7
Vollremission	14	63,6
Divergentes Geschehen	1	4,5
Gesamt	22	100,0

Tab.43: Ansprechen der Radiotherapie

#### - Radiochemotherapie

16 Patienten erhalten eine simultane Radiochemotherapie. Von diesen Patienten befinden sich nach Therapie 10 (62,5%) in Vollremission und vier (25%) in Teilremission. Bei einem Patienten ist ein Fortschreiten des Tumors (=Progression) zu erkennen. Ein stabiles Behandlungsergebnis (=stable disease) findet sich bei einem weiteren Patienten.

	Häufigkeit	Prozent
Progression	1	6,25
Stable Disease, keine Veränderung	1	6,25
Teilremission, minimal response	4	25
Vollremission	10	62,5
Gesamt	16	100,0

Tab.44: Ansprechen der Radiochemotherapie

#### - Radioimmuntherapie

5 Patienten unterziehen sich in der Folgetherapie einer Radioimmuntherapie. 60% (3 Patienten) finden sich danach in Vollremission. Bei einem Patienten ist eine Teilremission, bei einem anderen Patienten ein divergentes Geschehen zu verzeichnen. Der Patient mit dem divergenten Geschehen unterzieht sich anschließend einer Salvage Operation.

	Häufigkeit	Prozent
Teilremission, minimal response	1	20
Vollremission	3	60
Divergentes Geschehen	1	20
Gesamt	5	100,0

Tab.45: Ansprechen der Immuntherapie

Betrachtet man die Art der Folgetherapie und das dazugehörige Ansprechen nach der Therapie, lässt sich das Folgende feststellen:

Bei der Radiochemotherapie findet sich bei über 85% ein positives Ansprechen. Dennoch findet man bei dieser Therapiemethode auch eine Progression oder gar keine Veränderung. Bei der alleinigen Immuntherapie findet sich eine Stable Disease.

Insgesamt verteilt sich das Ansprechen relativ gleich auf die einzelnen Therapiemethoden. Aufgrund der zu geringen Fallzahl können hier keine grundlegenden Aussagen getroffen werden.

Art der Anschlusstherapie							Gesamt
		Progression	Stable Disease	Teilremission oder minimal response	Vollremission	Divergentes Geschehen	
RCT	Anzahl	1	1	4	10	0	16
	% der Art der Anschlusstherapie	6,3%	6,3%	25,0%	62,5%	0,0%	100,0%
	% des Gesamtansprechens	100,0%	50,0%	80,0%	71,4%	0,0%	69,6%
alleinige Chemotherapie	Anzahl	0	1	0	0	0	1
	% der Art der Anschlusstherapie	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% des Gesamtansprechens	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,3%
alleinige Radiatio	Anzahl	0	0	0	1	0	1
	% der Art der Anschlusstherapie	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	% des Gesamtansprechens	0,0%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%	4,3%
Radioimmuntherapie	Anzahl	0	0	1	3	1	5
	% der Art der Anschlusstherapie	0,0%	0,0%	20,0%	60,0%	20,0%	100,0%
	% des Gesamtansprechens	0,0%	0,0%	20,0%	21,4%	100,0%	21,7%
Gesamt	Anzahl	1	2	5	14	1	23
	% der Art der Anschlusstherapie	4,3%	8,7%	21,7%	60,9%	4,3%	100,0%
	% des Gesamtansprechens	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	4,3%	8,7%	21,7%	60,9%	4,3%	100,0%

Tab.46: Kreuztabelle: Ansprechen der kompletten Therapie nach Art der Anschlusstherapie

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,644 <sup>a</sup>	12	,208
Anzahl der gültigen Fälle	23		

Tab.47: Chi-Quadrat-Test: Ansprechen der kompletten Therapie nach Art der Anschlusstherapie

## 4.4 Follow-up-Daten

### 4.4.1 Mittleres Follow-up in Monaten

Zum besseren Verständnis der nun folgenden Tabellen und Auswertungen wird im Folgenden gezeigt, wie lange die Patienten beobachtet wurden. Im Mittel betrug die Beobachtungszeit zwischen Stellung der Erstdiagnose bis hin zum letzten Follow-up 37,4 Monate. Das längste Follow-up betrug 64 Monate, der letzte

Patient ist vor 15 Monaten in die Studie eingeschlossen worden. Das letzte Follow-up wurde im Mai 2014 erhoben.

#### 4.4.2 Ereignis(=Rezidiv, Metastase) nach Therapie

\*Pat B.B. mit einbezogen

Ein Ereignis ist definiert als das Auftauchen einer Metastase oder eines Rezidivs nach Therapie. Von den 23 beobachteten Patienten findet sich bei 5 (21,7%) ein solches Ereignis. Von diesen 5 Ereignissen sind 2 Ereignisse Metastasen, die sich bei einem Patienten als Pleurakarzinose und bei einem anderen Patienten als ein temporooccipital liegendes Plattenepithelkarzinom darstellen. Bei 2 Patienten kommt es zu einem lokoregionären Rezidiv. Das 5. Ereignis kennzeichnet unseren Patienten, dessen Rezidiv mit der Induktionschemotherapie behandelt wurde.

Schließt man diesen Patienten aus dieser Statistik aus, da sich sein Ereignis auf den Zeitraum nach seiner operativen Therapie bezieht und daher keinen Zusammenhang zu der Induktionschemotherapie besteht, ergibt sich folgendes Bild:

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	18	81,8	81,8	81,8
ja	4	18,2	18,2	100,0
Gesamt	22	100,0	100,0	

Tab. 48: Auftreten eines Ereignisses

Von 22 Patienten tritt bei 4 (18,2%) ein Ereignis ein, zwei davon sind eine Fernmetastase und zwei ein lokoregionäres Rezidiv.

#### 4.4.3 Überleben

\*Pat. B.B. eingeschlossen

Nach Abschluss der Kompletttherapie (Induktionschemotherapie + Radiochemotherapie/ Chemotherapie/ Radiatio/ Radioimmuntherapie/ Operation) sind die Patienten an eine nachsorgende Tumorsprechstunde gebunden, bei denen sie sich regelmäßig zum Follow-up vorstellen. Mai 2014 wird das Überleben der Patienten ausgewertet. In dem untersuchten Kollektiv werden 6 Todesfälle vermeldet (26%) - vier dieser Patienten sind tumorbedingt verstorben.

Daraus ergibt sich als 95%-Konfidenzintervall ein mittleres Gesamtüberleben zwischen 44 und 60 Monaten.

Nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum können 17 Patienten betrachtet werden. Es ergibt sich eine Lebenswahrscheinlichkeit von 85%. Nach 3 Jahren sind von den 12 zu beobachteten Patienten 4 Todesfälle zu vermelden- es ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,5%.

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
23	6	17	73,9%

Tab. 49: Anzahl der Todesfälle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	16,000	lebend	.	.	0	22
2	16,000	lebend	.	.	0	21
3	16,000	lebend	.	.	0	20
4	17,000	verstorben	,950	,049	1	19
5	19,000	verstorben	.	.	2	18
6	19,000	verstorben	,850	,080	3	17
7	31,000	lebend	.	.	3	16
8	32,000	lebend	.	.	3	15
9	32,000	lebend	.	.	3	14
10	34,000	lebend	.	.	3	13
11	35,000	verstorben	,785	,097	4	12
12	35,000	lebend	.	.	4	11
13	39,000	lebend	.	.	4	10
14	41,000	verstorben	,706	,115	5	9
15	41,000	lebend	.	.	5	8
16	42,000	lebend	.	.	5	7
17	46,000	lebend	.	.	5	6
18	53,000	lebend	.	.	5	5
19	55,000	verstorben	,565	,156	6	4
20	57,000	lebend	.	.	6	3
21	59,000	lebend	.	.	6	2
22	60,000	lebend	.	.	6	1
23	64,000	lebend	.	.	6	0

Tab.50: Überlebenstabelle

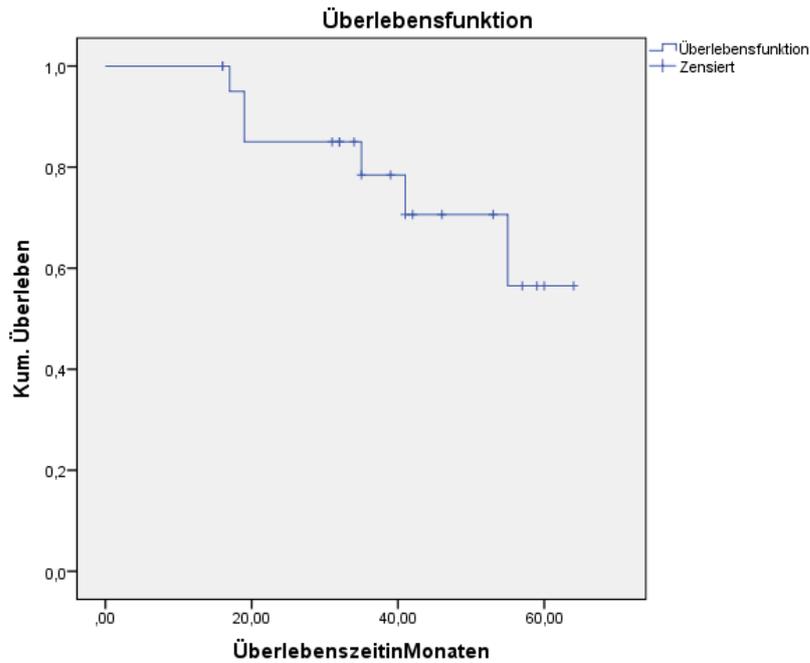


Abb.11: Überleben in Monaten

#### 4.4.4 Tumorfremie Zeit

Die tumorfremie Zeit bezeichnet die Zeit von der ersten tumorfremien Zeit bis zum letzten Follow-up oder dem Eintritt eines Ereignisses (=Metastase, Rezidiv oder Tod).

Es zeigt sich, dass von den 23 betrachteten Patienten drei (13,6%) nie tumorfremie waren. Die übrigen Patienten verzeichnen eine tumorfremie Zeit von 3 bis 57 Monaten; abhängig davon, wann sie ihre Therapie beendet haben. Bei einem Patienten wurde eine singuläre Metastase entdeckt. Diese wurde operativ entfernt. Nach diesem Eingriff befindet sich auch dieser Patient wieder in Vollremission und ist tumorfremie.

