

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Vergleich
der Therapieergebnisse bei lokal fortgeschrittenen
Kopf-Hals-Tumoren mit und ohne Induktionschemotherapie
vor primär kurativer Radiochemotherapie oder
Radioimmuntherapie.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elife Berisha
aus Berlin

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	4
2. Einleitung	7
2.1 Hintergrund, Epidemiologie und Inzidenz.....	7
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	7
2.3 Einteilung nach anatomischen Regionen	9
2.4 Tumorklassifikationen und prognostische Faktoren von Kopf-Hals-Tumoren	10
2.5 Therapieoptionen	13
2.5.1 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV A/B)	13
3. Material und Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	17
3.2 Durchgeführte Therapien	18
3.2.1 Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema.....	18
3.2.2 Definitive kombinierte Radiochemotherapie	19
3.2.3 Definitive Radioimmuntherapie.....	20
3.2.4 Definitive Radiotherapie	21
3.2.5 Supportivtherapie	22
3.3 Beurteilung der Nebenwirkungen	23
3.3.1 Akute hämatogene Toxizität	23
3.3.2 Akute und späte nicht-hämatogene Toxizität.....	24
3.4 Statistik	24
3.5 Nachsorge.....	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Patientencharakteristika und Tumorlokalisation	26
4.2 Einteilung nach der TNM-Klassifikation und Tumorstadien der Kopf-Hals- Tumore.....	26
4.3 Therapieverläufe.....	29
4.3.1 Verlauf der Induktionschemotherapie mit TPF in der TPF-Gruppe.....	29
4.3.2 Verlauf der Radiochemotherapie in der TPF-Gruppe	29
4.3.3 Verlauf der Radioimmuntherapie in der TPF-Gruppe	30
4.3.4 Verlauf der Radiochemotherapie in der RCT-Gruppe.....	30
4.3.5 Verlauf der Radioimmuntherapie in der RCT-Gruppe.....	31

4.4	Therapieansprechen in beiden Gruppen (nach TPF+RCT oder RIT bzw. RCT oder RIT ohne TPF)	32
4.5	Gesamtansprechen in beiden Gruppen	34
4.6	Gesamtüberleben.....	34
4.7	Lokoregionär-rezidivfreies Überleben	36
4.8	Metastasenfreies Überleben	37
4.9	Krankheitsfreies Überleben.....	38
4.10	Akute hämatogene und nicht-hämatogene Toxizität in der TPF-Gruppe ..	40
4.11	Akute hämatogene und nicht-hämatogene Toxizität in der RCT-Gruppe..	42
4.12	Späte nicht-hämatogene Toxizität in der TPF-Gruppe	43
4.13	Späte nicht-hämatogene Toxizität in der RCT-Gruppe	44
5.	Diskussion	45
6.	Literaturverzeichnis.....	52
7.	Tabellenverzeichnis.....	60
8.	Abbildungsverzeichnis	61
9.	Abkürzungsverzeichnis	61
10.	Eidesstattliche Versicherung	63
11.	Danksagung	64
12.	Lebenslauf.....	65

1. Abstract

Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der Behandlungsergebnisse bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit und ohne Induktionschemotherapie (ICT) vor primär kurativer Radiochemotherapie (RCT) oder Radioimmuntherapie (RIT).

Methodik: In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich erfasst, die zwischen Dezember 2007 bis Februar 2012 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité Universitätsmedizin am Campus Benjamin Franklin mit und ohne TPF-ICT (Docetaxel, Cisplatin und 5-FU) behandelt wurden.

Anschließend erfolgte die Auswertung der Patientendaten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des lokoregionär-rezidivfreien, metastasenfrem und krankheitsfreien Überlebens, sowie der Akut- und Spättoxizitäten, um zu prüfen, ob eine ICT mit TPF Vorteile für die Patienten bietet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 85 Patienten eingeschlossen, davon erhielten 40 Patienten eine ICT mit TPF vor der simultanen RCT oder RIT (TPF-Gruppe) und 45 Patienten bekamen eine primäre RCT oder RIT (RCT-Gruppe).

Das mittlere Erkrankungsalter in der TPF-Gruppe lag bei 56 Jahren; in der RCT-Gruppe bei 61 Jahren. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich für beide Gruppen über 5,8 Jahre. Insgesamt gab es in dem Nachbeobachtungszeitraum 32 Todesfälle, wovon 17 tumor- und zwei therapiebedingt waren.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war mit 60% in der TPF-Gruppe und 64% in der RCT-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 1,0$). Das 5-Jahres lokoregionär-rezidivfreie Überleben zeigte mit 73% in der TPF und mit 82% in der RCT-Gruppe ($p = 0,4$), ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Das metastasenfrem Überleben lag nach fünf Jahren in der TPF-Gruppe bei 98%, in der RCT-Gruppe war es mit 80% signifikant niedriger ($p = 0,012$). Die 5-Jahres-Rate für das krankheitsfreie Überleben lag in der TPF-Gruppe bei 70%, in der RCT-Gruppe bei 62% ($p = 0,4$). In der TPF-Gruppe waren die häufigsten hämatogenen Nebenwirkungen mit Grad 3 / 4 Ausprägung Anämie (10%) und Leukozytopenie (13%); in der RCT-Gruppe war Anämie mit 18% und Leukozytopenie mit 16% vorhanden. An nicht-hämatogener

akuter Toxizität mit Grad 3 / 4 Ausprägung trat in beiden Gruppen am häufigsten die Dysphagie (TPF-Gr.: 65% vs. RCT-Gr.: 74%), am zweithäufigsten die Mukositis mit 53% in der TPF-Gruppe und 41% in der RCT-Gruppe auf. Die der nicht-hämatogenen Langzeitnebenwirkungen waren in beiden Therapiegruppen gleich.

Schlussfolgerung: Die ICT mit TPF zeigte statistisch signifikante Unterschiede im metastasenfremen Überleben. Demgegenüber zeigte sich kein Unterschied für das Gesamtüberleben bei vergleichbaren Toxizitätsraten. Eine ICT mit der Dreifachkombination TPF könnte somit bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko sinnvoll sein, sollte aber nicht routinemäßig bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt werden.

Abstract

Objective: To compare treatment outcomes after primary curative chemo-immunoradiotherapy (RCT/RIT) for locally advanced head and neck tumours with and without induction chemotherapy (ICT).

Methods: Patients with histological confirmed, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated between December 2007 and February 2012 at the department of radiation oncology and radiotherapy at Campus Benjamin Franklin, Charité Universitätsmedizin Berlin by two different therapeutic approaches, concomitant RCT/RIT or ICT with Docetaxel, Cisplatin and 5-FU (TPF) followed by RCT/RIT, were retrospectively analysed. Endpoints of interest included overall survival, loco-regional recurrence-free, metastasis-free, disease-free survival as well as acute and late toxicity rates to determine whether ICT using TPF was beneficial.

Results: 85 patients were included, 40 patients underwent ICT and RCT or RIT (TPF group) and 45 patients underwent RCT or RIT alone (RCT group). Average age was 56 years and 61 years for the two groups, respectively. The overall median follow-up was 5.8 years. There were 32 deaths observed, 17 of which were tumour-related and two were therapy-related. The 5-year overall survival was similar being 60% in the TPF group and 64% in the RCT group ($p = 1.0$). Loco-regional recurrence-free survival at 5 years was 73% in the TPF group and 82% in the RCT group ($p = 0.4$). Five-year metastasis-free survival was significantly improved after TPF as compared to the RCT

group being 98% and 80%, respectively ($p = 0.012$) while 5-year disease-free survival was 70% in the TPF group and 62% in the RCT group ($p = 0.4$). Anaemia (10%) and leukopenia (13%) were the most common hematologic grade 3/4 adverse events in the TPF group; similar rates of anaemia (18%) and leukopenia (16%) were observed in the RCT group. Most frequent non-haematological acute toxicity symptoms were dysphagia (TPF group: 65% vs. RCT group: 74%), severe mucositis was 53% in the TPF group and 41% in the RCT group. Late toxicity rates were similar in both treatment groups.

Conclusion: ICT with TPF as compared to RCT/RIT alone showed significantly improved metastasis-free survival but no difference regarding overall survival. Therefore ICT with TPF could be an appropriate treatment for selected patients with very high risk of metastatic spread but should not be regarded primary treatment of choice for locally advanced head and neck cancer.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund, Epidemiologie und Inzidenz

Weltweit werden jährlich ungefähr 650.000 neue Fälle von Kopf-Hals-Tumoren diagnostiziert, damit stehen sie an sechster Stelle der weltweit häufigsten Malignome (1). Die jährliche Mortalität beträgt etwa sechs pro 100.000 Einwohner (2), wobei jedoch deutliche regionale Unterschiede in Bezug auf Inzidenzraten, Mortalitäten und Erkrankungshäufigkeiten bestehen. Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches umfassen bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle, der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen, des Nasopharynx, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Larynx sowie Tumoren der Speicheldrüsen. Am häufigsten kommt histologisch ein Plattenepithelkarzinom vor. Darüber hinaus treten auch Adenokarzinome, adenoidzystische Karzinome und Lymphoepitheliome auf (3). In Deutschland liegt die jährliche Inzidenzrate der Männer bei ca. 10.500 und der Frauen bei ca. 3.500. Damit stellen Neubildungen im Mund-Rachen-Bereich bei Männern die fünfthäufigste Tumorentität und bei Frauen rangieren sie auf Platz 15. Der Altersgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren, wobei das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei Männern bei 61 Jahren und bei Frauen bei 66 Jahren liegt (4).

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Bei der Entstehung von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen.

Die wichtigsten Karzinogene für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren sind Alkohol, Nikotin und Tabak, die oftmals jahrzehntelang missbräuchlich konsumiert werden. Die Ursache hierfür liegt darin, dass sich im Tabakrauch ca. 400 verschiedene chemische Elemente befinden, wovon etwa 60 als potentiell krebserregend klassifiziert wurden (5). Die Hauptvertreter davon sind Nitrosamine, aromatische Amine, aliphatische Kohlenwasserstoff und Benzo[a]pyren (B[a]P). Raucher haben ein sechsfach erhöhtes Risiko an einem Kopf-Hals-Karzinom zu erkranken als ein Nichtraucher, wobei sich das Risiko mit steigender Dosis erhöht (7, 8, 9). Weiterhin zeigen Alkohol und Tabak einen synergistischen karzinogenen Effekt (6), der eventuell darauf zurückzuführen ist,

dass Alkohol als Lösungsmittel für die Karzinogene des Tabaks fungiert (11, 12). Eine weitere wichtige Ursache bei der Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren ist die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV-Virus), insbesondere den Subtypen 16 und 18, wenn v.a. keine der genannten Suchtmittel konsumiert werden (7). In der Literatur werden Prävalenzraten von HPV in Kopf-Hals-Tumoren zwischen 23-35% angegeben, wobei die Mehrheit der Studien eine Prävalenz von ungefähr 20-25% zeigt (8). Es ist seit langem bekannt, dass eine HPV-Infektion mit der Entstehung von Zervixkarzinomen assoziiert ist. Die Entwicklung der letzten Jahre zeigt einen zunehmenden Anstieg an HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen, so dass angenommen wird, dass im Jahr 2020 die Zahl an HPV-assoziierten Karzinomen des Oropharynx die der HPV-assoziierten Zervixkarzinome überschreiten wird, wenn der gegenwärtige Trend, zumindest für die USA, anhalten wird (9). Die HPV-positiven Oropharynxkarzinom-Patienten stellen eine klinische Subgruppe dar: es sind v.a. jüngere, nichtrauchende Patienten, die eine signifikant bessere Prognose zeigen als Patienten mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen (10, 11), wobei ein zusätzliches Rauchverhalten und/ oder die Expression von assoziierten Biomarkern wie z.B. p16 (10), nicht-mutiertes p53 oder Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (11) diese Prognose wiederum verändern können. Eine prognostische Relevanz von HPV besteht aber bei Mundhöhlenkarzinomen und Larynxkarzinomen offenbar nicht (12). Das Epstein Barr Virus (EBV), ein humaner Herpes Virus 4, ist bei genetischer Prädisposition, ebenfalls ein Risikofaktor bei der Krebsentwicklung in Kopf-Hals-Region (13). Weiter wurde eine signifikant höhere Koinfektion von EBV mit dem Herpes simplex Virus (HSV) in Industrienationen wie z.B. USA, UK, Norwegen oder Schweden beobachtet als in Entwicklungsländern, wie z.B. in Indien, Jemen oder Sri Lanka (14). Eine berufliche Exposition mit bestimmten Schadstoffen, wie z.B. mit organischen Lösungsmitteln, Kohle- und Stahlstaub geht mit einem erhöhten Risiko, an einem Larynx- oder Hypopharynxkarzinom zu erkranken, einher (23, 24). Weitere Risikofaktoren sind mangelnde Mundhygiene, selten auch mechanische Irritationen durch Prothesendruck, Zähne, Plummer-Vinson-Syndrom (Frauen) infolge von Schleimhautatrophie und Eisenmangelanämie (15).

2.3 Einteilung nach anatomischen Regionen

Da in der vorliegenden Arbeit nicht alle Tumorentitäten des Kopf-Hals-Bereiches in die Untersuchung eingeschlossen wurden, wird im Weiteren nur auf die Tumore eingegangen, die in dieser Arbeit vorkommen, nämlich Mundhöhlen-Tumore, Tumore des Oro- und Hypopharynx, sowie des Larynx.