Tumorfreie Zeit in Monaten	Häufigkeit	Prozent
3,00	1	4,3
10,00	1	4,3
12,00	1	4,3
13,00	1	4,3
15,00	1	4,3
16,00	1	4,3
19,00	1	4,3
21,00	1	4,3
23,00	1	4,3
24,00	1	4,3
28,00	1	4,3
29,00	1	4,3
31,00	1	4,3
33,00	1	4,3
36,00	1	4,3
38,00	1	4,3
43,00	1	4,3
45,00	1	4,3
51,00	1	4,3
57,00	1	4,3
Gesamt	20	87,0
Fehlend System	3	13,0
Gesamt	23	100,0

Tab.51: Tumorfreie Zeit in Monaten

Von den 20 zu betrachtenden Patienten, die sich zwischenzeitlich in einem tumorfreien Stadium befanden, kam es bei 8 Patienten zu einem Ereignis. Im 95%-Konfidenzintervall tritt dieses Ereignis zwischen 29 und 48 Monaten nach der ersten tumorfreien Zeit auf.

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	3,000	ja	,950	,049	1	19
2	10,000	nein	.	.	1	18
3	12,000	ja	,897	,069	2	17
4	13,000	nein	.	.	2	16
5	15,000	ja	,841	,084	3	15
6	16,000	ja	,785	,096	4	14
7	19,000	nein	.	.	4	13
8	21,000	ja	,725	,106	5	12
9	23,000	nein	.	.	5	11
10	24,000	ja	,659	,115	6	10
11	28,000	nein	.	.	6	9
12	29,000	nein	.	.	6	8
13	31,000	ja	,576	,127	7	7
14	33,000	nein	.	.	7	6
15	36,000	nein	.	.	7	5
16	38,000	nein	.	.	7	4
17	43,000	nein	.	.	7	3
18	45,000	ja	,384	,178	8	2
19	51,000	nein	.	.	8	1
20	57,000	nein	.	.	8	0

Tab.52: Tumorfreie Zeit zur Berechnung der Überlebensfunktion

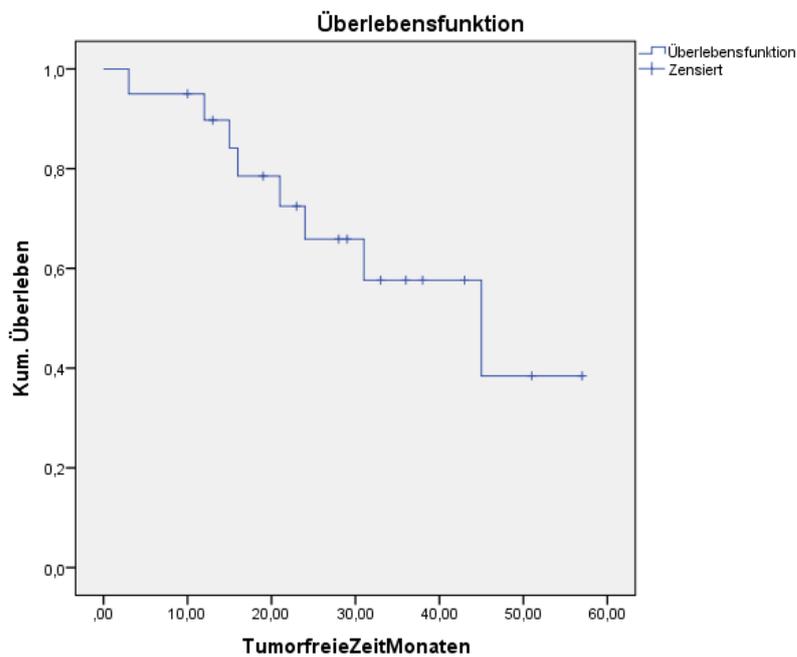


Abb. 12: Überlebensfunktion der tumorfreien Zeit in Monaten

#### 4.4.5 Rezidiv-Freies Überleben

\*Pat. B.B. eingeschlossen

Das Rezidiv-freie Überleben bezeichnet die Zeitspanne der ersten Vollremission bis zum Rezidiv bzw. dem letzten Rezidiv-freiem Follow-up.

Hierbei können nur 20 Patienten betrachtet werden, da 3 Patienten nie tumorfrei waren. Im Mittel sind die Patienten 39,4 Monate tumorfrei. Das Minimum beträgt 12 Monate, das Maximum 57 Monate.

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	10,000	nein	.	.	0	19
2	12,000	ja	,947	,051	1	18
3	13,000	nein	.	.	1	17
4	15,000	ja	,892	,072	2	16
5	16,000	ja	,836	,087	3	15
6	19,000	nein	.	.	3	14
7	21,000	ja	,776	,099	4	13
8	23,000	nein	.	.	4	12
9	24,000	ja	,712	,110	5	11
10	26,000	ja	,647	,117	6	10
11	28,000	nein	.	.	6	9
12	29,000	nein	.	.	6	8
13	31,000	ja	,566	,128	7	7
14	33,000	nein	.	.	7	6
15	36,000	nein	.	.	7	5
16	38,000	nein	.	.	7	4
17	43,000	nein	.	.	7	3
18	45,000	ja	,377	,176	8	2
19	51,000	nein	.	.	8	1
20	57,000	nein	.	.	8	0

Tab. 53: Rezidiv-freies Überleben zur Berechnung der Überlebensfunktion

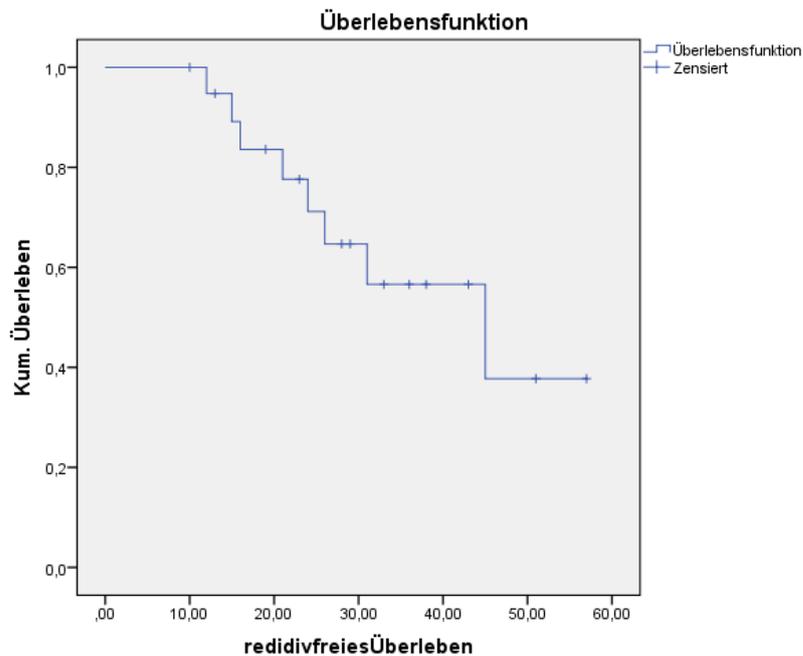


Abb.13: Überlebensfunktion zum Rezidiv-freien Überleben

**4.4.6 Progressionsfreies Überleben: (Zeit zw. Therapiebeginn und Ereignis)**  
 Bei den Patienten, die ein Ereignis hatten:

Bei 10 Patienten kommt es nach Therapiebeginn zu einem Ereignis. Als Ereignis wurde Metastase, Rezidiv oder Tod gewertet.

Hierunter fällt auch der Patient B.B. mit -1. Sein Rezidiv tritt einen Monat vor Induktionschemotherapie auf und soll hier nicht weiter in die Berechnungen eingehen. Somit findet sich bei 9 Patienten nach Beginn der Therapie ein Ereignis. Im Schnitt kommt es nach 21,2 Monaten zu einem Ereignis. Das früheste Ereignis tritt 14 Monate nach Therapiebeginn auf, das späteste nach 41 Monaten. Ereignisse, die nach dem 20.05.2014 noch auftreten, werden hierbei nicht berücksichtigt.

	Häufigkeit	Prozent
-1,00	1	4,3
14,00	1	4,3
17,00	2	8,7
18,00	1	4,3
22,00	1	4,3
25,00	1	4,3
28,00	1	4,3
31,00	1	4,3
41,00	1	4,3
Gesamt	10	43,5
Fehlend	13	56,5
Gesamt	23	100,0

Tab.54: Zeit zwischen Therapiebeginn und Ereignis in Monaten

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	14,000	ja	,955	,044	1	21
2	16,000	nein	.	.	1	20
3	16,000	nein	.	.	1	19
4	17,000	ja	.	.	2	18
5	17,000	ja	,854	,078	3	17
6	18,000	ja	,804	,088	4	16
7	22,000	ja	,754	,096	5	15
8	25,000	ja	,703	,102	6	14
9	28,000	ja	,653	,106	7	13
10	31,000	ja	,603	,109	8	12
11	31,000	nein	.	.	8	11
12	32,000	nein	.	.	8	10
13	34,000	nein	.	.	8	9
14	39,000	nein	.	.	8	8
15	41,000	ja	,528	,119	9	7
16	41,000	nein	.	.	9	6
17	42,000	nein	.	.	9	5
18	46,000	nein	.	.	9	4
19	53,000	nein	.	.	9	3
20	55,000	nein	.	.	9	2
21	59,000	nein	.	.	9	1
22	60,000	nein	.	.	9	0

Tab. 55: Progressionsfreies Überleben zur Berechnung der Überlebensfunktion

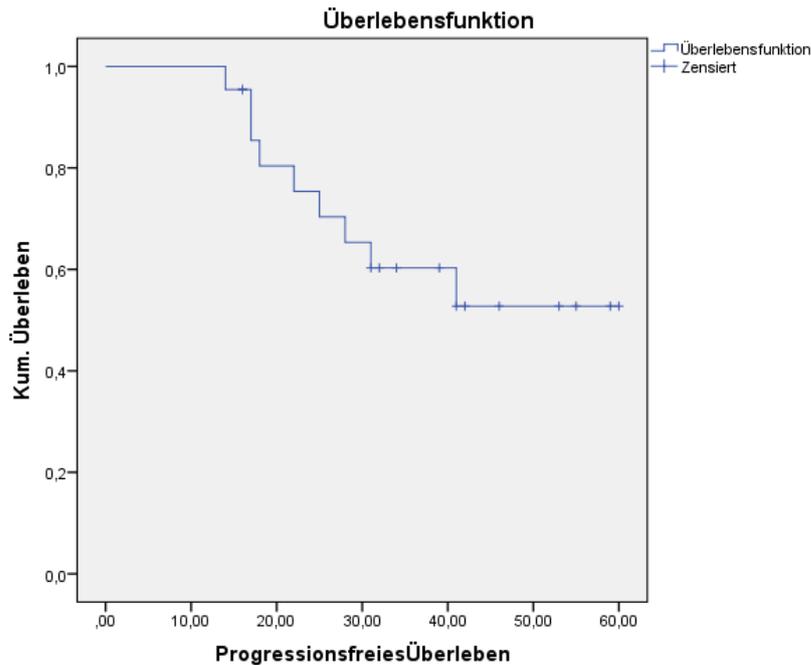


Abb. 14: Überlebensfunktion zum progressionsfreien Überleben

#### 4.5 Patient B.B.

Unter den 23 Patienten ist ein Patient, dessen primäre Therapie seines Larynxkarzinoms nicht aus der Induktionschemotherapie besteht sondern aus einer durchgeführten operativen Maßnahme.