Die jeweiligen Tumorlokalisationen werden in folgende anatomische Bezirke bzw. Unterbezirke eingeteilt:

Die Mundhöhle wird in sechs Bezirke eingeteilt: Mundschleimhaut, oberer und unterer Alveolarfortsatz und Gingiva, harter Gaumen, vordere 2/3 der Zunge und Mundboden. Der Oropharynx umfasst im Bereich der Vorderwand (die glossoepiglottische Region) mit dem Zungengrund (hinteres Drittel) und der Vallecula, die Seitenwand beinhaltet die Tonsillen, die Fossa tonsillaris, die Gaumenbögen sowie die Glossotonsillarfurche. Dahinter befinden sich die Hinterwand und die obere Grenze mit der oralen Fläche des weichen Gaumens sowie der Uvula.

Der Hypopharynx wird in drei Bereiche eingeteilt: 1.) Pharyngoösophageale Grenze (Postkrikoidgegend), welches sich von Höhe der Aryknorpel bis zum Unterrand des Ringknorpels ausdehnt und damit die Vorderwand des Hypopharynx bildet. 2.) Der Sinus piriformis erstreckt sich von der pharyngoepiglottischen Falte bis zum oberen Ende des Ösophagus. Seitlich wird er vom Schildknorpel und medial von der hypopharyngealen Oberfläche der aryepiglottischen Falte sowie von Ary- und Ringknorpel begrenzt. 3.) Die Hypopharynxhinterwand erstreckt sich zwischen der Höhe des oberen Randes des Zungenbeines (oder des Bodens der Vallecula) bis zur Höhe des Unterrandes des Ringknorpels und vom Apex eines Sinus piriformis zum anderen.

Der Larynx wird anatomisch in drei Bezirke unterteilt: 1.) die Supraglottis mit suprahyoidaler Epiglottis, aryepiglottische Falte, Arythenoidgegend, infrahyoidale Epiglottis und die Taschenfalten. 2.) die Glottis mit den Stimmlippen und der vorderen und hinteren Kommissur. 3.) Subglottis (16).

2.4 Tumorklassifikationen und prognostische Faktoren von Kopf-Hals-Tumoren

Die Einteilung der Kopf-Hals-Tumore erfolgt nach dem TNM-System, die der Stadieneinteilung von malignen Tumoren dient, welches in den 50-er Jahren von dem Franzosen Denoix entwickelt wurde und seitdem von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt wird. Die anatomische Ausbreitung bzw. Größe des Primärtumors wird mit dem „T-Nominator“ beschrieben, die regionäre Lymphknotenmetastasierung mit „N“ klassifiziert und mit „M“ wird das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen charakterisiert. Die Einstufung einer Tumorerkrankung in die einzelnen Kategorien des TNM-Systems erlaubt daher prognostische Aussagen und bestimmt auch die Therapie (17). Bei Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhalten, wird die TNM-Klassifikation in 1. Linie mit Bildgebung Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und Panendoskopie festgelegt. Es wird zwischen der klinischen „c“ und histologisch gesicherten „p“-Klassifikation unterschieden. Die Bezeichnung „x“ steht für ein nicht beurteilbares Stadium, was aber nicht das Vorhandensein eines Tumors bzw. einer Metastase ausschließt. Ein weiterer prognostisch relevanter Faktor ist die Differenzierung der Tumorzellen (Grading), welches auf histologischer Ebene das Wachstumsverhalten bzw. die Aggressivität des Tumors beschreibt. Der Pathologe teilt bei der Begutachtung des Präparates das Tumorgewebe in die Differenzierungsgrade G1 bis G4, sowie GX, ein. Die Prognose der Kopf-Hals-Tumore hängt im Wesentlichen vom Tumorstadium und von der Tumorlokalisation ab. Hierzu geben die oben beschriebenen TNM-Klassifikationen sowie die Einteilung in die UICC-Kriterien die ersten wichtigsten prognostischen Aussagen. Die Infiltrationstiefe eines Tumors, die Anzahl von Lymphknotenmetastasen sowie ein extrakapsulärer Lymphknotenbefall (ECE) bestimmen die Prognose der Erkrankung (27, 28).

Schon ein sehr kleiner positiver Lymphknoten (medianer Durchmesser von ≤ 7 mm) mit Kapseldurchbruch verschlechtert signifikant das rezidivfreie Überleben, das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben (20). Weitere ungünstige prognostische Faktoren sind eine Venen- (V 0/1) und Lymphgefäßinvasion (L 0/1) sowie eine perineurale Invasion (Pn 0/1). Als ein weiterer prognostischer Marker hat sich die Hämoglobinkonzentration (Hb) erwiesen, weshalb der Hb-Wert vor Beginn der RCT im physiologischen Bereich gehalten werden sollte (24, 25, 26). Da der HPV-Status zunehmend als prädiktiver und prognostischer Faktor akzeptiert wird, sollte eine

Bestimmung am histologischen Präparat erfolgen (5). In einer Studie von Rades et al. wurden zwölf mögliche Prognosefaktoren untersucht, worunter ein positiver HPV-Status, ein besserer Allgemeinzustand (AZ), niedriger Tumorstadium und ein Hb-Wert ≥ 12 g/dl vor Therapie signifikant bessere Behandlungsergebnisse zeigten (22). In den folgenden Tabellen 1-5 sind die TNM-Klassifikationen, die UICC-Stadieneinteilungen der Kopf-Hals-Tumore (Version 2010), sowie die histopathologischen Malignitätsgraduierungen dargestellt.

T – Primärtumor

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber weniger als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

Tab. 1: T-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind(2010)]

N – regionäre Lymphknoten (außer bei Nasopharynx)

Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, größer als 3 cm, aber kleiner als 6 cm in größter Ausdehnung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

Tab. 2: N-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind (2010)]

M – Fernmetastasen (gilt für alle Lokalisationen)

Mx	Fernmetastase(n) nicht beurteilbar
M0	Histologisch keine Fernmetastase(n)
M1	Histologisch gesicherte Fernmetastase(n) nachweisbar

Tab. 3: M- Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind (2010)]

G – Grading (Histopathologische Malignitätsgraduierung)

Grad	Differenzierung
Gx	Unbestimmt differenziertes Gewebe
G1	Gut differenziertes Gewebe
G2	Mäßig differenziertes Gewebe
G3	Schlecht differenziertes Gewebe
G4	Undifferenziertes Gewebe

Tab. 4: Histologischer Differenzierungsgrad (Grading) [Wittekind (2010)]

UICC-Stadieneinteilung (Ausnahme Nasopharynx/Tonsille)

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1-2 T3	N1 N0-1	M0
Stadium IVa	T1-3 T4a	N2 N0-2	M0
Stadium IVb	Jedes T T4b	N3 Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 5: UICC-Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren [Wittekind (2010)]

2.5 Therapieoptionen

Man unterscheidet in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren grundsätzlich eine Therapieform mit kurativer oder palliativer Zielsetzung.

Die Therapieoptionen von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Tumore hängen vom Tumorstadium, von der Tumorlokalisation, vom Lymphknotenbefall, von der Resektabilität bzw. vom Resektionsstatus, vom histologischen Differenzierungsgrad, vom Vorliegen von Fernmetastasen, vom Alter, AZ und Nebenerkrankungen des Patienten ab und sind eine interdisziplinäre Therapieentscheidung, die das Ziel zur Optimierung der Therapie haben. In den jeweiligen Tumorboards wird für jeden einzelnen Patienten durch Fachärzte aus Radioonkologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (HNO), Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (MKG), Pathologie und Hämatonkologie die optimale Therapieform, die aus verschiedenen multimodalen Therapiekonzepten bestehen kann, empfohlen. Die Basis bei der Behandlung der Kopf-Hals-Tumore bilden die Chirurgie, Radiotherapie (RT), Chemotherapie sowie neuerdings die Antikörpertherapie (23, 24).

Nach Abschluss der Therapie sollten die Patienten an einem engmaschigen Nachsorge-Programm teilnehmen, in dessen Rahmen lokale Tumorrezidive, Zweitumoren oder Fernmetastasen möglichst frühzeitig entdeckt werden können, so dass sinnvoll therapeutisch interveniert werden kann (25).

2.5.1 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV A/B)

In der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III/IV findet die RCT bei:

- a) Primär nicht resektablen Tumoren oder bei Tumoren, bei denen nicht sicher mit einer kompletten Resektion (R0 = kein Residualtumor) gerechnet werden kann.
- b) Bei Patienten, die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen nicht operationsfähig sind oder bei Patienten, die eine Operation ablehnen.

Die primäre RT im UICC-Stadium III/IV sollte nach Möglichkeit immer als kombinierte RCT durchgeführt werden, da hierdurch die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben deutlich (>10% Überlebensvorteil) verbessert werden (26, 27, 28, 29). Die Anwendung

von veränderten Fraktionierungsschemata zeigten, dass eine Hyperfraktionierung (mehr als eine Bestrahlung pro Tag) oder Akzelerierung (mehr als 1,2 Gray (Gy) Einzeldosis (ED) bei 2 Fraktionen pro Tag) der RT bessere Ergebnisse im Überleben zeigten als eine Normfraktionierung (30, 31). Das Zielvolumen umfasst dabei den Primärtumor, sowie makroskopisch befallene zervikale Lymphknoten mit mindestens 70 Gy. Benachbarte Lymphknotenareale, bei denen eine mikroskopische Befallswahrscheinlichkeit besteht, werden mit einer Gesamtdosis (GD) von 50-60 Gy bestrahlt (32).

Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumor kann auch eine ICT mit nachfolgender RCT oder eine primäre RCT angeboten werden.

Das Konzept der ICT mit nachfolgender RT wurde erstmals im Jahr 1987 von Jacobs und Mitarbeitern beschrieben (33).

Seitdem wurde die ICT, die damals mit Cisplatin und 5-FU (= PF) verabreicht wurde und als Therapiestandard bei Patienten mit Wunsch auf Larynxerhalt galt in ihrer Wirkstoffkombination erweitert. Ein weiterer möglicher Vorteil der PF-Therapie als ICT zeigte sich in der signifikant niedrigen Rate an Fernmetastasen (34). Die Veränderung der Zusammensetzung der ICT, nämlich das Hinzufügen von Docetaxel zu Cisplatin und 5-FU (TPF), brachte weitere Vorteile für die Patienten, vorausgesetzt, dass die Patienten ein adäquates Therapieansprechen zeigten (nach zwei Zyklen ICT 50% Tumorverkleinerung). Die Ergebnisse wurden in fünf großen randomisierten Studien und einer Metaanalyse publiziert, welche eine signifikante Überlegenheit des TPF-Schemas im Vergleich zum PF-Schema als ICT bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren zeigte (35, 36, 37). Seither galt die Dreifachkombination mit TPF (Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m², beides Tag eins und 5-FU 750 mg/m² über 24 Stunden, Tag eins bis fünf) als effektive Kombinationschemotherapie (38), gefolgt von einer R(C)T als Goldstandard für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen, bei denen eine totale Laryngektomie erforderlich wäre (6). Als weitere Therapiealternative zur ICT mit anschließender RT kann Patienten mit Larynxkarzinom, die eine Laryngektomie generell ablehnen, eine primäre konkomitante RCT empfohlen werden. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer 3-armigen randomisierten Studie von Forastiere et al., in welcher, insgesamt 547 Patienten, eine ICT (2 x PF gefolgt konventionelle RT, 70 Gy) mit einer konkomitanten RCT (3 x 100 mg/m² Cisplatin und konventionelle RT, 70 Gy) und einer alleinigen RT (konventionell, 70 Gy) verglichen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine

signifikant höhere Rate an Larynxerhalt für die konkomitante RCT (84% für RCT vs. 72% ICT+RT vs. 67% für RT) bzw. für die lokoregionäre Kontrolle (78% für RCT vs. 61% für ICT+RT vs. 56% für RT) und wurden in den Ergebnissen der Langzeitresultate bestätigt (39, 40).

Eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse wurde in der Intensivierung der RT-Protokolle erzielt, die in einer wegweisenden Phase-III-Studie von Fu et al. 2000 gezeigt werden konnte. In dieser 4-armigen Studie zeigte sich eine signifikante Überlegenheit einer hyperfraktionierten und akzelerierten RT mit einem konkomitanten Boost gegenüber einer konventionell fraktionierten RT. Außerdem zeigte sich kein Unterschied zwischen der konkomitanten Boostbestrahlung und einer alleinigen hyperfraktionierten Bestrahlung ohne Strahlenpause hinsichtlich Ansprechraten und rezidivfreien bzw. Gesamtüberleben; beide hyperfraktioniert bzw. hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapieeregimen waren einer hyperfraktionierten Bestrahlung mit fixen Strahlenpausen deutlich überlegen. RT-bedingte Spätnebenwirkungen waren nicht erhöht, im Gegensatz zu den Akuteffekten (6, 41). Eine Metaanalyse von 15 Studien mit insgesamt 6515 Patienten konnte für alternative Fraktionierungsschemata einen absoluten Überlebensvorteil von 3,4% nach fünf Jahren gegenüber der konventionellen RT nachweisen (42). Da die konkomitante Boostbestrahlung für Patienten komfortabler und weniger belastend ist als die über den gesamten Behandlungszeitraum 2 x täglich durchgeführte (= hyperfraktionierte) Bestrahlung, gilt in den USA, aber auch in anderen westlichen Zentren, die konkomitante Boostbestrahlung als neuer Standard und wird als Referenzarm für randomisierte Studien empfohlen (6). Weiter wurde in diversen Studien untersucht, welche Chemotherapeutika die besseren Therapieergebnisse erzielen, darunter Cisplatin (56, 57), Carboplatin (45), 5-FU und Mitomycin (46). Die beste Wirksamkeit scheint mit Cisplatinhaltigen Chemotherapie-Protokollen zu sein (28, 47, 48).

Eine Alternative zu den klassischen Chemotherapeutika bietet der EGFR-Antagonist Cetuximab, der in Kombination mit einer primären RT einen Überlebensvorteil von 20 Monaten und eine signifikante Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle, nach zwei Jahren im Vergleich zur alleinigen Radiatio brachte, sowie zeigte, dass das Gesamttoxizitätsprofil einer RT durch Cetuximab kaum erhöht ist (49).

Die Therapieergebnisse von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren sind weiterhin unbefriedigend. Das liegt daran, dass etwa die Hälfte aller Patienten sich bereits bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium präsentieren und selbst mit

modernen konkomitanten RCT-Protokollen die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium III und IV nur zwischen 30-50% liegt (46, 50).

Trotz der Verbesserung der lokoregionären Kontrolle durch moderne RCT-Protokolle um 20%, blieb das Langzeitüberleben wegen der gleichbleibenden Häufigkeit von Fernmetastasen unbeeinflusst (51).

2.6 Fragestellung / Ziel der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv zwei unterschiedlich behandelte Gruppen von Patienten miteinander verglichen, die in der Klinik für Radioonkologie und RT der Charité Universitätsmedizin am Campus Benjamin Franklin zwischen den Jahren 2007 und 2012 therapiert wurden. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor wurden einerseits mit einer ICT vorbehandelt und erhielten dann eine kombinierte RCT oder RIT andererseits wurde primär mit einer kombinierten RCT oder RIT therapiert. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die ICT mit TPF ein verbessertes Therapieergebnis in Bezug auf Überlebensdaten, wie dem Gesamtüberleben, lokoregionär-rezidivfreien Überleben, metastasenfremen und krankheitsfreien Überleben hat.

Weiterhin soll analysiert werden, wie sich die akuten und späten Toxizitätsraten dieser intensivierten Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne TPF Vorbehandlung beziffern.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden insgesamt 85 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren erfasst, welche im Zeitraum von 12/2007 bis 2/2012 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Charité Universitätsmedizin am Campus Benjamin Franklin behandelt wurden.

Das Patientenkollektiv wurde aus der klinikinternen Datenbank ermittelt und anschließend die jeweiligen Patientenakten eingesehen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches im Stadium III/IV, die zur Therapieplanung im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt wurden, welche sich aus Fachärzten aus verschiedenen Fachgebieten zusammensetzt, wie z.B. HNO-Ärzte, MKG-Chirurgen, Internisten/Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten.

An klinischen Daten zur Patientencharakterisierung wurden das Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Tumorlokalisierung, Zeitpunkt der histologischen Diagnosesicherung, Therapiebeginn und Therapieende erhoben.

Für die weitere statistische Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, die sich in ihrer Behandlungsstrategie unterschieden.

Patienten der Gruppe 1 (im weiteren Verlauf TPF-Gruppe genannt, n = 40) erhielten vor der konkomitanten RCT bzw. konkomitanten RIT eine ICT nach dem TPF-Schema mit Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-Fluorouracil 750 mg/m².

Patienten der Gruppe 2 (im folgenden Text RCT-Gruppe genannt, n = 45) erhielten eine definitive kombinierte RCT mit Cisplatin 20 mg/m² oder eine Antikörpertherapie mit Cetuximab simultan zur RT.

3.2 Durchgeführte Therapien

3.2.1 Induktionschemotherapie nach dem TPF-Schema

Die ICT mit TPF war für drei Zyklen in dreiwöchigem Abstand geplant. Vor Indikationsstellung wurden von allen Patienten der individuelle körperliche AZ, die Nebenerkrankungen, wie z.B. Nierenfunktionsstörungen oder kardiologische Vorerkrankungen sowie die Compliance berücksichtigt, um ein schweres Nebenwirkungsrisiko so gering wie möglich zu halten oder Therapieverläufe zu unterbrechen.

Nach Applikation von zwei Zyklen der ICT wurde das Ansprechen auf die Therapie mithilfe klinischer Untersuchung sowie einer CT-Untersuchung nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-Kriterien (RECIST) evaluiert. Bei gutem Ansprechen auf die Therapie (Tumorverkleinerung um mehr als 50%) wurde auch der dritte Zyklus der Chemotherapie appliziert. Bei gleichbleibender Tumorgöße oder sogar Voranschreiten des Tumors wurde auf die letzte Gabe der Chemotherapie verzichtet. Der Behandlungsplan in der TPF-Gruppe bestand aus einer intravenösen Verabreichung von drei Zyklen Kombinationschemotherapie mit Cisplatin 75 mg/m²/KOF, Docetaxel 75 mg/m²/KOF und 5-FU 750 mg/m²/KOF. Die ersten beiden Zytostatika wurden am ersten Behandlungstag nacheinander intravenös verabreicht. Zuerst wurde Cisplatin mit 500 ml in 0,9%iger NaCl-Lösung über eine Stunde infundiert, anschließend folgte Docetaxel in 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung innerhalb einer Stunde. Zu Beginn der langsamen Infusion mit Docetaxel wurden den Patienten engmaschig Blutdruck und Puls über mindestens fünf bis zehn Minuten kontrolliert, um einer möglichen Anaphylaxie rechtzeitig entgegenzuwirken.

5-FU wurde dann mit Hilfe einer Infusionspumpe (Baxter®) als 24-Stunden-Dauerinfusion über fünf Tage verabreicht, so dass die Patienten mit dieser Pumpe ihre Therapie auch ambulant fortsetzen konnten. Als Supportivmedikation erhielten die Patienten am Vorabend 1x 8 mg Dexamethason per os. Am nächsten Tag, eine Stunde vor Cisplatinapplikation erfolgte die Verabreichung von 1x 125 mg Aprepitant per os. sowie ½ Stunde vor Cisplatin 1x 12 mg Dexamethason intravenös und Ondansetron 1x 8 mg intravenös. Zusätzlich erhielten die Patienten eine 3000 ml 0,9%ige NaCl-Infusion über sechs Stunden. Am Abend gab es erneut 1x 8 mg Dexamethason per os. Zur Nephroprotektion wurde jeweils ½ Stunde vor und nach Cisplatingabe

Osmofundin 15% in 250 ml Trägerlösung über eine halbe Stunde infundiert. Eine halbe Stunde vor dem zweiten Zytostatikum, Docetaxel, kamen ebenfalls Prämedikamente, wie z.B. 1x 50 mg Ranitidin intravenös und 1x 2 mg Clemastin intravenös. zur Anwendung. Die Fortsetzung der Antiemetikaprophylaxe lief bis zum 4. Tag der Behandlung mit 1x 80 mg Aprepitant per os. am 2. und 3.Tag sowie 2x 8 mg Dexamethason per os. Am 4.Tag wurde die Dexamethason-Gabe auf 1x 8mg reduziert. Am 6. Tag erfolgte nach Kontrolle des Blutbildes, abhängig v.a. von der Leukozytenzahl, die Gabe von Perfilgastrim 1x 6 mg s.c. um das Risiko einer Neutropenieentwicklung zu minimieren. Die Überwachung und Koordinierung der ICT erfolgte in der Charité Universitätsmedizin an der Klinik für Hämatologie und Onkologie am Campus Benjamin Franklin. Die Chemotherapie Zyklen wiederholten sich alle drei Wochen, vorausgesetzt die Laborwerte, wie z.B. Blutbild, Kreatinin Wert und Elektrolyte waren wieder normwertig bzw. im tolerierbaren Bereich. Falls es nicht der Fall war, wurden die ausstehenden Zyklen abgebrochen.

3.2.2 Definitive kombinierte Radiochemotherapie

Beide Therapiegruppen (TPF- und RCT-Gruppe) erhielten die gleiche kombinierte RCT mit Cisplatin bzw. eine simultane RIT mit Cetuximab. Der einzige Unterschied lag darin, dass die TPF-Gruppe zuvor eine ICT nach dem o.g. Schema erhielt.

Die Chemotherapie simultan zur RT bestand aus Cisplatin 20 mg/m²/KOF über fünf Tage in der 1. und 5. Behandlungswoche. Zuvor wurden die Patienten auf das Vorhandensein von Kontraindikationen überprüft mit Kontrolle der Laborparameter und kardiologischer Abklärung. Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung mit erhöhten Kreatinin Werten (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) wurde auf die Gabe von Cisplatin verzichtet und alternativ auf das weniger nierentoxische Carboplatin umgestellt (dies betraf nur einen Patienten in der RCT-Gruppe). In der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten Cisplatin bzw. Cetuximab (bzw. 1 x Carboplatin) oder alleinige RT. Eine Stunde vor der intravenösen Applikation von Cisplatin erhielten die Patienten eine antiemetische Prophylaxe mit 1x täglich 20 mg Dexamethason nach Möglichkeit per os. und 2x täglich 8 mg Ondansetron nach Möglichkeit per os. über fünf Tage. Am 6. und 7. Tag der Behandlung reduzierte sich die Antiemese auf nur noch 2x täglich 8 mg Dexamethason und am 8.Tag schließlich auf 2x täglich 4 mg Fortecortin. Bei ausgeprägter Emesis standen weitere Antiemetika als

Bedarfsmedikation zur Eskalierung bereit. Bei der Gabe von Fortecortin erfolgte zusätzlich ein simultaner Magenschleimhautschutz mit 1x täglich 40 mg Pantozol per os, Esomeprazol 40 mg per Sonde oder Pantozol intravenös. Alle Medikamente wurden nach Möglichkeit in oraler Darreichungsform verabreicht. Zur Nephroprotektion erfolgte ein Vorlauf mit 1000 ml NaCl 0,9% mit 3 mmol Magnesium über mind. 90 min i.v. Anschließend folgte eine 250 ml Mannitol-Lösung unmittelbar vor Cisplatingabe als Kurzinfusion. Anschließend erfolgte die individuell an die Körperoberfläche (KOF) des jeweiligen Patienten kalkulierte intravenös. Infusion von Cisplatin. Als Nachlauf folgte Infusionen von 1000 ml fünfprozentige Glucose mit 20 mval KCl, sowie 500 ml NaCl 0,9% über ca. sechs Stunden. Während der Chemotherapie wurden engmaschig die Vitalparameter, das Gewicht und das Allgemeinbefinden kontrolliert.

3.2.3 Definitive Radioimmuntherapie

Beide Therapiegruppen (TPF- und RCT-Gruppe) erhielten bei Kontraindikation für Cisplatin, aufgrund erhöhter Kreatininwerte, alternativ eine definitive RIT mit Cetuximab. In der TPF-Gruppe erhielten 24 Patienten (60%) und in der RCT-Gruppe 14 Patienten (31%) eine definitive RIT mit Cetuximab.

In der TPF-Gruppe (n = 40) hatten über die Hälfte der Patienten eine Kontraindikation für Cisplatin nach der Vorbehandlung mit TPF-ICT und erhielten anschließend die Therapie mit Cetuximab. Die Antikörpertherapie mit Cetuximab erfolgte simultan zur RT in wöchentlichem Abstand während der gesamten RT-Zeit.

Die erste intravenöse Zugabe von Cetuximab erfolgte ca. eine Woche vor Beginn der RT als sogenannte „loading-dose“ mit einer Dosis von 400 mg/m²/KOF über zwei Stunden. Zuvor wurde eine kleine Menge des Antikörpers langsam infundiert und beobachtet, ob eine Unverträglichkeitsreaktion auftrat. Bei guter Verträglichkeit wurde die Verabreichung fortgesetzt. Die anschließenden weiteren wöchentlichen Zyklen des Antikörpers betragen 250 mg/m²/KOF als 60 minütige Infusionen. Geplant wurden in der Regel insgesamt ca. sechs Zyklen. Aufgrund des bekannten Nebenwirkungsspektrums von Cetuximab wurde prophylaktisch vor jeder Gabe ein Antihistaminikum (1 Amp. Tavegil) und ein H₂-Blocker (Histaminrezeptortyp) (1 Amp. Ranitidin) als Prämedikation appliziert. Zusätzlich erfolgte in den ersten drei Zyklen die Applikation von 20 mg Dexamethason. Zur Vorbeugung der Hautreaktionen wurde prophylaktisch 1 x täglich Doxycyclin 100 mg oder Minocyclin 50 mg 2 x täglich

verabreicht. Zusätzlich wurden die Patienten zur intensiven Hautpflege mit speziellen Pflegemitteln angehalten.

3.2.4 Definitive Radiotherapie

Vor Beginn einer RT wurde für jeden Patienten eine eigene thermoplastische Bestrahlungsmaske zur Immobilisation angefertigt. Die Bestrahlungsplanung erfolgte in CT-gestützter, 3D-konformaler Technik. Die perkutane RT wurde an einem Linearbeschleuniger in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) mit simultan integriertem Boost (SIB) durchgeführt. Diese moderne Technik der Bestrahlungsplanung ermöglicht im Vergleich zur konventionellen CT-geplanten Technik eine gute Schonung der Speicheldrüsen. Daraus resultiert eine Reduktion der Mundtrockenheit, die mit einer erhöhten Lebensqualität für die Patienten einhergeht (52). Die Bezeichnungen für die einzelnen Zielvolumen sind wie folgt: PTV = physical target volume, clinical target volume (CTV), gross tumor volume (GTV). Die Zielvolumendefinitionen sind in International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 83) festgelegt. Das PTV 1 umschloss den makroskopischen Tumor sowie die Lymphknotenmetastasen mit einer ED von 2,12 Gy bis zu einer GD von 70 bzw. 72 Gy, 5 x pro Woche, insgesamt 33 bzw. 34 Fraktionen. Das PTV 2 umfasste die benachbarten Lymphabflusswege (LAW), die ein hohes Risiko zur Metastasierung hatten, mit einer ED von 1,94 Gy bis zu einer GD von 64 Gy. Das PTV 3 erfasste die elektiven LAW, die ein niedriges Risiko zeigten, mit einer ED von 1,64 Gy bis zu einer GD von 54 Gy. Das PTV umschloss das CTV mit 3 mm Sicherheitsabstand zur Erfassung der Lageungenauigkeiten sowie patientenabhängigen Veränderungen. Das CTV umfasste das GTV mit einem anatomisch sinnvollen Sicherheitssaum.