Bei dem männlichen, 1951 geborenen Patienten ist im September 2008 ein glottisches Larynxkarzinom mit TNM-Stadium T1 N0 M0 diagnostiziert worden. Dieses ist laserchirurgisch entfernt worden. Nach 15 Monaten Rezidivfreiheit ist im November 2009 ein mittelgradig differenziertes Larynx CA-Rezidiv mit Infiltration des Krikoids (T3 N0 M0) entdeckt worden. Dieser Tumor ist mit der Induktionschemotherapie nach folgendem TPF-Protokoll therapiert worden:

Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> d1,

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> d1,

5FU 750mg/m<sup>2</sup> d1-5 jeweils über 24

Insgesamt wurden 3 Zyklen jeweils zeitgerecht verabreicht.

Die Therapie konnte zügig nach Diagnosedatum am 07.01.2010 begonnen werden und wurde ohne Abweichungen vom Therapieprotokoll zu Ende geführt. Unter der Therapie kam es zu moderaten Nebenwirkungen: Mukositis °1, Nausea °1, Abgeschlagenheit.

Nach anschließendem Re-Staging zeigte sich eine komplette Remission.

Innerhalb der nächsten 6 Wochen konnte mit der Anschlusstherapie in Form einer Radiochemotherapie begonnen werden.

- Cisplatin-Gabe 100 mg/m<sup>2</sup> d1,22,43;
- Radiatio der Halsgefäßscheiden, Lymphabflusswege und Aufsättigung der Tumorregion mit 5x 2Gy bis kumulativ 70 Gy

Der dritte Zyklus der Chemotherapie wurde wegen eingeschränkter Nierenfunktion auf 5 Tage á 20mg gesplittet. Ansonsten gab es keine zeitlichen oder therapeutischen Abweichungen vom vorgesehenen Therapieprotokoll.

Als Toxizitäten der Radiochemotherapie wurden angegeben: Nausea °1, Radiodermatitis °2, Mukositis °1 mit Soorbefall, Papeln und Pusteln zentrofazial.

Auch nach der Anschlusstherapie wurde eine komplette Remission dokumentiert.

Der Patient befindet sich seit seinem letzten Follow-up am 07/2011 in Vollremission. Somit gilt der Patient seit 20 Monaten als rezidivfrei und hat ein Overall-Survival von 34 Monaten seit Diagnose des Primarius, bzw. 20 Monate seit Diagnose des Rezidivs.

In diesem Beispiel zeigt sich also auch ein Erfolg der Induktionschemotherapie nach TPF-Protokoll bei der Behandlung eines Rezidivs des Kopf-Hals-Bereiches.

## 5 Diskussion

In der Diskussion sollen die erhobenen Daten mit Ergebnissen randomisierter Studien verglichen werden.

### 5.1 Patientenkollektiv

Am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf wurden in den Jahren von 2008 bis 2012 23 Patienten einer Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema zur Behandlung von malignen Kopf-Hals-Tumoren zugeführt. Bei 22 Patienten stellte dies die Erstbehandlung des Primarius dar.

Mit nur 23 Patienten ist das Patientenkollektiv relativ klein. Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass die Induktionschemotherapie im Kopf-Hals Tumorzentrum außerhalb von klinischen Studien nur bei individuellen Therapieentscheidungen nach ausführlichem Aufklärungsgespräch mit dem Patienten durchgeführt wird.

In der Literatur wird ein mittleres Erkrankungsalter von 59 Jahren angegeben; es sind mehr Männer als Frauen betroffen. Dies trifft auch in dem untersuchten Kollektiv zu; durchschnittlich sind die Patienten unserer Kohorte jedoch etwas früher an einem Tumor des Kopf-Hals-Bereiches erkrankt (Durchschnittsalter: 55 Jahre). 1/3 der Patienten haben ein Karzinom im Frühstadium. In unserem Kollektiv sind 15 Fällen (2/3) Patienten in UICC-Stadium 4 eingestuft. Dies ist dadurch begründet, dass vor allem bei Patienten mit lokalregionär fortgeschrittenen Tumoren ein potentieller Vorteil der Induktionschemotherapie postuliert wird, und diese Therapieoption daher individuell mit dem Patienten besprochen wurde.

In der Literatur werden als häufigste Lokalisationen die Mundhöhle, der Larynx, Hypo- und Oropharynx (v.a. Tonsille) angegeben. Der Oropharynx ist in unserem Kollektiv ebenfalls am häufigsten betroffen (40%).

Trotz des sehr kleinen Patientenkollektives spiegeln sich doch die Erfahrungswerte größerer Studien im Bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisationen und TNM-Stadien wider.

## **5.2 Induktionschemotherapie**

Die Ergebnisse meiner Arbeit sind im vorherigen Abschnitt dargestellt worden. Es sollen an dieser Stelle nun zunächst die Ergebnisse randomisierter Studien dargestellt werden und anschließend mit den Ergebnissen meiner Studie verglichen werden.

Als Standardbehandlung bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren gilt die Kombination aus Chemotherapie, Bestrahlung und Chirurgie. Der heutige Goldstandard bei nicht resektablen Tumoren liegt in der primären Radiochemotherapie (RCT). Diese Art der Therapie hat ein besseres Outcome als die alleinige Bestrahlung und zeigt einen absoluten Überlebensvorteil von 8% nach 2 und 5 Jahren (Specenier, Vermorken, 2007, Pignon JP 2009). Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie vor einer Radiochemotherapie untersuchen. Im Folgenden möchte ich exemplarisch einige Studien aufführen, die die Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie zeigen.

### **5.2.1 Wirksamkeit der Induktionschemotherapie**

Bei 237 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wurde in der Studie von Zorat et al. (2004) die Wirksamkeit der Induktionschemotherapie nach PF-Regime untersucht. In Arm A bekamen die Patienten 4 Zyklen der Induktionschemotherapie mit anschließender Operation oder Bestrahlung. Die Patienten aus Arm B erhielten nur die Anschluss therapie. Das Gesamtüberleben betrug 23% und 19% nach 5 und 10 Jahren bei den Patienten mit Induktionschemotherapie und 16% und 9% bei den Patienten aus Arm B.

In der EORTC-Studie 25954 (Lefebvre et al., 2009) wurden Patienten mit einem Larynxkarzinom entweder einer sofortigen Operation mit anschließender Bestrahlung oder einer Induktionschemotherapie nach PF-Schema mit anschließender Radiatio oder eventueller Operation und Radiatio bei Nichtansprechen behandelt. Der Organerhalt mit der Induktionschemotherapie erscheint möglich und es stellte sich heraus, dass in der Induktionschemotherapie-Gruppe weniger Fernmetastasen auftraten (25% vs. 36%) und das mittlere Überleben länger war (44 Monate vs. 25 Monate).

Hitt et al. (2002) untersuchten in einer Studie die Effektivität und Toxizität der Induktionschemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin und 5-FU. Es wurden 3 Zyklen in 3-wöchigem Abstand in den Dosierungen Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 500-750mg/m<sup>2</sup> gegeben. Da bei den ersten 14 Patienten enorme Nebenwirkungen auftraten, wurde die 5-FU-Dosis von 750mg/m<sup>2</sup> auf 500mg/m<sup>2</sup> reduziert. Das Gesamtansprechen lag bei 88%, 59% der Patienten hatte eine Vollremission und 29% eine Teilremission. Bei einem mittleren Follow-up von 51 Monaten wurde die 5-Jahres-Überlebensrate auf 44% und die Progressions-freie-Zeit auf 56% geschätzt.

In der Studie von Paccagnella et al. von 2010 wurde die alleinige RCT (Arm A) (Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> Tag 1-4, 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> Infusion über 4 Tage und Bestrahlung) mit einer ICT (3 Zyklen TPF: Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 5-FU800 mg/m<sup>2</sup> über 4 Tage) gefolgt von einer RCT (Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> Tag 1-4, 5-FU 800mg/m<sup>2</sup> Infusion über 4 Tage und Bestrahlung) (Arm B) verglichen. Hierbei wurden 101 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in 18 italienischen Zentren in die zwei Behandlungsarme randomisiert. Eine Vollremission (6-8 Wochen nach Abschluss der jeweiligen Therapie) wurde bei 21,2% der Patienten aus Arm A (PR: 61,7%) und bei 50% der Patienten aus Arm B (PR: 28,2%) dokumentiert. Das Gesamtüberleben betrug 33,3 Monate in der RCT-Gruppe sowie 39,6 Monate im Kollektiv der Patienten, die eine ICT und RCT erhielten. Das mittlere Progressions-freie Überleben betrug 19,7 Monaten in Arm A und 30,4 Monaten in Arm B. 5 Patienten (9,8%) aus Arm A starben während oder innerhalb der nächsten 30 Tage nach Abschluss der Therapie- 2 davon therapiebedingt. In Arm B waren keine Todesfälle in diesem Zeitraum zu verzeichnen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Nebenwirkungen im Vergleich der beiden Gruppen. Es zeigt sich insgesamt ein besseres Behandlungsergebnis bei den Patienten, die vor der Radiochemotherapie eine Induktionschemotherapie erhielten.

Diese 4 Studien zeigen exemplarisch, dass eine Induktionschemotherapie sowohl bei der Behandlung von fortgeschrittenen, resektablen Kopf-Hals-Tumoren als auch bei Organerhalt wirkungsvoll sein kann. Ma et al. (2012) zeigt zudem mit seiner Studie, dass die Induktionschemotherapie die Kontrolle bei Fernmetastasen

verbessert. Das Ergebnis der Studie von Wolf et al. zeigte bereits 1991 die besondere Rolle der ICT bei Organerhalt. Mittels ICT konnte eine höhere Rate an Organerhalt erreicht werden.

Die Patienten wurden in unserer Studie mit einer Induktionschemotherapie nach dem TPF-Regime behandelt. Vor der Implementierung von Taxanen erhielten die Patienten meistens eine Induktionschemotherapie mit einem Platin und 5-Fluoruracil (PF). Ursprünglich bestand das PF-Regime aus 2 Zyklen PF, wobei 5-FU über einen Zeitraum von 4 Tagen gegeben wurde. Kish et al. (1982) zeigten in ihrer Studie eine zusätzliche Wirkung, wenn ein dritter Zyklus hinzugefügt wird und die 5-FU-Infusion über 5 Tage gegeben wird. Es zeigte sich ein Gesamtansprechen von 93% (ursprünglich 88%) und in 54% (ursprünglich 19%) eine Vollremission.