Vor Beginn der Therapie wurden alle Patienten über die Wirkungen und Nebenwirkungen von Alkohol und Nikotin unter der RT aufgeklärt und dringlich angeraten auf diese beiden Noxen zu verzichten.

3.2.5 Supportivtherapie

Die Supportivmaßnahmen in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren mit RT bzw. RCT sind ein wichtiger Bestandteil der gesamten Therapie. Zu Beginn der RCT wurden die Patienten über die Notwendigkeit und Durchführung dieser Maßnahmen aufgeklärt. Zur Supportivtherapie bei der RT von Kopf-Hals-Tumoren gehören entsprechend den akuten Nebenwirkungen die prophylaktische Vorbeugung bzw. Minimierung dieser Beschwerden, um Therapiepausen oder gar Therapieabbrüche zu vermeiden. Zu den akuten Nebenwirkungen der RT zählen u.a. Mukositis, Soor-Mukositis, Erythem, Schmerzen, Dysphagie, Appetitverlust und konsekutiver Gewichtsverlust, vermehrte Produktion von zähem Schleim. Zur Behandlung von Erythemen bis hin zu Epitheliolysen wurden Linimentum aquosum, Dexpanthenol und Polyhexamid-Umschläge verwendet. Zur Prophylaxe bzw. Therapie von Mukositis wurden mehrmals täglich Mundspüllösungen wie z.B. Salbeitee, Mukositis-Lösung ohne Analgesie (Dexpanthenol 25 g, Braunol 50 g, Aqua ad 500 g) oder Mukositis-Lösung mit Analgesie (Inhalt w.o., zusätzlich Lidocainhydrochlorid 2,5 g) angewandt. Bei Vorliegen von Soor-Mukositis wurde die bereits verwendete Mundpflege intensiviert und um ein antimykotisches Lokalthapeutikum, wie z.B. Ampho-Moronal-Suspension mit 4 x 2 Pipetten täglich erweitert. Ein systemischer Soorbefall konnte, mit Fluconazol 1 x 200 mg, am ersten Tag und anschließend mit 1 x 100 mg täglich, bis zu sieben oder 14 Tagen, je nach Befund, behandelt werden. Eine weitere wichtige, die Therapie limitierende Nebenwirkung, waren tumor- oder therapiebedingte Schmerzen der Patienten. Die Schmerzeinstellung erfolgte nach dem World Health Organization-Stufenschema (WHO): in der ersten Stufe wurden Nicht-Opioide, wie z.B. Metamizol bis max. 5 x 40°, Diclofenac 3 x 50 mg, oder Ibuprofen 3 x 800 mg verabreicht. In der zweiten Stufe kamen ebenfalls Nicht-Opioide zum Einsatz sowie zusätzlich schwache Opioide, wie z.B. Tramadol bis zu 5 x 40°. Ab Stufe 3 kamen zu den Nicht-Opoiden schließlich starke Opioide, beispielsweise Morphin, die mit 2 x 10 mg begonnen wurden und je nach Bedarf langsam gesteigert wurden. Die Behandlung mit Opoiden brachte andere Nebenwirkungen mit sich, wie Übelkeit, Obstipation und Müdigkeit. Diese wurden prophylaktisch z.B. mit Paspertin 3 x 30° gegen die Übelkeit, Movicol ein bis drei Beutel pro Tag gegen Obstipation eingesetzt. Die von Cisplatin induzierten Nebenwirkungen beinhalten Nephro- und Ototoxizität, Blutbildveränderungen sowie Übelkeit und Erbrechen. Zur Vermeidung eines akuten

Nierenversagens oder chronischen Nierenfunktionsstörungen war eine intensive Hydratation vor und nach Cisplatinapplikation notwendig. Zur frühzeitigen Erkennung von pathologischen Laborparametern wurden engmaschige Blutabnahmen unter der Radiochemotherapie durchgeführt. Hierbei waren z.B. die Leukozytenzahl, die Anzahl der Thrombozyten sowie der Hb-Wert von besonderer Bedeutung. So wurde bei Abnahme der Leukozyten $< 1/ \text{nl}$ ein humaner Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), z.B. Filgrastim s.c sowie prophylaktische Antibiose appliziert und die Patienten umkehrisoliert, um eine neutropene Infektion vorzubeugen. Bei Abfall des Hb-Wertes unter 8 mg/dl wurden, zur Nutzung des Sauerstoffeffektes, Elektrozytenkonzentrate transfundiert. Zur Vermeidung der, von der Chemotherapie induzierten, Übelkeit standen diverse Antiemetika zur Verfügung, wie z.B. 5-HT3-Antagonisten (5-Hydroxytryptamin 3), Aprepitant, die nach einem festgelegten Schema gegeben wurden.

Zu den therapiebegleitenden Maßnahmen gehörte auch die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG) zur Sicherstellung der Ernährung unter der Therapie. Wegen der Dysphagie und Analgesie waren die Patienten nicht nur bei der oralen Nahrungsaufnahme eingeschränkt, sondern auch bei der Medikamenteneinnahme. Mit der PEG-Sonde ließen sich auch die Medikamente problemlos verabreichen.

Eine weitere invasive Vorsorgemaßnahme war die Anlage eines Tracheostomas zur Freilegung der Atemwege und somit Sicherstellung der Atmung bei Patienten mit ausgedehntem Tumorwachstum im Bereich der Atemwege.

Zu den nicht-invasiven, aber ebenso wichtigen Maßnahmen unter der Therapie, gehörten auch die psychoonkologische, physiotherapeutische, logopädische und sozialmedizinische Betreuung der Patienten.

3.3 Beurteilung der Nebenwirkungen

3.3.1 Akute hämatogene Toxizität

Die akuten hämatogenen Nebenwirkungen (ab Beginn der Therapie bis zum 90. Tag nach Therapie) wurden nach den Common Toxicity Criteria (CTC) Version 3.0 erfasst. In beiden Therapiegruppen wurde die akute hämatogene Toxizität bzgl. der Symptome Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie jeweils gemäß den CTC-Kriterien in

4 Grade eingeteilt: Grad 0: keine, Grad 1: gering/leicht, Grad 2: mäßig/deutlich, Grad 3: stark/ausgeprägt, Grad 4: lebensbedrohlich.

In der TPF-Gruppe wurde die akute hämatogene Toxizität zuerst während bzw. nach Ende der TPF-Therapie erfasst, sowie anschließend während bzw. nach Ende (bis zum 90.Tag) der RCT bzw. RIT.

3.3.2 Akute und späte nicht-hämatogene Toxizität

Die akuten (bis zum 90. Tag) und späten (ab dem 91. Tag nach Therapie) nicht-hämatogenen Nebenwirkungen wurden nach den CTC-Kriterien Version 3.0 erfasst.

Als akute nicht-hämatogene Nebenwirkungen wurden Mukositis, Erythem bzw. Radiodermatitis und Dysphagie erfasst. Als späte nicht-hämatogene Toxizitäten wurden Xerostomie, Trismus, Osteoradionekrose und Dysphagie erfasst.

Für die TPF-Gruppe wurden die o.g. akuten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen ab Beginn der RCT oder RIT bis zum 90. Tag der Therapie erfasst. Für die RCT-Gruppe war der Erfassungszeitraum der selbigen Nebenwirkungen ebenso ab Beginn bis zum 90. Tag der Therapie.

Die späten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen waren für beide Therapiegruppen dieselben und wurden ab dem 91. Tag der RCT oder RIT erfasst.

3.4 Statistik

Für die retrospektive Analyse wurden die gesamten Patientendaten aus der klinikinternen Datenbank akquiriert und nach den o.g. Einschlusskriterien eingeschlossen. Die erhobenen Patientendaten wurden in einer Excel-Tabelle archiviert. Die statistische Datenanalyse wurde mit Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 für Windows erhoben.

Die Arbeit wurde mit Hilfe eines Statistikers ausgewertet.

Der primäre Endpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren das lokoregionär-rezidivfreie Überleben, das metastasenfremie Überleben, das krankheitsfreie Überleben, sowie akute hämatogene Toxizitäten und akute und späte nicht-hämatogene Toxizitäten. Die Überlebenszeitanalyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-rank-Test auf statistische Signifikanz durchgeführt. Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ galten als statistisch signifikant. Für das

Gesamtüberleben wurde der Zeitraum ab Beginn der Therapie bis zum Tod des Patienten oder bis zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme betrachtet. Zur Berechnung des lokoregionär-rezidivfreien Überlebens wurde der Zeitpunkt ab Therapiebeginn bis zum Eintritt eines lokalen oder regionären Rezidivs bzw. Progress gewertet. Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum vom Beginn der Therapie bis zum Eintritt eines lokalen oder regionären Rezidivs bzw. Progress bzw. einer Metastasierung.

3.5 Nachsorge

Die Nachsorge der behandelten Patienten erfolgte ca. sechs bis acht Wochen nach Therapieende, danach alle drei Monate in den ersten zwei Jahren und anschließend halbjährlich in den jeweiligen Strahlentherapie- und HNO-Kliniken. In der Nachsorge wurde das Therapieansprechen mit klinischer Untersuchung, evtl. mit Probeentnahmen sowie mit CT-bzw. MRT-Untersuchung nach RECIST-Kriterien evaluiert. Die dort erhobenen Befunde flossen in die Datenauswertung ein. Patienten, die nicht zur Nachsorge erschienen, wurden mit Hilfe von deren Hausärzten oder anderen behandelnden Kliniken erreicht. Bei einigen Patienten, die sonst nicht aufzufinden waren, wurde eine Anfrage im Auskunftssystem des Melderegisters der Berliner Bezirksämter vorgenommen. Daten, die nicht zur Verfügung standen, wurden als fehlend gewertet. Die engmaschige Nachsorge der Patienten diene zur frühzeitigen Erkennung von möglichen Lokalrezidiven oder Fernmetastasen und damit zur frühzeitigen Einleitung einer individuellen Therapie.

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über insgesamt 68 Monate.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und Tumorlokalisation

Insgesamt wurden 85 Patienten eingeschlossen.

TPF-Gruppe (n = 40):

Davon waren 40 Patienten in der TPF-Gruppe, die vor der RCT bzw. RIT eine ICT nach dem TPF-Protokoll (wie oben bereits erläutert) erhielten. Die Geschlechterverteilung in der TPF-Gruppe betrug 31 Männer (77,5%) und 9 Frauen (22,5%). Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten bei Erstdiagnose lag bei 56 (31 – 77) Jahren.

Die Verteilung der Tumorlokalisationen war wie folgt: 21 Patienten (52,5%) mit Oropharynx-Ca, zehn Patienten (25%) mit Larynx-Ca, sieben Patienten (17,5%) mit Hypopharynx-Ca. und zwei Patienten (5%) mit Mundhöhlen-Ca.

RCT-Gruppe (n = 45):

Die RCT-Gruppe, die eine primäre RCT bzw. RIT erhielt, umfasste 45 Patienten. Davon waren 30 (67%) männlichen und 15 (33%) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Erkrankungsalter in dieser Gruppe betrug 61 (45 – 78) Jahre. Auch in dieser Gruppe war die häufigste Tumorlokalisation im Oropharynx mit 23 Patienten (51,1%). Die weiteren Tumorlokalisationen waren wie folgt: Hypopharynx n = 16 (35,6%), Larynx n = 5 (11,1%) und Mundhöhle n = 1 (2,2%).

4.2 Einteilung nach der TNM-Klassifikation und Tumorstadien der Kopf-Hals-Tumore

Die Verteilung der T-Stadien in beiden Therapiegruppen stellte sich weitgehend homogen dar. Die Verteilung der Lymphknotenmetastasierung zeigte, dass die TPF-Gruppe einen ausgedehnteren Lymphknotenbefall hatte. Bei der Stadieneinteilung zeigten sich wiederum insgesamt eine annähernd gleichmäßige Verteilung für die Stadien III und IV in beiden Therapiegruppen (TPF-Gruppe: 38 von 40 Patienten im Stadium III/IV und RCT-Gruppe: 42 von 45 Patienten im Stadium III/IV).

TPF-Gruppe (n = 40):

In der TPF-Gruppe war die Zusammensetzung der T-Kategorien wie folgt: cT1: zwei Patienten (5%), cT2: acht Patienten (20%), cT3: 14 Patienten (35%), cT4a: 15 Patienten (37,5%) und cT4b: ein Patient (2,5%).

Die Lymphknotenmetastasierung in der TPF-Gruppe zeigte folgende Verteilung (N-Stadium): bei neun Patienten (22,5%) konnte kein Lymphknotenbefall diagnostiziert werden (cN0) auch eine cN1-Situation lag bei keinem Patienten vor. Bei einem Patienten (2,5%) lag eine cN2a-Situation vor. Bei 13 Patienten (32,5%) lag der Lymphknotenstatus cN2b vor und bei zwölf Patienten (30%) lag ein cN2c-Status vor. Ein cN3-Stadium kam bei fünf Patienten (12,5%) vor. Alle Patienten waren frei von Fernmetastasen (cM0).

RCT-Gruppe (n = 45):

In der RCT-Gruppe war ein Patient (2,2%) im cT1-Stadium und zwölf Patienten (26,7%) befanden sich im cT2-Stadium, sodass fast 1/3 der Patienten sich im cT1/2-Stadium befanden. 13 Patienten (28,9%) waren im Tumorstadium von cT3. 18 Patienten (40%) waren bereits im fortgeschrittenen cT4a-Stadium und ein Patient (2,2%) sogar im cT4b-Stadium.

Der Lymphknotenstatus in der RCT-Gruppe zeigte folgendes Ergebnis:

Elf Patienten (24,4%) hatten keinen Lymphknotenbefall (cN0), sechs Patienten (13,3%) hatten einen cN1-Status, bei vier Patienten (8,9%) lag ein cN2a-Situation vor, 16 Patienten (35,6%) hatten ein cN2b-Status, eine cN2c-Stadium kam bei sieben Patienten (15,6%) vor und ein Patient (2,2%) war bereits im cN3-Stadium.

Auch in dieser Gruppe waren alle Patienten frei von Fernmetastasen (cM0).

Eine Übersicht über Patientencharakteristika ist in der Tabelle 6 aufgeführt.

Kriterium	TPF-Gruppe (n = 40)	RCT-Gruppe (n = 45)
Geschlecht		
Männlich	31 (77,5%)	30 (67%)
Weiblich	9 (22,5%)	15 (33%)
Tumorlokalisation		
Mundhöhle	2 (5%)	1 (2,2%)
Oropharynx	21 (52,5%)	23 (51,1%)
Hypopharynx	7 (17,5%)	16 (35,6%)
Larynx	10 (25%)	5 (11,1%)
Tumorstadium		
T1	2 (5%)	1 (2,2%)
T2	8 (20%)	12 (26,7%)
T3	14 (35%)	13 (28,9%)
T4a	15 (37,5%)	18 (40%)
T4b	1 (2,5%)	1 (2,2%)
Lymphknotenmetastasen	9 (22,5%)	11 (24,4%)
N0	0 (0%)	6 (13,3%)
N1	1 (2,5%)	4 (8,9%)
N2a	13 (32,5%)	16 (35,6%)
N2b	12 (30%)	7 (15,6%)
N2c	5 (12,5%)	1 (2,2%)
N3		
UICC-Stadien		
Stadium III	2 (5%)	7 (15,4%)
Stadium IVa	30 (75%)	33 (72,6%)
Stadium IVb	6 (15%)	2 (4,4%)

Tab. 6: Patientencharakteristika der beiden Gruppen

4.3 Therapieverläufe

4.3.1 Verlauf der Induktionschemotherapie mit TPF in der TPF-Gruppe

In der TPF-Gruppe (n = 40) erhielten insgesamt 33 Patienten (82,5%) die geplanten drei Zyklen ICT nach dem TPF-Schema ohne Dosisreduzierung und Unterbrechung. Fünf Patienten (12,5%) erhielten nur zwei der geplanten drei Zyklen der Chemotherapie. Bei diesen fünf Patienten lagen folgende Gründe für die Abbrüche der Zyklen vor: bei drei Patienten kam es zu akuten erhöhten Toxizitäten, wie prärenales Nierenversagen sowie zur Oto- und Nephrotoxizität. Bei einem Patienten kam es zum Tumorprogress und bei einem Patienten wurde die TPF-Therapie wegen des fehlenden Tumoransprechens nicht fortgesetzt.

Bei zwei (5%) Patienten konnte nur ein Zyklus TPF-Chemotherapie verabreicht werden. Ein Patient hatte die weiteren Gaben abgelehnt und bei dem anderen Patienten wurde die TPF-Gabe wegen akuten Nierenversagens mit passagerer Hämodialyse abgebrochen.

Im Anschluss an die TPF-Therapie folgte die RCT bzw. die RIT oder die alleinige RT (bei zwei Patienten (5%), die in die Deutschen Larynx-Organerhalt-Studiengruppe (DeLOS) eingeschlossen waren). Diese 2 Patienten haben die alleinige RT bis zu einer GD von 70 Gy, ohne Unterbrechung, erhalten.

4.3.2 Verlauf der Radiochemotherapie in der TPF-Gruppe

Von insgesamt 40 Patienten in der TPF-Gruppe erhielten nur 14 Patienten (35%) die Radiochemotherapie, davon zwölf Patienten mit geplanten zwei Zyklen Cisplatin ohne Unterbrechung und Dosisreduzierung.

Bei zwei Patienten konnte nur ein Zyklus Cisplatin gegeben werden, da es im Verlauf zur Verschlechterung des AZ mit akutem Nierenversagen kam. Einer dieser Patienten konnte auch die RT nicht fortsetzen, sodass sie bei 22 Gy (aus unbekanntem Gründen) abgebrochen wurde, wobei die zuvor durchgeführten drei Zyklen der TPF-ICT eine komplette Remission (CR) des Tumors zeigten (nach Ende der TPF-Therapie). Nach elf Monaten zeigte dieser Patient Metastasen eines im Jahre 2006 diagnostizierten Harnblasenkarzinoms, an deren Folgen er verstarb. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient mit seinem Kopf-Hals-Tumor in kompletter Remission.

4.3.3 Verlauf der Radioimmuntherapie in der TPF-Gruppe

In der TPF-Gruppe erhielten 24 Patienten (60%) eine definitive RIT mit Cetuximab. Bei diesen Patienten bestand eine Kontraindikation für Cisplatin aufgrund erhöhter Kreatininwerte.

In der TPF-Gruppe (n = 40) hatten über die Hälfte der Patienten eine Kontraindikation für Cisplatin nach der Vorbehandlung mit TPF-ICT und erhielten anschließend die Therapie mit Cetuximab (mit loading dose beginnend). Von diesen 24 Patienten erhielten vier Patienten sieben Zyklen und 13 Patienten sechs Zyklen Antikörpertherapie mit Cetuximab ohne Unterbrechung.

Fünf Zyklen Cetuximab erhielten vier Patienten, wobei es bei zweien zu Hauttoxizitäten 4. Grades kam.

Bei zwei Patienten konnten nur vier Zyklen der Antikörpertherapie appliziert werden, worunter es bei einem Patienten zu rezidivierender Übelkeit kam und bei einem anderen Patienten wurden Hauttoxizitäten 3. Grades dokumentiert.

Bei einem Patient mussten die Cetuximabgaben schon nach dem 3. Zyklus abgebrochen werden, da er eine schwere Pneumonie mit Pilzbefall und Hauttoxizität 3. Grades entwickelte.

4.3.4 Verlauf der Radiochemotherapie in der RCT-Gruppe

In der RCT-Gruppe (n = 45) kamen zwei Therapieschemata zur Anwendung: die RCT oder, bei Kontraindikationen gegen die Chemotherapie mit Cisplatin, die RIT mit Cetuximab. Eine alleinige RT kam in der RCT-Gruppe nicht vor.

In der RCT-Gruppe erhielten 31 Patienten (69%) eine kombinierte RCT mit Cisplatin und 14 Patienten (31%) eine RIT mit Cetuximab.

Bei 30 Patienten konnten die geplanten zwei Zyklen der Chemotherapie, ohne Unterbrechung und Dosisreduzierung, appliziert werden.

Bei einem Patienten wurde der zweite Zyklus der Chemotherapie von Cisplatin auf Carboplatin (nach AUC sechs für fünf Tage) umgestellt, da es im Verlauf der Therapie zu Nierenfunktionsstörungen kam.

Ein weiterer Patient zeigte erhöhte Kreatininwerte während der Behandlung, so dass der zweite Zyklus der Chemogabe am dritten Tag abgebrochen wurde. Weiter lehnte

dieser Patient die letzte Fraktion der RT ab, sodass sie bei einer GD von 67,88 Gy beendet wurde.

4.3.5 Verlauf der Radioimmuntherapie in der RCT-Gruppe

In der RCT-Gruppe (n = 45) erhielten 14 Patienten (31%) die RIT.

Von diesen 14 Patienten erhielten acht Patienten sechs Zyklen und sechs Patienten fünf Zyklen Cetuximab ohne Unterbrechung und Dosisreduzierung.

Lediglich bei zwei Patientinnen wurden Nebenwirkungen wie Hauttoxizität 3. Grades und rezidivierende Übelkeit beobachtet.

Eine Übersicht über die gesamten Therapiedurchführungen und die Therapieverläufe in beiden Gruppen ist in Tabelle 7 dargestellt.

Kriterium	TPF-Gruppe (n = 40)	RCT-Gruppe (n = 45)
TPF-ICT:		
3 Zyklen TPF	33 (82,5%)	/
2 Zyklen TPF	5 (12,5%)	/
1 Zyklus TPF	2 (5%)	/
Anschluss therapie:		
RCT mit Cisplatin:	14 (35%)	31 (69%)
2 Zyklen Cisplatin	12 (30%)	30 (67%)
1 Zyklus Cisplatin	2 (5%)	1 (2%)
RIT mit Cetuximab:	24 (60%)	14 (31%)
7 Zyklen Cetuximab	4 (10%)	/
6 Zyklen Cetuximab	13 (32,5%)	8 (18%)
5 Zyklen Cetuximab	4 (10%)	6 (13%)
4 Zyklen Cetuximab	2 (5%)	/
3 Zyklen Cetuximab	1 (2,5%)	/
RT alleinig	2 (5%)	/
Bestrahlungsdosis		
72Gy	8 (20%)	/
70Gy	30 (75%)	43 (96%)
	1 (2,5%)	1 (2%)

70-60Gy < 60Gy	1 (2,5%)	1 (2%)
Todesfälle:	16 (40%)	16 (36%)
Tumorbedingt	9 (22,5%)	8 (18%)
Therapieassoziiert	0 (0%)	2 (4%)
Andere Ursachen	7 (17,5%)	2 (4%)
Unklar	0 (0%)	4 (9%)

Tab. 7: Therapiedurchführung und Verlauf der Therapien

d = Tag, n = Anzahl, RT = Radiotherapie, TPF-ICT = Docetaxel Cisplatin 5-FU-Induktionschemotherapie, RCT = Radiochemotherapie, RIT = Radioimmuntherapie, Gy = Gray

4.4 Therapieansprechen in beiden Gruppen (nach TPF+RCT oder RIT bzw. RCT oder RIT ohne TPF)

TPF-Gruppe (n = 40):

Das Ansprechen auf die TPF-Therapie (nach Abschluss der TPF-Therapie) zeigte folgendes Ergebnis: bei vier Patienten (10%) wurde eine CR und bei 28 Patienten (70%) eine partielle Remission (PR) erreicht. Sechs Patienten (15%) zeigten kein Tumoransprechen (SD) und ein Patient (2,5%) hatte einen Tumorprogress (PD) nach der ICT. Bei einem Patienten (2,5%) war aufgrund fehlender Dokumentation kein Therapieansprechen evaluierbar.

Remissionsstatus	TPF-Gruppe (n = 40)
CR	4 (10%)
PR	28 (70%)
SD	6 (15%)
PD	1 (2,5%)
NA	1 (2,5%)

Tab. 8: TPF-Gruppe (n = 40); Remissionsstaus nach der TPF-Therapie

CR= Komplette Remission; PR = Partielle Remission; SD = Stable Disease; PD = Progressive Disease; NA = nicht angegeben

Das Ansprechen in der TPF-Gruppe auf die RCT wurde drei Monate nach Therapieende evaluiert und zeigte folgendes Ergebnis: in der TPF-Gruppe erhielten 14 Patienten (35%) die RCT. Elf Patienten (27,5%) erreichten eine CR und drei Patienten (7,5%) hatten einen PD.

Die RIT erhielten in der TPF-Gruppe 24 Patienten (60%), wobei es bei 16 Patienten (40%) zu einer CR kam. Bei acht Patienten (20%) kam es nach Therapieende zu einem PD.

Zwei Patienten (5%) in der TPF-Gruppe haben die alleinige Radiotherapie erhalten. Ein Patient (2,5%) hatte eine CR und ein Patient (2,5%) hatte einen PD. Das Ansprechen wurde drei Monate nach Therapieende evaluiert.

Remissionsstatus	RCT/RIT/all. RT (n = 40)	RCT (n = 14)	RIT (n = 24)	alleinige RT (n = 2)
CR	28 (70%)	11 (27,5%)	16 (40%)	1 (2,5%)
PR	0	0	0	0
SD	0	0	0	0
PD	12 (30%)	3 (7,5%)	8 (20%)	1 (2,5%)

Tab. 9: TPF-Gruppe (n = 40); Remissionsstatus nach der RCT- bzw. RIT-Therapie oder alleiniger RT, CR = Komplette Remission; PR = Partielle Remission; SD = Stable Disease; PD = Progressive Disease

RCT-Gruppe (n = 45):

Das Ansprechen in der RCT-Gruppe auf die RCT zeigte folgendes Ergebnis: 31 Patienten erhielten eine RCT. 20 Patienten (44,4%) hatten eine CR und 2 Patienten (4,4%) eine PR. Bei neun Patienten (20%) kam es zum PD.

Das Ansprechen in der RCT-Gruppe auf die RIT, die bei 14 Patienten (31,1%) zur Anwendung kamen, hatten acht Patienten (17,8%) eine CR und bei sechs Patienten (13,3%) wurde ein PD nachgewiesen.

Remissionsstatus	RCT und RIT (n = 45)	RCT (n = 31)	RIT (n = 14)
CR	28 (62%)	20 (44%)	8 (18%)
PR	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)

SD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PD	15 (33%)	9 (20%)	6 (13%)

Tab. 10: RCT-Gruppe (n = 45); Remissionsstatus nach der RCT- bzw. RIT-Therapie

CR = Komplette Remission; PR = Partielle Remission; SD = Stable Disease; PD = Progressive Disease

4.5 Gesamtansprechen in beiden Gruppen

Das Gesamtansprechen in beiden Therapiegruppen (mit und ohne TPF) zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Die TPF-Gruppe hatte 28 Patienten (70%) mit CR und zwölf Patienten (30%) mit einem PD. In der TPF-Gruppe gab es keine Patienten mit PR oder fehlendem Ansprechen.