#### 5.2.2 **TPF vs. PF**

Zahlreiche Studien zeigten eine Überlegenheit der Induktionschemotherapie mit dem TPF- gegenüber dem PF-Protokoll.

Die EORTC- 24971 Studie (2007) untersuchte 358 Patienten. Arm A beinhaltete die Induktionschemotherapie nach PF-Schema (Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-5), Arm B erhielt zusätzlich ein Taxan (TPF-Regime; Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 750mg/m<sup>2</sup> d1-5). Nach der Induktionschemotherapie wurden alle Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder keiner Veränderung zum Vorbefund aus der Studie ausgeschlossen. Nach einem mittleren Follow-up von 32 Monaten zeigte sich ein signifikant besseres Progressions-freies Überleben in der TPF- Gruppe (11 vs. 8,2 Monate). Nach einem weiteren mittleren Follow-up nach 51 Monaten zeigte sich in der PF-Gruppe ein mittleres Gesamtüberleben von 14,2 Monaten und in Arm B von 18,6 Monaten. Das 3-Jahres-Überleben beträgt in der TPF-Gruppe 36,5%, in der PF-Gruppe nur 23,9%.

Zudem zeigte sich eine Reduktion des Todesrisikos von 27% und insgesamt weniger Tode durch toxische Effekte der Therapie (2,3% vs. 5,5%) bei dem Behandlungsarm mit der TPF-ICT. Allerdings gab es in der TPF-Gruppe mehr Grad 3 und 4 Neutropenie und Leukozytopenie. Insgesamt konnten 75,5% der

TPF-Gruppe und 65,5% der PF-Gruppe die ICT abschließen. Dosisänderungen gab es bei 5% der mit TPF und bei 9% der PF behandelten Patienten.

Hitt et al. (2006) vergleicht in einer seiner Studien die Induktionschemotherapie nach PF-Regime (Arm A) mit der Kombination aus Cisplatin, Paclitaxel und 5-FU (Arm B). Hierbei sollte die Effizienz der Behandlungsmethode gezeigt werden. Die 382 Patienten bekamen die Zyklen in 3-wöchigem Abstand. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in dem Ansprechen: bei 14% in Arm A und 33% in Arm B konnte eine Vollremission erreicht werden.

Eine weitere Studie von Hitt et al. (2009) stellt Daten zur Effizienz des TPF-Schemas dar. 439 Patienten werden auf 3 Arme verteilt: Arm A (ICT mit Platin 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> und anschließende RCT), Arm B (anstelle der ICT nach PF-Schema kommt hier das TPF-Regime zum Einsatz mit Taxan 75mg/m<sup>2</sup>, Platin 75mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 750mg/m<sup>2</sup> und anschließender RCT), Arm C (RCT mit Platin 100mg/m<sup>2</sup>). Bestrahlt wurde mit 70Gy. Als primärer Endpunkt wurde das Therapieversagen definiert. Nach Abschluss der Therapie ergab sich zwischen den beiden Gruppen mit ICT (TPF vs. PF) keine signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich, dass eine ICT gefolgt von einer RCT einer alleinigen RCT in Sachen Ansprechraten sowie im Bezug auf das Therapieversagen überlegen ist.

Die Gruppe von Posner et al. (2007) führte eine Phase-III-Studie (TAX 324) zur Behandlung von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs durch. Die Patienten in Arm A (255 Personen) erhielten eine Induktionschemotherapie nach TPF-Schema (Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-4) mit 3 Zyklen; in Arm B (246 Personen) bekamen die Patienten eine Induktionschemotherapie mit PF (Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-5; 3 Zyklen). Beide Arme erhielten nach Abschluss der Induktionschemotherapie eine Radiochemotherapie über 7 Wochen mit einer sich eventuell anschließenden Neck Dissection. Es zeigte sich ein signifikant längeres Überleben in der TPF-Gruppe. Nach 3 Jahren betrug das Gesamtüberleben 62% in der TPF- und 48% in der PF-Gruppe. Die mittlere Überlebenszeit war 71 Monate in der TPF-Gruppe vs. 30 Monate in der PF-Gruppe. Es zeigte sich weiterhin eine bessere lokoregionäre Kontrolle in Arm A, jedoch keinen

signifikanten Unterschied in der Fernmetastasierungsrate (TPF: 5%, PF: 9%). Auch diese Studie zeigte einen Vorteil der TPF-ICT mit anschließender Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen PF-ICT in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs.

In der Arbeitsgruppe um Pointreau et al. (2009) bekamen Patienten mit Larynx- oder Hypopharynxkarzinom im Rahmen einer Organerhalt-Therapie 3 Zyklen einer TPF oder PF-Induktionschemotherapie. Daran angeschlossen erfolgte eine Radiotherapie oder RCT. Patienten, die auf die ICT nicht ansprachen, erhielten eine Laryngektomie gefolgt von alleiniger Radiotherapie oder RCT. Der primäre Endpunkt war der 3-Jahres-Larynx-Erhalt, die sekundären Endpunkte Toxizität und Gesamtüberleben. Ziel war zudem zu zeigen, ob die Zugabe eines Taxans die Rate an Organerhalt erhöhen kann. 110 Patienten erhielten die Induktionschemotherapie nach TPF-Protokoll. Im zweiten Arm erhielten 103 Patienten das PF-Schema. Das Ansprechen betrug 80% in der TPF-Gruppe und 59,2% in der PF-Gruppe. Bei einem mittleren Follow-up von 36 Monaten betrug der 3-Jahres-Larynxerhalt 70,3% in Arm A vs. 57,5% in Arm B. Patienten in der TPF-Gruppe hatten häufiger Neutropenie 4° und Alopezie 2°, währenddessen waren bei der PF-Gruppe mehr Stomatitis 3° und 4°, Thrombozytopenie sowie Kreatininerhöhungen 4° zu beobachten.

Insgesamt zeigt sich in Zusammenschau mehrerer Studien, dass eine ICT nach TPF-Schema ein verbessertes Ansprechen, einen höheren Organerhalt sowie eine Reduktion der Mortalität und eine Verbesserung der Progressions-freien Zeit im Vergleich zum PF-Regime aufweist. Bei der Publikation von Blanchard handelt es sich um eine Metaanalyse, die die Ergebnisse dieser 5 repräsentativen Studien zusammenfasst. Auch hier wird gezeigt, dass die Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema der des alleinigen PF-Schemas sowohl im Gesamtüberleben als auch im Progressions-freien Überleben überlegen ist.

Das Behandlungsregime unseres Kollektivs bestand aus einer Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema und der daran angeschlossenen Radiochemotherapie. Wir orientierten uns somit an den Ergebnissen großer randomisierter Studien und dem Vorteil einer TPF- gegenüber einer PF-ICT.

### 5.2.3 **Cetuximab**

Einige Patienten aus unserer Studie (n=5) erhielten während der Bestrahlung Cetuximab. Nach Abschluss der Gesamttherapie zeigte sich bei denen folgendes Ansprechen: Bei 3 Patienten ist eine Vollremission, bei einem Patienten eine Teilremission und bei einem Patienten ein divergentes Geschehen dokumentiert.

Die Arbeitsgruppe um Kao et al. (2009) untersuchte eine Radiochemotherapie mit Cetuximab, 5-FU und Hydroxyurea bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Als Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die lokoregionäre Kontrollrate, das krankheitsfreie Überleben und die Verträglichkeit/ Toxizität definiert. Die eingeschlossenen Patienten mit UICC-Tumorstadien III und IV konnten im Vorwege bereits eine ICT oder organerhaltende chirurgische Therapie erhalten haben. Der Tumor wurde mit 72Gy bestrahlt, in der 1., 3., 5. und 7. Woche erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Cetuximab 250mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> und Hydroxyurea 500mg. Nach einem mittleren Follow-up von 15 Monaten zeigte sich nach einem Jahr ein Gesamtüberleben von 92%, ein krankheitsfreies Überleben von 82% sowie eine lokoregionäre Kontrolle von 91%. In 95% der Fälle trat als Nebenwirkung eine Neutropenie auf.

Im Rahmen der TREMLIN-Studie untersuchten Lefebvre et al. (JCO 2013) Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen der Stadien III und IV, die kurativ durch eine Laryngektomie behandelbar wären. Diese Patienten erhielten eine sequentielle Therapie, um einen Organerhalt zu erreichen. Als primärer Endpunkt gilt der Kehlkopferhalt; Therapietoleranz und Funktionsqualität gelten als sekundäre Endpunkte.

Zu Beginn der Therapie steht eine ICT nach TPF-Protokoll (Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>; 3 Zyklen, in 3-wöchigem Abstand). Wird ein Ansprechen von weniger als 50% erreicht, erfolgt die Salvage Operation (15% der Fälle). Ein Ansprechen über 50% (115 Patienten) führt zu einer Randomisierung in eine der zwei folgenden Gruppen: in Arm A erhalten die Patienten eine RCT mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 22, 43 sowie einer Radiatio bis zu 70 Gy über 7 Wochen. In Arm B erhalten die Patienten ebenfalls eine RCT, allerdings mit Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> vor der Bestrahlung und 250mg/m<sup>2</sup> wöchentlich.

3 Monate nach Therapieende gibt es zwischen den Armen keinen Unterschied bezüglich des Organerhalts, allerdings eine bessere Verträglichkeit im Arm B. Nur 26% der Patienten in Arm B beschreiben Cetuximab-bedingte Komplikationen, in Arm A leiden 50% der Patienten unter Cisplatin-assoziierten Toxizitäten. Insgesamt kann das Protokoll von 71% der Patienten in Arm B und von 45% der Patienten in Arm A protokollgerecht beenden.

Beide Studien zeigen, dass der Einsatz von EGFR-Antikörpern im Rahmen der Bestrahlung bei der Behandlung von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich durchführbar ist.

#### 5.2.4 **ICT im Vergleich zur primären Radiochemotherapie**

In dem von Pignon et al. 2009 veröffentlichten Update wurden insgesamt 93 randomisierte Studien mit 17346 Patienten in Bezug auf Chemotherapien in Kopf-Hals-Tumoren verglichen. Als neue Endpunkte wurden die Effekte der unterschiedlichen Chemotherapien, das lokale Therapieversagen und das Fernmetastasierungsrisiko hinzugefügt.