In der RCT-Gruppe (ohne TPF) hatten ebenfalls 28 Patienten (62%) eine CR und zwei Patienten (4%) eine PR. Ein PD wurde bei 15 Patienten (33%) beobachtet und bei keinem Patienten kam ein fehlendes Ansprechen vor.

4.6 Gesamtüberleben

Die hier in der Abbildung 1 dargestellte Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Gesamtüberlebensrate des Gesamtkollektivs (n = 85) in Bezug zur Überlebenszeit. Der Beobachtungszeitraum von beiden Gruppen erstreckte sich auf fünf Jahre und acht Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs lag bei 62,4%. Insgesamt traten 32 Todesfälle auf; wovon 17 tumor- bzw. zwei therapiebedingt verstarben.

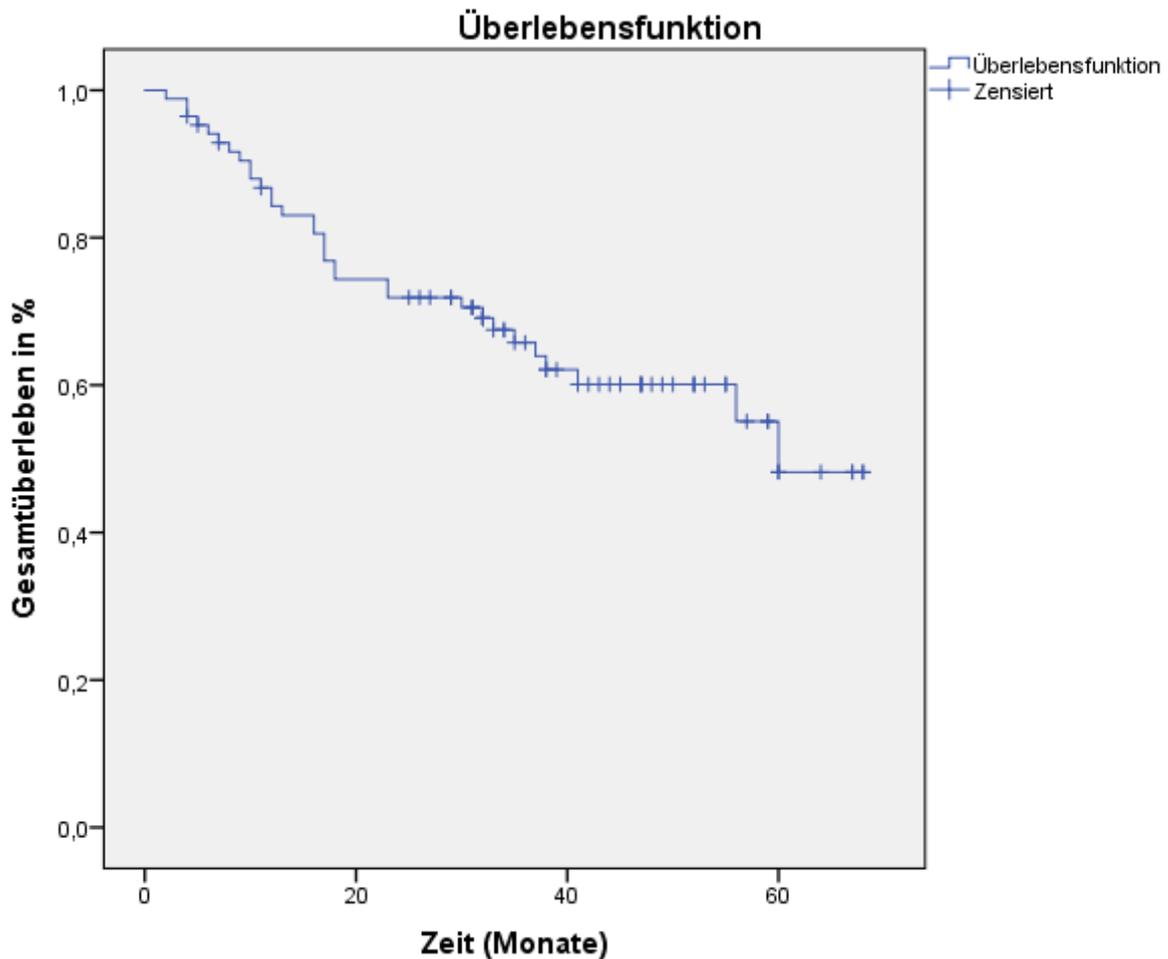


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs (n = 85)

Die folgende Abbildung 2 der Kaplan-Meier-Grafik stellt das Gesamtüberleben der beiden Therapiegruppen in Bezug zur Überlebenszeit dar. In der TPF-Gruppe kam es zu 16 (40%) Todesfällen, wobei neun Patienten (22,5%) tumorbedingt und sieben Patienten (17,5%) wegen anderer Ursachen verstarben. In der RCT-Gruppe verstarben ebenfalls 16 Patienten (35,6%), wobei acht Patienten (17,8%) tumorbedingt und zwei Patienten (4,4%) therapieassoziiert verstarben. Bei vier Patienten waren die Todesursachen unklar und zwei Patienten starben an anderen Ursachen. In der TPF-Gruppe zeigten sich 5-Jahres-Überlebensraten von 60% im Vergleich zur RCT-Gruppe mit 64,4%. Mit $p = 0,997$ lag kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen vor.

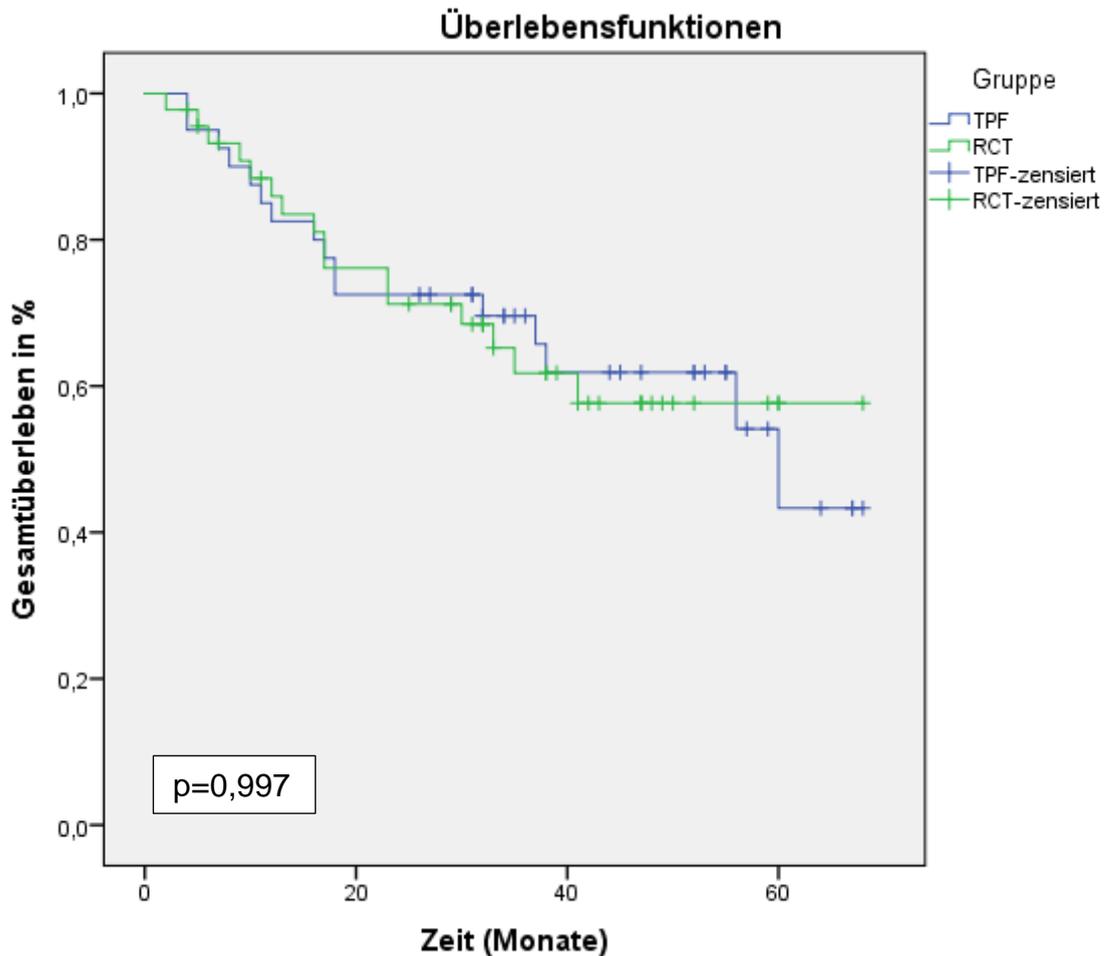


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der beiden Therapiegruppen

4.7 Lokoregionär-rezidivfreies Überleben

In der folgenden Abbildung 3 wird das lokoregionär-rezidivfreie Überleben der beiden Therapiearme dargestellt. In der TPF-Gruppe hatten elf (27,5%) von 40 Patienten ein Lokalrezidiv. In der RCT-Gruppe wurde bei 8 (17,8%) von 45 Patienten ein Lokalrezidiv nachgewiesen.

Die rezidivfreie Überlebensrate nach fünf Jahren lag in der TPF-Gruppe bei 72,5% und in der RCT-Gruppe bei 82,2%. Mit $p = 0,411$ lag kein statistisch signifikanter Unterschied im lokoregionär-rezidivfreien Überleben zwischen den beiden Gruppen vor.

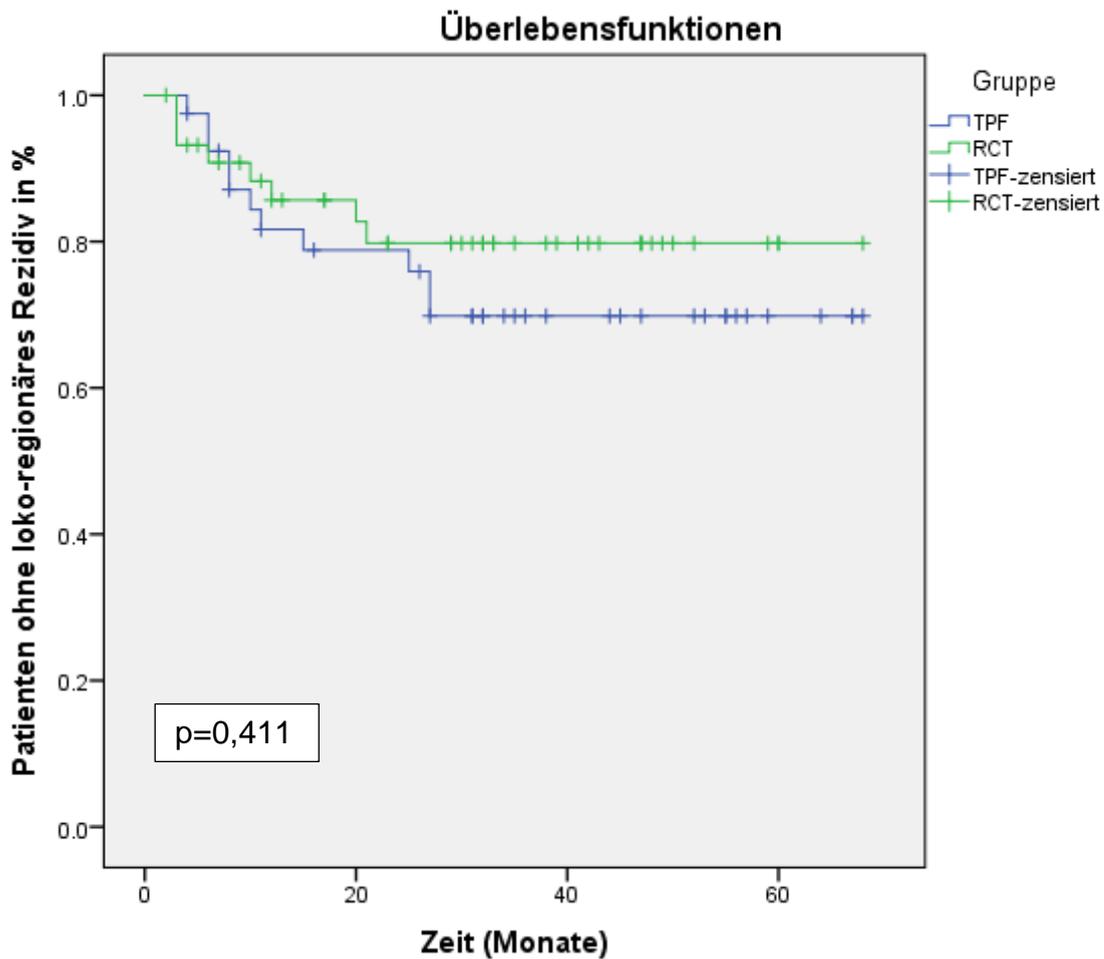


Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär-rezidivfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen

4.8 Metastasenfreies Überleben

Das metastasenfreie Überleben in der TPF-Gruppe lag nach 5 Jahren bei 97,5%. Lediglich bei einem Patienten kam es nach zwölf Monaten zu einer Fernmetastase. In der RCT-Gruppe hatten dagegen neun (20%) von 45 Patienten eine Fernmetastasierung. In der RCT-Gruppe lag das metastasenfreie Überleben bei 80%. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p = 0,012$).

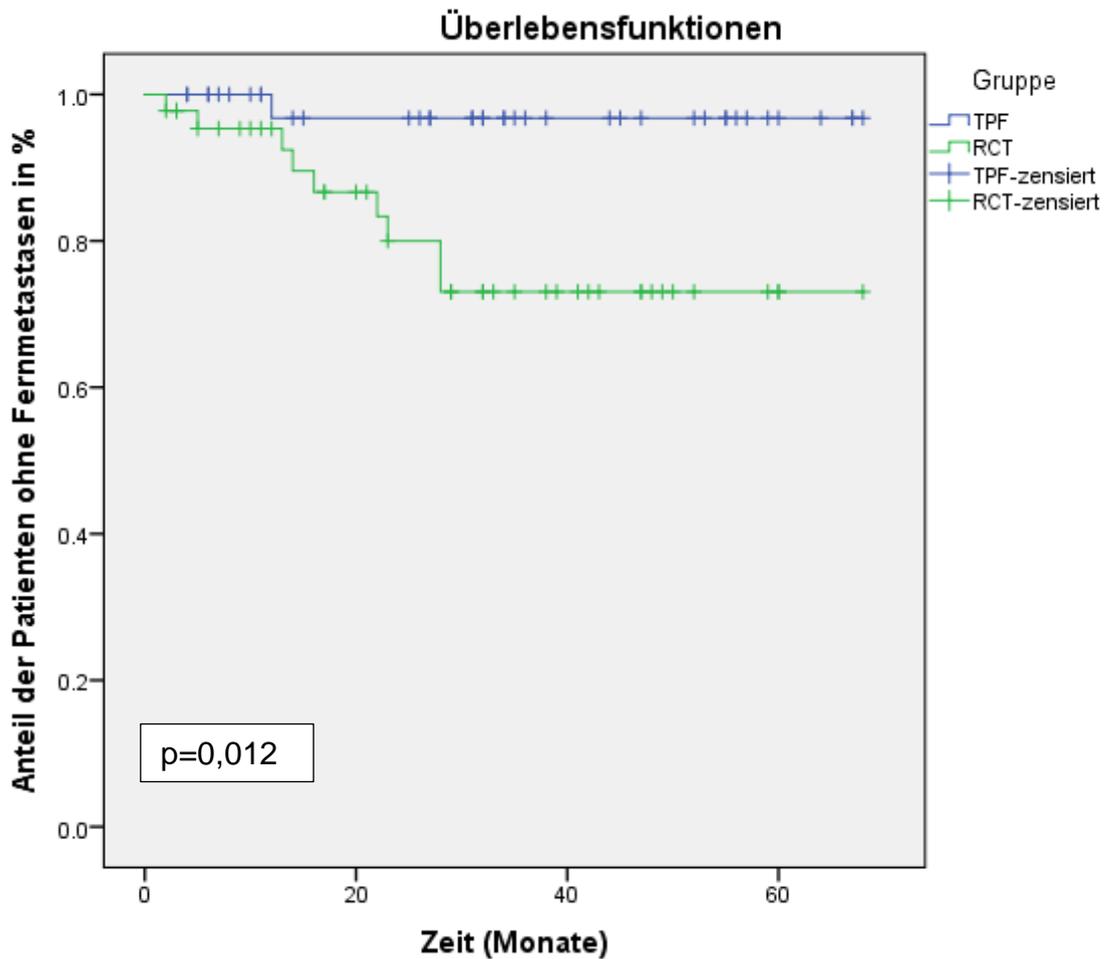


Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen

4.9 Krankheitsfreies Überleben

Bei Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens bestand kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen ($p = 0,370$). In der TPF-Gruppe zeigten zwölf (30%) von 40 Patienten ein Lokalrezidiv oder Fernmetastase und in der RCT-Gruppe hatten 17 (37,8%) von 45 Patienten ein Lokalrezidiv oder Fernmetastase.

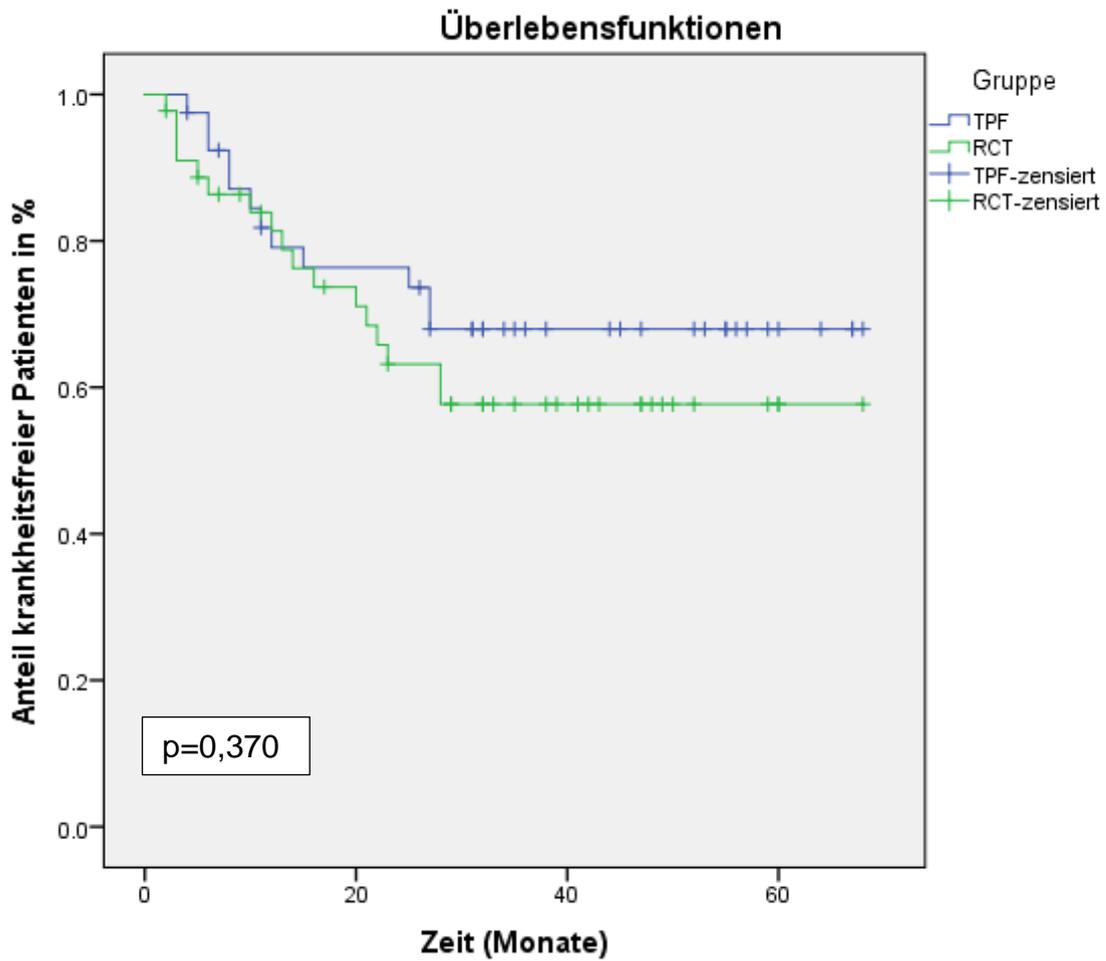


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen (DFS = Disease Free Survival)

4.10 Akute hämatogene und nicht-hämatogene Toxizität in der TPF-Gruppe

In der TPF-Gruppe wurde die ICT mit TPF in Bezug auf die akuten hämatogenen Nebenwirkungen insgesamt gut toleriert. Während der TPF-Therapie hatten nur drei Patienten eine Anämie mit Grad 3 oder 4. Zu Leukozytopenien 3. oder 4. Grades kam es bei elf Patienten. Von schweren Thrombozytopenien war keiner der Patienten betroffen. Bei 80-90% der Patienten hatte die Therapie keinen negativen Einfluss auf die Thrombozytenzahl.

Einen Überblick gibt die Tabelle 11.

Akute hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad X
Anämie	26 (65%)	2 (5%)	7 (17,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Leukozytopenie	14 (35%)	9 (22,5%)	4 (10%)	10 (25%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Thrombozytopenie	32 (80%)	4 (10%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)

Tab. 11: Akute hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; TPF-Gruppe (n = 40); (während der TPF-Therapie)

In der Anschlussstherapie mit RCT bzw. RIT zeigten sich die akuten hämatogenen Nebenwirkungen ebenfalls tolerabel. Bei vier (10%) Patienten kam es zu einer höhergradigen Anämie mit Grad 3 und 4. Leukozytopenien mit Grad 3 trat bei 4 (10%) Patienten auf und mit Grad 4 bei nur einem Patienten.

Thrombozytopenien mit Grad 3 oder 4 trat bei keinem Patienten auf. Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt eine Übersicht.

Akute hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad X
Anämie	21 (52,5%)	3 (7,5%)	10 (25%)	2 (5%)	2 (5%)	2 (5%)
Leukozytopenie	19 (47,5%)	8 (20%)	6 (15%)	4 (10%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Thrombozytopenie	33 (82,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)

**Tab. 12: Akute hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; TPF-Gruppe (n = 40);
(während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)**

Bei den akuten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen während der RCT oder der RIT war die Dysphagie mit Grad 3 am meisten vorhanden, insgesamt bei 26 (65%) von 40 Patienten. Über eine Mukositis mit Grad 3 klagten über die Hälfte der Patienten (21 Patienten; 52,5%). Ein Erythem 3. Grades kam bei 14 Patienten (35%) vor. Eine detaillierte Übersicht ist in Tabelle 13 wiedergegeben.

Akute nicht-hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad X
Dysphagie	2 (5%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	26 (65%)	0 (0%)	2 (5%)
Erythem	3 (7,5%)	7 (17,5%)	14 (35%)	14 (35%)	0 (0%)	2 (5%)
Mukositis	5 (12,5%)	3 (7,5%)	9 (22,5%)	21 (52,5%)	0 (0%)	2 (5%)

**Tab. 13: Akute nicht-hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; TPF-Gruppe
(n = 40); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)**

4.11 Akute hämatogene und nicht-hämatogene Toxizität in der RCT-Gruppe

In der RCT-Gruppe (n = 45) wurde die RCT bzw. die RIT, im Vergleich zur TPF-Gruppe, in Bezug auf hämatogene Toxizität insgesamt gut toleriert. Dabei kam es bei sechs Patienten (13,3%) zu einer Anämie Grad 3 und bei zwei Patienten (4,4%) zu einer Anämie Grad 4. Eine Leukozytopenie Grad 3 entwickelte sich bei sieben Patienten (15,5%). Thrombozytopenien mit Grad 3 entwickelte sich bei drei Patienten (6,7%). Eine Zusammenfassung aller Gradeinteilungen ist in Tabelle 14 dargestellt.

Akute hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad X
Anämie	27 (60%)	0 (0%)	8 (17,8%)	6 (13,3%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)
Leukozytopenie	20 (44,4%)	5 (11,1%)	11 (24,4%)	7 (15,5%)	0 (0%)	2 (4,4%)
Thrombozytopenie	36 (80%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)	0 (0%)	2 (4,4%)

**Tab. 14: Hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; (RCT-Gruppe (n = 45);
(während/nach der RCT- oder RIT-Therapie**

Die Verteilung der akuten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen in der RCT-Gruppe (n = 45) zeigte folgende Verteilung: Eine Dysphagie Grad 3 hatten 33 Patienten (74%), ein Erythem Grad 3 kam bei elf Patienten (26,1%) vor und eine Mukositis mit Grad 3 entwickelte sich bei 18 Patienten (41,3%). Die Tabelle 15 zeigt einen Überblick über alle Gradeinteilungen.

Akute nicht-hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3

Dysphagie	4 (8,7%)	5 (10,9%)	3 (6,5%)	33 (74%)
Erythem	11 (24%)	15 (32,6%)	8 (17,4%)	11 (26,1%)
Mukositis	7 (15,2%)	6 (13%)	14 (30,4%)	18 (41,3%)

Tab. 15: Akute nicht-hämatogene Toxizität nach CTC-Graden;
RCT-Gruppe (n = 45); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)

4.12 Späte nicht-hämatogene Toxizität in der TPF-Gruppe

An späten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen wurden Dysphagie, Xerostomie, Trismus und Osteoradionekrose dokumentiert. Zu höhergradiger Toxizität mit Grad 3 Ausprägung kam es wie folgt: Elf Patienten (27,5%) hatten eine Dysphagie, ein Patient (2,5%) beklagte eine Xerostomie, bei zwei Patienten (5%) kam es zum Trismus und eine Osteoradionekrose entwickelte sich bei einem Patienten (2,5%). Eine Zusammenfassung ist in Tabelle 16 dargestellt.

Späte nicht-hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Dysphagie	22 (55%)	3 (7,5%)	4 (10%)	11 (27,5%)
Xerostomie	18 (45%)	12 (30%)	9 (22,5)	1 (2,5%)
Trismus	35 (87,5%)	3 (7,5%)	0 (0%)	2 (5%)
Osteoradionekrose	39 (97,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)

Tab. 16: Späte nicht-hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; TPF- Gruppe (n = 40);
(nach der RCT- oder RIT-Therapie)

4.13 Späte nicht-hämatogene Toxizität in der RCT-Gruppe

Die späten nicht-hämatogenen Toxizitäten wurden wie folgt dokumentiert: Neun Patienten (20%) hatten eine Dysphagie Grad 3, ein Patient (2,2%) hatte eine Xerostomie Grad 3, einen Trismus zeigten drei Patienten (6,6%) auf und bei einem Patienten kam es zu einer Osteoradionekrose 3. Grades. Eine Übersicht ist in Tabelle 17 dargestellt.