Ein Aspekt der Studie vergleicht die Induktionschemotherapie (Cisplatin, 5-FU) gefolgt von einer Bestrahlung mit einer Radiochemotherapie. Hierzu wurden 6 randomisierte Studien untersucht. Die Radiochemotherapie zeigte signifikant bessere Ergebnisse: So betrug der Vorteil beim Gesamtüberleben nach 5 Jahren gegenüber der ICT 3,5%. Insgesamt war die RCT der ICT mit anschließender Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben, das Rezidiv-freie Überleben sowie lokoregionäres Therapieversagen signifikant überlegen. Lediglich bei der Kontrolle der Fernmetastasen erzielt die ICT bessere Ergebnisse.

Pignon et al. stellten weiterhin fest, dass die positiven Effekte der Radiochemotherapie abnehmen, je älter die Patienten sind. Bei den über 70-jährigen Patienten verschwindet der Therapievorteil fast ganz.

Des Weiteren zeigte die Metaanalyse, dass platinbasierte Chemotherapien effizienter sind als nicht platinbasierte.

Die ICT mit dem PF-Schema in den analysierten Studien war zwar wirkungsvoll, aber dennoch der konkomitanten Radiochemotherapie unterlegen. Als Standard für die ICT gilt seit den TAX 323 und 324 Studien das TPF-Schema. Im Folgenden werden daher Daten randomisierter Studien vorgestellt, die die Wirksamkeit einer

TPF ICT plus RCT bewerten bzw. mit den Therapieerfolgen einer alleinigen Radiochemotherapie vergleichen.

In der vorbeschriebenen Phase II Studie von Paccagnella et al. (2010) wurden die Patienten entweder mit einer Induktionschemotherapie nach TPF-Schema mit anschließender Radiochemotherapie oder einer alleinigen Radiochemotherapie behandelt.

Dazu wurden 101 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in zwei Arme randomisiert: Arm A wurde einer konkomitanten Radiochemotherapie (Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 800mg/m<sup>2</sup>; 66-70 Gy) zugeführt, Arm B bekam zusätzlich vor der RCT eine ICT nach TPF-Protokoll mit Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, Ciplatin 80mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 800mg/m<sup>2</sup>.

Nach einem Beobachtungszeitraum von 8 Monaten zeigte sich bei 57,1% der ICT+RCT-Patienten eine komplette Remission, in der RCT-Gruppe lag diese bei 40%. Nach 12 Monaten lag das Gesamtüberleben bei 86% bei Patienten in Arm B vs. 77,6% in Arm A.

Als nachfolgende Phase III Studie zeigten Ghi et al. auf dem ASCO 2014 die Ergebnisse von insgesamt 421 Patienten. Es handelte sich hierbei im Vergleich zu der Phase II Studie um ein 2x2 faktorielles Studiendesign.

Die Radiochemotherapie konnte in beiden Gruppen konventionell (70 Gy, Cisplatin 20mg d1-4, 5 FU 800mg d1-4 in Woche 1 und 6) oder mit der Zugabe von Cetuximab erfolgen (70 Gy, 400mg/m<sup>2</sup> d 1 w1 und 250mg/m<sup>2</sup> d1 über 7 Wochen).

Nach Abschluss der kompletten Therapie zeigte sich in der Gruppe mit ICT und RCT in 43,5% der Fälle eine komplette Remission, in 39% der Fälle eine partielle Remission und in 12,5% ein Progress der Tumorerkrankung. Demgegenüber ergab sich ein Ansprechen von 28% Vollremission, 55% partielle Remission sowie 12,5% Progression in der alleinigen RCT-Gruppe.

Das Gesamtüberleben war 53,7 Monate in der ICT+RCT-Gruppe und 30,3 Monate in dem Kollektiv, das eine alleinige Radiochemotherapie erhielt. Das Progressionsfreie Überleben wurde mit 29,7 Monaten in der ICT+RCT-Gruppe vs. 18,5 Monaten in der RCT-Gruppe angegeben.

In beiden Gruppen traten als häufigste Nebenwirkungen Dermatitis und Stomatitis auf.

Die PARADIGM-Studie (Haddad et al., 2013) ist eine multizentrische Phase III Studie, die eine Induktionschemotherapie nach TPF-Regime und anschließender RCT mit einer Radiochemotherapie bei der Behandlung von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen miteinander vergleicht. Ursprünglich waren 330 Patienten geplant. Aufgrund von mangelnder Rekrutierung konnten jedoch nur 145 Patienten eingeschlossen werden. Diese wurden auf die zwei Arme verteilt (Arm A:70, Arm B: 75). Die Patienten aus Arm A erhielten 3 Zyklen einer ICT (Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> d1, Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> d1, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-4; alle 3 Wochen) sowie eine anschließende RCT mit einer wöchentlichen Gabe von Docetaxel oder Carboplatin in Abhängigkeit von dem Ansprechen. Arm B beinhaltete eine RCT mit zweimaliger Cisplatin-Gabe (100mg/m<sup>2</sup>).

Abschließend konnte keine Überlegenheit einer dieser Behandlungsmethoden gegenüber der anderen Methode gezeigt werden. Nach einem mittleren Follow-up von 49 Monaten wurden 41 Todesfälle dokumentiert: 20 in der Gruppe, die eine ICT und RCT als Therapie erhalten haben, und 21 Patienten, die einer RCT zugeführt wurden. 31 Todesfälle waren nachweislich tumorbedingt. Das 3-Jahres-Überleben ergab einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von 73% in der ICT+RCT-Gruppe gegenüber 78% im RCT-Kollektiv.

16 Patienten zeigten unter der Therapie mit ICT und RCT eine febrile Neutropenie; in der RCT-Gruppe war diese Nebenwirkung nur bei einem Patienten dokumentiert.

Die DeCIDE-Studie (Cohen et al., 2014) ist eine Phase III-Studie, die eine Induktionschemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU gegenüber einer alleinigen Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs mit hohem Risiko einer Fernmetastasierung vergleicht (n=285). Ziel dieser Studie ist ebenfalls die Klärung der Frage, ob eine ICT plus eine RCT der alleinigen Radiochemotherapie überlegen ist. In Arm A erhielten die Patienten eine Radiochemotherapie mit Docetaxel 25mg/m<sup>2</sup> über 5 Tage, 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> und Hydroxyurea 500mg sowie eine Bestrahlung. Arm B erhält eine ICT mit 2 Zyklen Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 750mg/m<sup>2</sup> mit anschließender RCT mit o.g. Protokoll. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte werden das Rezidiv-freie Überleben und das Krankheits-freie Überleben definiert. Die ursprünglich geplante Randomisierung von 400

Patienten konnte hier ebenfalls nicht erreicht werden. Insgesamt wurden 285 Patienten eingeschlossen. Von 142 Patienten, die in Arm B randomisiert wurden, konnten 91% beide Zyklen der ICT und 87% die anschließende RCT absolvieren. Als Nebenwirkungen traten unter der ICT vor allem Neutropenie (9%) und Mukositis (8%) und während der RCT (in beiden Armen) Mukositis (45%), Dermatitis (19%) und Leukopenie (17%) auf.

Bei einem minimalen Follow-up von 30 Monaten zeigte sich im Ergebnis kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben in den beiden Gruppen (ICT+RCT 79% vs. RCT 74%). Ebenso waren keine signifikanten Unterschiede im Rezidivfreien Überleben oder in der Rate der Fernmetastasen zu erkennen.

Im Gegensatz zu den Studien von Paccagnella und Ghi konnten die letzten beiden Studien keine Überlegenheit der ICT+RCT gegenüber einer alleinigen RCT zeigen. Allerdings sind die angewendeten Therapieprotokolle in allen 3 Studien sehr unterschiedlich, so dass hierbei keine allgemeingültige Aussage getroffen werden kann. Die PARADIGM und die DeCIDE Studie waren zudem statistisch nicht aussagekräftig, da beide Studien unterpowert waren.

In Zusammenschau mehrere Studien wird dennoch die gute Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie bestätigt.

### 5.2.5 **Ansprechen nach Induktionschemotherapie**

In der folgenden Tabelle ist aus randomisierten Studien das Ansprechen nach der Induktionschemotherapie aufgelistet:

Studie	Ansprechen nach Induktionschemotherapie
<b>Benasso</b>	VR: 10% PR: 83,3% SD: 6,7%
<b>GroupTDoVALCS</b>	VR: 31% PR: 54%
<b>Hitt, Paz-Ares</b>	VR: 59% PR: 29%
<b>Kish</b>	VR: 54% PR: 39%
<b>Knecht</b>	VR: 55% PR: 29%
<b>Haddad</b>	VR+ PR: 89%
<b>Mostafa</b>	VR+ PR: 80%

<b>Oh</b>	VR: 54,2%
<b>Hitt, Lopez-Pouza</b>	VR: 33%

Tab. 56: Studien und deren Ansprechraten nach ICT

In dem von uns untersuchtem Kollektiv kam es nach Abschluss der ICT zu folgendem Ansprechen: Bei 8 Patienten (34,8%) war eine Vollremission, bei 13 Patienten (56,5%) eine Teilremission (VR+PR: 91,3%), bei einem Patienten (4,3%) ein stabiles Behandlungsergebnis und bei einem Patienten (4,3%) eine Progression dokumentiert.

In den zitierten Studien gibt es bei dem Vollremission-Ansprechen eine Bandbreite von 10% (Benasso et al., 2000) bis 59% (Hitt, Paz-Ares et al., 2002). Ein positives Ansprechen, sprich eine Voll- oder Teilremission, wird allerdings in jeder Studie bei über 80% der Fälle erreicht. Die Patienten unserer Studie zeigen trotz des kleinen Kollektives vom Ansprechen her ein Bild, das in etwa mit großen, randomisierten Studien vergleichbar ist.

#### 5.2.6 **Toxizitäten unter der Induktionschemotherapie**

Von den 21 betrachteten Patienten hatten 18 (78,3%) Nebenwirkungen. Unter der Induktionschemotherapie kam es am häufigsten zu Kreislaufbeschwerden und zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Eine große Rolle nehmen auch Infektionen und Mukosiden bzw. Ösophagiden ein. Es handelt sich allerdings überwiegend um Reaktionen der Grade 1 und 2.

Bei Adelstein et al. (2010) kommt es unter der ICT-Behandlung bei 63 Patienten (85%) zu mindestens einer Grad 3 oder 4 Toxizität; 2 Patienten verstarben während der ICT.

Posner et al. (2007) weisen der TPF-ICT eine erhöhte Rate an Neutropenie Grad 3 und 4 (84%) zu. Diese Beobachtung konnte in unserem Kollektiv nicht gemacht werden. Eine weitere Studie um Posner zeigte, dass 99% der Patienten mindestens eine behandlungswürdige unerwünschte Nebenwirkung unter der TPF- oder PF-ICT hatten. Als Nebenwirkungen traten in der TPF-Gruppe Neutropenie auf (bei 83% der TPF-Patienten und bei 56% der PF-Patienten), im PF-Kollektiv kam es zu Blutbildveränderungen (11% vs. 4%) - häufig

Thrombozytenmangel -, weshalb oft erst verspätet mit der Anschlusschemotherapie begonnen werden konnte.

Bei der Studie um Pointreau et al. (2009) hatten die Patienten in der TPF-Gruppe häufiger Neutropenie 4° und Alopezie 2°, währenddessen waren bei der PF-Gruppe mehr Stomatitis 3° und 4°, Thrombozytopenie sowie Kreatininerhöhungen 4° zu beobachten.

Es zeigt sich, dass in der Literatur ähnliche unerwünschte Nebenwirkungen während der Induktionschemotherapie auftraten. In unserer Studie gibt es allerdings weniger häufig Grad 3 und 4 Nebenwirkungen. In anderen Studien kommt es unter der ICT sehr häufig zu Neutropenien und anderen Blutbildveränderungen. Hinzu kommen noch Nierenschäden und Mukositiden. Letzteres ist auch in unserem Patientenkollektiv anzutreffen - häufiger kommen allerdings Kreislauf- und Allgemeinzustandsverschlechterungen vor. Todesfälle unter der laufenden Induktionschemotherapie traten in unserem Kollektiv nicht auf. Dies kann auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die Auswahl der Patienten, die eine ICT als individuelle Therapie in unserem Kollektiv erhalten haben, sehr spezifisch und selektioniert war.

## **5.3 Anschlusstherapie**

### **5.3.1 Ansprechen nach Abschluss der Kompletttherapie**

Insgesamt war in unserem Patientenkollektiv nach Abschluss der Gesamttherapie ein sehr gutes Ansprechen zu verzeichnen: Vollremission bei 14 Patienten (60,9%), Teilremission bei 5 Patienten (21,7%), stabiles Behandlungsergebnis bei 2 Patienten (8,7%), Progression bei 1 Patienten (4,3%) und ein divergentes Geschehen bei 1 Patienten (4,3%). Hierbei handelt es sich allerdings um das Ansprechen nach der Kompletttherapie; unabhängig davon, welcher Anschlusstherapie der Patient zugeführt worden ist.

16 Patienten werden einer simultanen Radiochemotherapie zugeführt. Von diesen Patienten befinden sich nach Therapie 10 (62,5 %) in Vollremission und 4 (25 %) in Teilremission. Somit ergibt sich ein positives Ansprechen von 87,5 %. Bei einem Patienten ist ein Fortschreiten des Tumors (= Progression) zu erkennen. Ein

stabiles Behandlungsergebnis (= stable disease) findet sich bei einem weiteren Patienten (je 6,25 %).

Aus anderen Studien sind nach einer ICT und RCT folgende Ergebnisse publiziert worden:

Studie	Ansprechen nach Abschluss ICT und RCT
<b>Benasso</b>	VR: 86,7% PR: 13,3%
<b>Mostafa</b>	VR+ PR: 89%
<b>Oh</b>	VR+ PR: 100%
<b>Pointreau</b>	VR+ PR: 80%
<b>Pointreau, Garaud</b>	VR+ PR: 80%
<b>Knecht</b>	VR+ PR: 97%
<b>Cho</b>	VR: 76,8%
<b>Hitt, Grau</b>	VR: 70%
<b>Mantz</b>	VR: 59%
<b>Paccagnella, Buffoli</b>	VR: 57,1%
<b>Paccagnella, Mastaumaro</b>	VR: 50%
<b>Salama</b>	VR: 93%, 96%, 76%
<b>Yogi</b>	VR: 68%

Tab. 57: Studien und deren Ansprechraten nach ICT und RCT

In den Studien ist mindestens eine Vollremission in der Hälfte der Fälle zu verzeichnen; ein positives Ansprechen gab es bei mindestens 80% der Patienten. Auch hier zeigt sich, dass unsere Daten sich gut in die Ergebnisse anderer großer, randomisierter Studien einordnen können.

Um weitere Aussagen bezüglich des Ansprechens und der Effektivität dieser Behandlungsmethode zu treffen, werden im Folgenden die Überlebensdaten anderer Studien im Vergleich dargestellt:

Bei Adelstein et al. (2010) wurde bei einem mittleren Follow-up von 36 Monaten, das 2- und 3-Jahres-Gesamtüberleben auf 70% und 64% geschätzt. Weitere Schätzungen sagen für das 2- und 3-Jahres-Progressions-freie Überleben 66% und 61% voraus.

Bei Mantz et al. (2001) zeigt sich nach einer ICT und anschließender RCT nach 5-Jahren das Gesamtüberleben bei 47%, das Progressions-freie-Überleben bei 78% und die lokoregionäre Kontrolle ebenfalls bei 78%.

Mostafa et al. (2006) stellten fest, dass die 3-Jahres-Überlebensrate 68% beträgt und das Progressions-freie Überleben nach 3 Jahren bei 66% liegt.

Insgesamt werden unsere Patienten im Mittel ca. 37 Monate nachbeobachtet. Es sind 6 Todesfälle zu verzeichnen (26%). Insgesamt sind die Überlebensdaten nach 2 Jahren (85%) und nach 3 Jahren (78,5%) mit den o.g. Studien vergleichbar. Auch das Progressions-freie Überleben nach 3 Jahren (60,3%) spiegelt die Ergebnisse großer randomisierter Studien wider. Angaben über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren können in unserer Studie aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraums nicht gemacht werden.

### 5.3.2 **Toxizitäten unter der RCT**

In unserem Patientenkollektiv klagten 14 Patienten (82,4%) über Nebenwirkungen während der Radiochemotherapie. Nur ein Patient ist beschwerdefrei. Im Rahmen der Chemotherapie treten vor allem Blutbildveränderungen, Kreislauf- und Allgemeinzustandsbeschwerden und Haut-, Nagel- und Haarveränderungen auf. In 75% der Fälle handelt es sich um gering- bis mittelschwere Nebenwirkungen (Grad 1-2).

Unter der Bestrahlung weisen 16 von 17 Patienten Nebenwirkungen auf. Die Patienten leiden unter der Bestrahlung an Schluck- und Geschmacksstörungen, an Haut-, Nagel- und Haarveränderungen und an Mukositis und Ösophagitis. Die meisten Patienten (ca. 50%) leiden unter mittelschweren Beschwerden (Grad 2). Bei je einem Viertel findet man leichte und schwerste Nebenwirkungen.

In der Literatur werden folgende Nebenwirkungen aufgeführt, die unter der RCT auftreten.

Bei Adelstein et al. (2010) kommt es unter der RCT bei 53 von 58 Patienten (91%) zu mindestens einer Grad 3 oder 4 Toxizität. Im Gegensatz zu unserer Studie, wo es unter der Therapie zu keinem Todesfall kam, verstarben 2 Patienten unter der RCT.

Die Studie von Kao et al. (2009) zeigt, dass in 95% der Fälle unter der RCT als Nebenwirkung eine Neutropenie auftritt.

Auch in großen randomisierten Studien treten in über 90% der Fälle Nebenwirkungen unter der RCT auf. Hierbei handelt es sich häufig um Blutbildveränderungen, Mukositis, Hautreaktionen und Schluckprobleme. Die DeCIDE-Studie (Cohen et al., 2013) beispielsweise beschreibt eine Mukositis (45%), Dermatitis (19%) und Leukopenie (17%).

Es können also deutliche Parallelen zu unserem Patientenkollektiv aufgezeigt werden. Es zeigten sich keine großen Unterschiede in der Häufigkeit und Art des Nebenwirkungsprofils, allerdings mit geringerem Schweregrad bei uns.

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien sind in unserem Kollektiv unter laufender Therapie keine Todesfälle zu verzeichnen gewesen.

#### **5.4 Organerhalt**

Ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit einer ICT gefolgt von einer RCT ist der Funktions- sowie der Organerhalt. Obwohl es bei unserem Kollektiv nicht primär um den Organerhalt ging, konnte von 23 Patienten bei 22 Patienten nach einem mittleren Follow-up von 37,4 Monaten der Organerhalt erreicht werden.

In der Literatur zeigt sich folgendes Bild:

547 Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wurden in der Studie von Forastiere et al. (2003; 2012) einer der 3 Therapiearme zugeordnet: Arm A erhielt eine ICT mit Cisplatin und 5-FU sowie einer anschließenden Radiatio, Arm B erhielt eine RCT mit Cisplatin und Arm C bekam eine alleinige Bestrahlung. Primärer Endpunkt bestand in der Erhaltung des Larynx. Nach 2 Jahren gab es die ersten wichtigen Erkenntnisse zum Larynxerhalt: bei 88% der Patienten, die eine RCT erhielten, war der Larynx erhalten und intakt; dies war nur bei 75% der Patienten aus Arm A und bei 70% aus Arm C der Fall. Auch die Rate an lokoregionären Kontrolle war in der RCT-Gruppe mit 78% am besten (vs. 61% bei ICT+Bestrahlung vs. 56% bei alleiniger Radiatio).

Nach 10 Jahren konnte eine deutliche Überlegenheit beim Larynxerhalt in den beiden Chemotherapie-Gruppen gegenüber der alleinigen Bestrahlung gezeigt werden. Die RCT erzielte dabei einen signifikant höheren Organerhalt als die Vergleichsgruppe mit der ICT (95%CI: 75,9 bis 87,6% vs. 60,4 bis 74,6%). Beim Gesamtüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede in den drei Gruppen.

Franchin et al. (2009) stellen in ihrer Studie einer Bestrahlung eine ICT mit 3 Zyklen Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup> voran. Der primäre Endpunkt - der Organerhalt - konnte in 73,5% der Fälle erreicht werden. Nach 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben 55%.

In der Studie um Calais et al. (2006) werden die Patienten einer PF- oder TPF-Induktionschemotherapie zugeführt. Der Organerhalt konnte bei 80% der Patienten mit TPF-Induktionschemotherapie erreicht werden (gegenüber 57,6% im PF-Arm).

Pointreau et al. (2009) gehen der Frage nach, ob die Zugabe von einem Taxan zu einer PF-Induktionschemotherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren einen entscheidenden Vorteil bringt. Als primären Endpunkt sah man den Larynxerhalt nach 3 Jahren an. Bei einem mittleren Follow-up von 36 Monaten betrug der 3-Jahres-Larynxerhalt 70,3% in der TPF-Gruppe gegenüber 57,5% in der PF-Gruppe.

In unserer Studie wurde im Anschluss an die ICT und RCT bei einem Patienten eine Salvage Surgery durchgeführt - bei den übrigen Patienten konnte der Organerhalt gewährleistet werden.

## **5.5 Schlussfolgerung**

Trotz des mit 23 Patienten recht kleinen Kollektivs zeigen die Ergebnisse unserer Studie ähnliche Ergebnisse wie die größer angelegter randomisierter Studien.

Die Patienten unseres Kollektivs wurden mit einer Induktionschemotherapie nach TPF-Schema sowie einer anschließenden Radiochemotherapie/ Radioimmuntherapie behandelt.

Die Wirksamkeit der zum Teil inhomogenen Therapie ist jedoch vergleichbar mit Daten aus der Literatur:

Insgesamt zeigt unsere Studie im Vergleich zu anderen Studien ähnliche Werte für das 2- bzw. 3-Jahres- Gesamtüberleben sowie das Progressions-freie Überleben. Des Weiteren sind die unerwünschten Nebenwirkungen ähnlich wie in anderen randomisierten Studien, jedoch teilweise geringer im Schweregrad. Zudem kam es in unserer Patientengruppe unter einer laufenden Therapie zu keinem Todesfall,

wie es teilweise in anderen Untersuchungen beschrieben wurde. Der Organerhalt konnte in unserem Kollektiv fast zu 100% gewährleistet werden (22 von 23 Patienten).

## **6 Zusammenfassung**

Diese Dissertation analysiert retrospektiv eine Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Das Kollektiv besteht aus 23 Patienten, die an einem fortgeschrittenen Tumor des Hals-Nasen-Ohren-Traktes erkrankt sind. Behandelt wurde initial mit einer Induktionschemotherapie bestehend aus Taxan, Platin und 5-FU gefolgt von einer Anschlussbehandlung. Diese konnte aus einer alleinigen Radiatio, einer Radiochemotherapie, einer Radioimmuntherapie, einer alleinigen Chemotherapie oder einer Salvage OP bestehen.

Es zeigte sich eine Vollremission bei 34,8% des Kollektivs nach der ICT; ein positives Ansprechen konnte in 91% der Fälle verzeichnet werden. Nach der Anschlusstherapie ergab sich ein positives Ansprechen von 82,6%; die Rate an diagnostizierten Vollremissionen erhöhte sich nach der gesamten Therapie auf 60,9%.

Vier Patienten sind während des Follow-up tumorbedingt verstorben. Insgesamt sind in unserem Patientenkollektiv sechs Todesfälle zu verzeichnen. Das 3-Jahres Gesamtüberleben beträgt 78,5% bei einem mittleren Follow-up von 37,4 Monaten. Die Ansprechraten sowie das Nebenwirkungsprofil unserer Studie sind mit den Ergebnissen großer, randomisierter Studien vergleichbar. In unserer Studie kann aber aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektives von keiner Signifikanz ausgegangen werden.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse aus diesem kleinen Kollektiv, dass die Induktionschemotherapie nach TPF-Schema bei der Primärbehandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren auch in individuellen Fällen außerhalb von Studien trotz heterogener Schemata gut durchführbar ist und vergleichbar gute Therapieerfolge erzielt.

## **7 Summary**

We performed a retrospective analysis on 23 patients with locally advanced HNSCC who underwent induction chemotherapy with TPF protocol during 2008 and 2012 at University medical center Hamburg-Eppendorf.

The induction chemotherapy was followed by a radiation alone, chemoradiation, or salvage surgery. After ICT, complete remission was shown in 34.8% in our collective; a positive response could be seen in 91%. After final therapy the complete remission rate raised to 60.9%; positive response was 82.6% overall.

Six patients died during follow-up, four of them died from cancer. 3-year overall survival was 78.5% by a median follow-up of 37.4 months.

In summary, despite the small cohort, our outcomes were similar to several large randomized trials. Documented type of toxicities were comparable to literature, however grading was less severe and no incidence of death occurred under our treatment. In our experience, ICT is feasible for selected patients as an individualized therapy approach.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
CA/Ca	Karzinom
CR	Complete Response= Vollremission
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
DPF	Chemotherapie-Schema (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU)
GTDS	Gießener Tumor-Dokumentationssystem
EBV	Ebstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EGFR	epidermal growth factor receptor
Gy	Gray (SI-Einheit der Energiedosis)
HNO	Hals-Nasen-Ohren-
HPV	Humanes Papilloma Virus
HSV	Herpes simplex Virus
JÜR	Jahres-Überlebensrate
ICT	Induktionschemotherapie
LJ	Lebensjahr
PD	Progressive Disease= Fortschreiten der Erkrankung
PF	Chemotherapie-Schema (Platin, 5-Fluoruracil)
PR	Partial Response= Teilremission
RCT	Radiochemotherapie
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT	Radiotherapie
SD	Stable Disease= Stabiles Behandlungsergebnis
TNM	von der UICC festgelegte Stadieneinteilung von malignen Tumoren
TPF	Chemotherapie-Schema (Taxan, Platin, 5-Fluoruracil)
TTP	Time to Progression
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VR	Vollremission
WHO	World Health Organization

## 9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### Tabellen

- Tab. 1 Vergleich des UICC-Stadiums mit der TNM-Klassifikation
- Tab. 2 Erklärung der RECIST-Kriterien  
Eisenhauer EA et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247  
© onkologie2013.de / Letzte Aktualisierung: 18. April 2013
- Tab. 3 Vergleich von Karnofsky-Index und ECOG-Skala mit entsprechenden Charakteristika
- Tab. 4 Tumorklassifikation
- Tab. 5 Zeit zw. 1. und 2. Zyklus; 22 Tage=fristgerecht
- Tab. 6 Zeit zw. 1. und 3. Zyklus; 43 Tage=fristgerecht
- Tab. 7 ICT-Protokolle und deren Häufigkeit
- Tab. 8 Schweregrad der Nebenwirkungen unter der ICT
- Tab. 9 Ansprechen nach der ICT
- Tab. 10 Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Geschlecht
- Tab. 11 Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Geschlechtern
- Tab. 12 Kreuztabelle: Ansprechen nach ICT gemäß den Altersgruppen bei Diagnosestellung
- Tab. 13 Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Altersgruppen
- Tab. 14 Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Lokalisation des Primarius
- Tab. 15 Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach Lokalisation
- Tab. 16 Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach UICC-Stadium
- Tab. 17 Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach UICC- Stadium
- Tab. 18 Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Grading des Primarius
- Tab. 19 Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach Grading
- Tab. 20 Kreuztabelle: Ansprechen der ICT nach Dauer der ICT

Tab. 21	Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate der ICT nach Dauer der ICT
Tab. 22	Zeit zwischen ICT-Ende und Beginn der Anschlusstherapie
Tab. 23	Dauer zwischen Ende der ICT und Beginn der Anschlusstherapie
Tab. 24	Dauer der RCT in Wochen
Tab. 25	Protokolltypen der Chemotherapie
Tab. 26	Protokolltypen der Anschlusstherapie
Tab. 27	Nebenwirkungsgrad nach WHO unter der Radiochemotherapie
Tab. 28	Gesamtdosis der Radiotherapie
Tab. 29	Dauer der Radiotherapie in Wochen
Tab. 30	Ansprechen nach kompletter Therapie
Tab. 31	Kreuztabelle zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Geschlechtern
Tab. 32	Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Ansprechrate zwischen den Geschlechtern
Tab. 33	Kreuztabelle: Ansprechen der kompletten Therapie nach Altersgruppen
Tab. 34	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen der kompletten Therapie nach Altersgruppen
Tab. 35	Kreuztabelle: Ansprechen nach kompletter Therapie nach Lokalisation des Primarius
Tab. 36	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach kompletter Therapie nach Lokalisation des Primarius
Tab. 37	Kreuztabelle: Ansprechen nach kompletter Therapie nach UICC-Stadium
Tab. 38	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach kompletter Therapie nach UICC- Stadium
Tab. 39	Kreuztabelle: Ansprechen nach der kompletten Therapie nach Grading
Tab. 40	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach der kompletten Therapie nach Grading
Tab. 41	Kreuztabelle: Ansprechen nach der Dauer zwischen ICT und Beginn der Anschlusstherapie

Tab. 42	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen nach der Dauer zwischen ICT und Beginn der Anschlusstherapie
Tab. 43	Ansprechen der Radiotherapie
Tab. 44	Ansprechen der Radiochemotherapie
Tab. 45	Ansprechen der Immuntherapie
Tab. 46	Kreuztabelle: Ansprechen der kompletten Therapie nach Art der Anschlusstherapie
Tab. 47	Chi-Quadrat-Test: Ansprechen der kompletten Therapie nach Art der Anschlusstherapie
Tab. 48	Auftreten eines Ereignisses
Tab. 49	Anzahl der Todesfälle
Tab. 50	Überlebenstabelle
Tab. 51	Tumorfremie Zeit in Monaten
Tab. 52	Tumorfremie Zeit zur Berechnung der Überlebensfunktion
Tab. 53	Rezidiv-freies Überleben zur Berechnung der Überlebensfunktion
Tab. 54	Zeit zwischen Therapiebeginn und Ereignis in Monaten
Tab. 55	Progressionsfreies Überleben zur Berechnung der Überlebensfunktion
Tab. 56	Studien und deren Ansprechraten nach ICT
Tab. 57	Studien und deren Ansprechraten nach ICT und RCT

### Abbildungen

Abb.1	Anatomie des Kopf-Hals-Bereiches <a href="http://www.hno-praxis-braunschweig.de">http://www.hno-praxis-braunschweig.de</a>
Abb. 2	Datenerhebungsbogen 1
Abb. 3	Datenerhebungsbogen 2
Abb. 4	Zeit zwischen ED und Therapiebeginn in Wochen
Abb. 5	Zeit zwischen 1. und 2. Zyklus der ICT
Abb. 6	Zeit zwischen 1. und 3. Zyklus der ICT
Abb. 7	Ansprechen nach der ICT
Abb. 8	Zeit zwischen ICT-Ende und Beginn der Anschlusstherapie
Abb. 9	Verteilung der Nebenwirkungen unter der RCT
Abb. 10	Ansprechen nach kompletter Therapie
Abb. 11	Überleben in Monaten

- Abb. 12 Überlebensstabelle der tumorfreien Zeit in Monaten  
Abb. 13 Überlebensstabelle zum Rezidiv-freien Überleben  
Abb. 14 Überlebensfunktion zum progressionsfreien Überleben

## 10 Literaturverzeichnis

Adelstein DJ, Moon J, Hanna E, Giri PG, Mills GM, Wolf GT, Urba SG. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: A Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck*. 2010 Feb;32(2):221-8. PMID: 19557750 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol* 45: 486-491 (2009)

Benasso M, Sanguineti G, D'Amico M, Corvò R, Ricci I, Numico G, Guarneri D, Vitale V, Pallestrini E, Santelli A, Rosso R. Induction chemotherapy followed by alternating chemo-radiotherapy in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(11):1437-42. PMID: 11076650 [PubMed - indexed for MEDLINE]

J. Bernier, C. Coens, E. Remenar, et al., Impact on quality of life of the addition of docetaxel to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck, *J. Clin. Oncol.* 24 (18S) (2006) 5522. Abstract.

Blanchard, P. 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 of the head and neck cancer group. *J Clin Oncol*, 2013. 31(23): p. 2854-60

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368:843-54.

G. Calais, Y. Pointreau, M. Alfonsi, et al., Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01, *J. Clin. Oncol.* 24 (18S) (2006) 5506. Abstract.

Cho S, Bae W, Hwang J, Shim H, Lee J, Lim S, Chung W, Chung I: Phase II study of docetaxel, cisplatin and 5-FU induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26:17010-

Dietz A (2007) Kopf-Hals-Tumoren- Therapie des Larynx-/ Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts, UNIMED Verlag AG, Bremen, 1. Auflage

Ezra E. W. Cohen, Theodore Karrison, Masha Kocherginsky, Chao H. Huang, Mark Agulnik, Bharat B. Mittal, Furhan Yunus, Sandeep Samant, Bruce Brockstein, Luis E. Raez, Raneer Mehra, Priya Kumar, Frank Ondrey, Tanguy Y. Seiwert, Victoria M. Villaflor, Daniel J. Haraf, Everett E. Vokes: Docetaxel Based Chemoradiotherapy Plus or Minus Induction Chemotherapy to Decrease Events in Head and Neck Cancer (DeCIDE)  
JCO 2013

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349:2091-8

Forastiere AA, Zhang Q, Weber R, Maor M, Goepfert H, Pajak T, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Thorstad W, Wagner H, Ensley J, Cooper J: 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 31: 845-852; 2012 by American Society of Clinical Oncology

Franchin G, Vaccher E, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Spazzapan S, Savignano MG, Trovo MG, Barzan L: Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 2009; 266: 719-726.

Ghi et al., Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/Cisplatin/ 5-Fluoruracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). ASCO Meeting Abstracts. 2014. 32(15\_suppl): p.6004

Peter KC Goon, Margaret A Stanley, Jörg Ebmeyer, Lars Steinsträsser, Tahwinder Upile, Waseem Jerjes, Manuel Bernal-Sprekelsen, Martin Görner and Holger H Sudhoff\* HPV & head and neck cancer: a descriptive update

Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. On behalf of the EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up.

Group TDoVALCS: 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; 324:1685-90

Robert I. Haddad, Guilherme Rabinowits, Roy B. Tishler, Douglas Adkins, Fadlo Raja Khuri, Joseph Clark, Jochen H. Lorch, Sewanti Atul Limaye, Lori J. Wirth, Anne O'Neill, Sarah Riley, Marshall R. Posner: The PARADIGM Study: A Phase III Study Comparing Sequential Therapy (ST) to Concurrent Chemoradiotherapy (CRT) in Locally Advanced Head and Neck Cancer Lancet Oncology 2013

R. Hitt, J. Grau, J.A. Lopez-Pousa, et al., Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT alone for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC), J. Clin.Oncol. 24 (18S) (2006) 5515. Abstract

Hitt R. JJG, A. Lopez-Pousa, A. Berrocal, C. Garcia Giron, A. Irigoyen, J. Sastre, J. Martinez, H. Cortes-Funes, J. Cruz-Hernandez: 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 (LAHNC). J Clin Oncol 2009; 27.

Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, Castellano D, Peña C, Millán JM, Calvo F, Ortiz de Urbina D, López E, Alvarez-Vicent JJ, Cortés-Funes H. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. Ann Oncol. 2002 Oct;13(10):1665-73. PMID: 12377658 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Jacobs C. GOREa: Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment advanced resectable head and neck cancer. A report from the Northern California Oncology Group. Cancer 1987;60(6):1178-83. Northern California Oncology Group.Cancer 1987; 60(6): 1178-83

Kao J, Policarpio M, Phase II trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for locally advanced head and neck cancer. 2009:ASCOAbstract 2009.

J. Kish, A. Drelichman, J. Jacobs, et al., Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as initial treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, Cancer Treat. Rep. 66 (1982) 471–474.

Knecht R BM, Hambek M, Zamboglou N, Tesch H: TPF induction chemotherapy followed by concurrent radiochemotherapy in the first line therapy of advanced carcinomas of the larynx and pharynx (phase IIb trial). J Clin Oncol 2006; 24(18S):5562

Lefebvre et al., JNCI 101: 142-152 , 2009 EORTC 24954-Studie

Lefebvre J, Pointreau Y, Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation(LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. 2009:JCO 2013.

Link H, Onkologisch 2009, Kopf- und Halstumoren; Fortschritte in der Therapie von Kopf- Hals-Tumoren; Springer Verlag

Ma et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patient with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral Oncol*, 2012. 48n(11): p.1076-84

Mantz CA, Vokes EE, Kies MS, Mittal B, Witt ME, List MA, Weichselbaum RR, Haraf DJ. Sequential induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in the management of locoregionally advanced laryngeal cancer. *Ann Oncol*. 2001 Mar;12(3):343-7. PMID: 11332146 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Mostafa E, Nasar MN, Rabie NA, Ibrahim SA, Barakat HM, Rabie AN: Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. 2006 Dec;18(4):348-56. The Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo

Oh JL, Vokes EE, Kies MS, Mittal BB, Witt ME, Weichselbaum RR, Haraf DJ. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2003 Apr;14(4):564-9. PMID: 12649102 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Paccagnella A, Buffoli A, Koussis H: Concomitant chemoradiotherapy (CT/RT) vs neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CT/RT in locally advanced head and neck cancer. Final results of a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 26:2008 (May 20 suppl;abstr 6000)

A. Paccagnella, A. Buffoli, H. Koussis H, et al., Randomized phase II trial of concomitant CT/RT versus TPF followed by concomitant CT/RT in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN), *J. Clin. Oncol.* 24 (18S) (2006) 5518. Abstr.

A. Paccagnella, M. Ghi, L. Loreggian, A. Buffoli, H. Koussis, C. Mione, A. Bonetti, F. Campostrini, G. Gardani, A. Ardizzoia, D. Dondi, M. Guaraldi, R. Cavallo, L. Tomio, A. Gava for the Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study  
Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study  
*Annals of Oncology* 21: 1515-1522, 2010

Paccagnella A, Mastromauro C, D'Amanzo P, Ghi MG. Induction chemotherapy before chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the future? *Oncologist*. 2010;15 Suppl 3:8-12. PMID: 21036883 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Pignon JP, le Maitre A, 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 Onco* 2009;92: 4-14.

Pointreau et al. JNCI 101: 498-506, 2009 GORTEC-Studie

Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Apr 1;101(7):498-506. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318632 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM, Jr., Haddad RI: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1705-15

M.R. Posner, D. Hershock, L. Le Lann, et al., Tax 324: a phase III trial of TPF vs. PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN, Special Scientific Session: Docetaxel Added to Induction Therapy in Head and Neck Cancer, ASCO 2006.

Posner MR, Norris CM, Tishler RB, Wirth LJ, Haddad RI, TAX 324 Study Group: Sequential therapy for locally advanced larynx and hypopharynx cancer: Subgroup analysis from the TAX 324 Study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6031-

E. Remenar, C. Van Herpen, J. Germa Lluch, et al., A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Final analysis of EORTC 24971, *J. Clin. Oncol.* 24 (18S) (2006) 5516. Abstract.

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008.

Salama JK, Stenson KM, Kistner EO, Mittal BB, Argiris A, Witt ME, Rosen F, Brockstein BE, Cohen EE, Haraf DJ, Vokes EE: Induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: a multi-institutional phase II trial investigating three radiotherapy dose levels. *Ann Oncol* 2008

Specenier M, Vermoken JB: Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: should it be revisited?, *ScienceDirect, Cancer Letters* 256 (2007) 166-177  
Vermoken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rotley S, Ertan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De

Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.

Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/ TAX 323 Study Group: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-704

J.B. Vermorken, E. Remenar, C. Van Herpen, et al., Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC head and neck cancer group (EORTC #24971), *J. Clin. Oncol.* 22 (14S) (2004) 5508. Abstract

Wolf GT, H.W., Gross Fisher S, Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer (The Department of Veterans Affairs [VA] Laryngeal Cancer Study Group). *N Engl J Med* 1991 (324): p.1685-1690

Yogi V, Singh OP. Induction followed with concurrent chemo radiotherapy in advanced head & neck cancer. *J Cancer Res Ther.* 2005 Oct-Dec;1(4):198-203. PMID: 17998653 [PubMed - indexed for MEDLINE]

P.L. Zorat, A. Paccagnella, G. Cavaniglia, et al., Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up, *J. Natl. Cancer Inst.* 96 (2004) 1714–1717.]

Weitere Quellen:

<http://www.hno-praxis-braunschweig.de>  
<http://www.onkologie.hexal.de/arzneimittel/chemotherapie/medikamente.php>  
<http://www.scheithauer-kornek.com/mediziner,Internisitisch---Onkologische-Therapie-bei-HNO-Tumoren,32.html> (29.04.2013)

## **11 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meiner Familie für die große und geduldige Unterstützung danken- vor, während und nach meinem Studium.

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Rainald Knecht angefertigt. Ich danke ihm sehr für die Promotionsbetreuung und für die Unterstützung in seiner Funktion als Doktorvater.

Ein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Dr. med. Chia-Jung Busch für ihre ständige Bereitschaft mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen sowie das zur Verfügung stellen von Räumlichkeiten und Literatur. Durch ihre Hilfe konnte ich diese Arbeit fertigstellen.

Vielen Dank auch an das Klinische Krebsregister des Universitären Cancer Centers Hamburg für die Bereitstellung von Arbeitsplätzen und die Benutzung des GTDS. Besonderer Dank geht insbesondere an Sarah von Alten. Vielen Dank für die Geduld, mir alles zu zeigen, zu erklären, zu helfen und das große Engagement mich in meiner Arbeit zu unterstützen. Auch möchte ich mich bei Till Orchers für den kleinen SPSS-Auffrischkurs bedanken.

Ein weiterer Dank geht an das Team des Biometrischen Institutes für die Unterstützung bei der Auswertung meiner Ergebnisse.

## **12 Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

### **13 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: .....