Späte nicht-hämatogene Toxizität	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Dysphagie	24 (53,3%)	8 (17,7%)	4 (8,8%)	9 (20%)
Xerostomie	14 (31,1%)	18 (40%)	12 (26,6%)	1 (2,2%)
Trismus	40 (88,8%)	2 (4,4%)	0 (0%)	3 (6,6%)
Osteoradionekrose	44 (97,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,2%)

Tab. 17: Späte nicht-hämatogene Toxizität nach CTC-Graden; RCT-Gruppe (n = 45);
(nach der RCT- oder RIT-Therapie)

5. Diskussion

Die Therapie der lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumore ist eine medizinische Herausforderung. Trotz verbesserter RCT und moderner Bestrahlungstechniken sind die Raten an Rezidiven und die Gesamtüberlebenszeiten unbefriedigend. Dies ist durch einen sehr fortgeschrittenen Befund bei Erstdiagnose bedingt, der sich auch in der vorliegenden Arbeit widerspiegelt.

In der Untersuchung von insgesamt 85 Patienten konnte gezeigt werden, dass die ICT bei streng selektionierten Patienten gut verträglich ist. Bei 38 von 40 Patienten mit ICT konnten sequentiell suffiziente, kurative Bestrahlungsdosen von 70 Gy oder mehr appliziert werden. Die wesentlichen onkologischen Endpunkte scheinen mit dieser Behandlung mindestens gleichwertig zur Durchführung einer alleinigen simultanen RCT zu sein. Das metastasenfremie Überleben war bei den induktionsbehandelten Patienten sogar besser.

Durch die retrospektive Erfassung und fehlende Randomisierung ergeben sich Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit beider Therapieregime: Durch eine Selektionsbias kann es zu einer Beeinflussung der Ergebnisse kommen, indem beispielsweise Patienten aufgrund von retrospektiv nicht immer sicher zu erfassenden Kriterien oder Risikoprofilen bevorzugter Weise einem bestimmten Behandlungsregime zugeführt wurden.

Dies ist insbesondere der Fall, weil vermutlich Patienten mit ausgeprägtem nodalen Befall häufiger die Empfehlung zur ICT erhielten. Ferner ist die retrospektive, nicht standardisierte Auswertung von Toxizitäten immer kritisch, da bei fehlender Dokumentation nie gesichert ist, ob Symptome nicht aufgetreten sind oder vollständig erfasst wurden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können daher lediglich zur Hypothesengenerierung genutzt werden.

Die Geschlechterverteilung in der TPF-Gruppe betrug 31 Männer (78%) und neun Frauen (22%) und in der RCT-Gruppe waren es 30 Männer (67%) und 15 Frauen (33%). Dies zeigt, ähnlich wie die geschlechtsabhängigen Häufigkeitsverteilungen in der Literatur, dass Männer zwei- bis dreimal häufiger erkranken als Frauen, aber die Tendenz bei Frauen steigt (5).

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten in der TPF-Gruppe lag bei 56 Jahren, wobei der jüngste Patient 31 und der älteste Patient 77 Jahre waren. In der RCT-Gruppe waren die Patienten bei Erstdiagnose im mittleren Alter von 61 Jahren (von 45

bis 78 Jahren). Die häufigste Tumorlokalisation (über 50%) in beiden Gruppen war das Oropharynxkarzinom. In der RCT-Gruppe waren doppelt so viele Hypopharynxkarzinome wie in der TPF-Gruppe und in der TPF-Gruppe waren doppelt so viele Larynxkarzinome wie in der RCT-Gruppe.

Diese ungleiche Verteilung der Hypopharynx- und Larynxkarzinome in beiden Gruppen machen einen direkten Vergleich der Therapieergebnisse für diese Primärtumorlokalisationen schwieriger, da die Larynxkarzinome eine günstigere Prognose haben als die Hypopharynxkarzinome (39) und somit ist in der RCT-Gruppe eine, für den Therapieerfolg nachteilige Konstellation zu sehen.

Die Verteilung der Tumorstadien in beiden Gruppen zeigte ähnliche Ergebnisse, d.h. dass über die Hälfte der Patienten sich bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknotenmetastasierung vorstellten. Die Lymphknotenmetastasierung zeigte in der TPF-Gruppe einen ausgedehnteren Befall mit insgesamt 17 Patienten, die einen N2c bzw. N3-Status hatten. In der RCT-Gruppe waren es nur acht Patienten im N2c bzw. N3-Status. Diese ungleichmäßige Verteilung der N-Stadien in beiden Gruppen erschwert, wie zuvor beschrieben, die Aussagekraft der Therapieergebnisse.

In den letzten Jahren wurde die Wertigkeit einer ICT bei primär nicht resektablen Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Die Metaanalyse von Pignon aus dem Jahr 2000 belegte, dass eine ICT mit Cisplatin und 5-FU (PF) zu einer signifikanten Reduktion von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren führte, aber eine Verbesserung des Überlebens selbst konnte nicht belegt werden (53). Zum Zeitpunkt dieser Metaanalyse lagen noch keine Daten zu taxanhaltigen Regimen vor und es wurden auch keine sequentiellen Schemata mit ICT gefolgt von RCT untersucht (54).

Die im Jahr 2007 publizierten randomisierten Phase-III-Studien von Vermorken et al. (TAX 323) und Posner et al. (TAX 324) zeigten an 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, die mit einer ICT, welche aus einer Dreifachkombination aus TPF bestand, behandelt wurden, einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur ICT mit PF (35, 36). Dieser Vergleich der Dreifachkombination mit der Zweifachkombination aus PF zeigte eine mehr als zweifach gesteigerte mediane Überlebensdauer von 70,6 vs. 30,1 Monaten, sowie eine signifikant verbesserte lokale Tumorkontrolle und eine Reduktion von Fernmetastasen (36, 55). Allerdings erhielten die Patienten in der TAX 323-Studie eine alleinige RT, während den Patienten in der TAX 324-Studie konkomitant zur RT Carboplatin in einer Dosierung von AUC 1,5 1 x /Woche verabreicht wurde. In der TAX

323-Studie konnte bei inoperablen Patienten gezeigt werden, dass durch das TPF-Regime im Vergleich zur PF-Therapie eine signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens in etwas geringerem Maße (18,6 vs. 14,6 Monate, $p \leq 0,005$) erzielt wurde (35). Zusammenfassend lebten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, die im Rahmen dieser Studien eine neue Kombination mit TPF erhalten hatten, signifikant länger bei signifikant besserer Lebensqualität als Patienten, die mit dem alten Standard PF behandelt wurden. Auch in der TAX 324-Studie zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Laryngektomie-freies-Überleben (36, 55). Die bereits erwähnte große Metaanalyse aus dem Jahr 2013 mit 1772 Patienten zeigte einen Überlebensvorteil von 7,4% bei Patienten, die eine ICT mit TPF erhielten im Vergleich zu Patienten mit PF als ICT. Daneben war auch die Toxizität niedriger als in den bisherigen Studien mit PF als ICT. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt die TPF den neuen Standard in der ICT dar (37, 56, 57). In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte man in der TPF-Gruppe, die eine ICT mit TPF erhielt, im Vergleich zur RCT-Gruppe ohne ICT, ebenfalls eine signifikant niedrige Rate an Fernmetastasen feststellen (98% vs. 20%), aber keinen signifikanten Unterschied im lokoregionär-rezidivfreien (72% vs. 82%), krankheitsfreien und im Gesamtüberleben (60% vs. 64%). In einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie (PARADIGM) von Haddad et al. wurde die ICT mit TPF vs. alleinige RCT verglichen und konnte auch keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben (73% vs. 78%) feststellen.

Weiterhin zeigte sich ein erhöhtes Toxizitätsprofil, v.a. in Bezug auf die Neutropenien als schwerwiegendste und dosislimitierende Nebenwirkung in der Gruppe mit der ICT (58).

In unserer Arbeit entwickelten in der TPF-Gruppe elf (28%) von 40 Patienten während der ICT mit TPF eine Leukozytopenie Grad 3 oder 4 Ausprägung.

Eine Anämie Grad 3 oder 4 kam nur bei drei Patienten (8%) vor und eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 trat nicht auf. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Phase-III-Studie von Cohen et al. präsentiert, in der eine RCT mit und ohne TPF-ICT verglichen wurde und keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, rezidivfreien und krankheitsfreien Überleben festgestellt werden konnten. Die häufigste Nebenwirkung mit Grad 3 und 4 war im TPF-Arm ebenfalls die febrile Neutropenie (11%), sowie aus den akuten nicht-hämatogenen Nebenwirkungen die Mukositis mit 9%. In der Kombinationstherapie mit TPF kamen Mukositis (49%),

Dermatitis (21%), und Leukozytopenie (18%) am häufigsten vor (59). In unserer Arbeit lag die Rate der akuten hämatogenen sowie der akuten nicht-hämatogenen Toxizitäten in ähnlicher Häufigkeit (Leukozytopenie:12,5%, Mukositis: 52%, Erythem: 35%) vor. Aufgrund dieser Ergebnisse wird der Einsatz einer ICT nur bei Vorliegen von Hochrisikoprofilen (52) und nicht routinemäßig bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren (N2 oder N3) empfohlen (59).

Durch die vorgeschaltete ICT sind die Patienten zusätzlichen Nebenwirkungen, wie v.a. der gefährlichen und febrilen Neutropenie ausgesetzt und kommen für eine nachfolgende Chemotherapie mit Cisplatin häufig nicht mehr in Frage. Einige Patienten haben aufgrund ihrer Komorbiditäten, wie z.B. einer Niereninsuffizienz, Kontraindikationen gegen die Zugabe von Cisplatin. Für diese Patienten kommt eine Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab als alternative Therapieoption in Frage. Die Zulassung hierfür bildet die erste randomisierte Phase-III-Studie von Bonner et al., die zeigte, dass die konkomitante Verabreichung des Antikörpers zur primären RT einen Überlebensvorteil von 20 Monaten und eine signifikante Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle nach 2 Jahren im Vergleich zur alleinigen Radiatio brachte. Außerdem war durch die Applikation von Cetuximab keine signifikante Steigerung der radiogenen Nebenwirkungen festzustellen, sondern lediglich die für Cetuximab typische akneiforme Hautreaktion zu beobachten (49). Die Ergebnisse wurden in den 5-Jahres-Überlebensdaten bestätigt. Interessant war die Beobachtung, dass bei Patienten, die eine von Cetuximab induzierte Hautreaktion Grad 2 oder stärker hatten, ein besseres Überleben als bei Patienten mit keiner oder Grad 1 Hautreaktion zu verzeichnen war (60).

Da für die meisten Patienten die Symptomkontrolle und die Lebensqualität bei Therapieentscheidungen ebenso wichtige Kriterien sind, wird der Fokus immer mehr auf Therapieoptionen mit einem günstigen Toxizitätsprofil gesetzt, um somit auch mögliche Therapieabbrüche zu vermeiden.

In der TREMPIN-Studie erhielten 153 Patienten, die eigentlich Patienten für eine totale Laryngektomie (TLE) waren, drei Zyklen ICT nach dem TPF-Schema. Nach adäquatem Ansprechen (Tumorverkleinerung um > 50%) wurden sie in Arm A: Bestrahlung (70 Gy) + simultane Cisplatingabe (100 mg/m² an Tag 1, 22 und 43 der Radiatio) und Arm B: Cetuximab (400 mg/m² als Loading dose vor der RT und 250 mg/m² am ersten Tag der 7-wöchigen Bestrahlung, jeweils einmal wöchentlich)

randomisiert. Nach der TPF-ICT qualifizierten sich 85% der Patienten für die weitere Behandlung im Rahmen des Larynxerhalt-Protokolls (LP).

Wegen der TPF-induzierten Toxizität wurden einige Patienten für die Weiterbehandlung mit Cisplatin ausgeschlossen, die Cetuximab-Therapie war davon nicht betroffen. Bezüglich des primären Endpunkts, des Larynxerhalts, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach drei Monaten gesehen (Arm A: 92%; Arm B: 98%). Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich in der Toxizität: 16% der Patienten erlitten unter der Cisplatintherapie dauerhafte Nierenschädigungen, 18% wiesen hämatogene Nebenwirkungen auf – in der Cetuximab-Gruppe betrafen diese unerwünschten Wirkungen keinen Patienten. Die einzige Nebenwirkung, die im Cetuximab-Arm verstärkt auftrat, war die akneiforme Hautreaktion. Aufgrund des günstigeren Toxizitätsprofils in der Cetuximab-Gruppe war auch die Compliance der Patienten besser, wodurch 71% der Patienten die gesamte Therapie (Cetuximab + RT-Protokoll) erhalten konnten. Demgegenüber konnten in der Kontrollgruppe nur 43% der Patienten mit dem kompletten Protokoll (Cisplatin + RT-Protokoll) behandelt werden (61).

In der vorliegenden Arbeit erhielten in der TPF-Gruppe 24 von 40 Patienten (60%) nach der ICT mit TPF eine RIT mit Cetuximab und lediglich 14 Patienten (35%) eine RCT mit Cisplatin. Auch in unserer Arbeit wird gezeigt, dass durch eine vorgeschaltete ICT mit TPF die weitere Fortsetzung der Chemotherapie mit Cisplatin eingeschränkt ist. Im Vergleich dazu war die Anzahl der Patienten in der RCT-Gruppe, die mit Cetuximab behandelt wurden nur 14 (31%) und 31 Patienten (69%) erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin.

Durch diese ungleichmäßige Verteilung der Patienten wird der direkte Vergleich der beiden Therapiegruppen erschwert. Weiter könnte diese ein Hinweis für die schlechteren Voraussetzung der Patienten in der TPF-Gruppe sein (schlechter AZ, Komorbiditäten wie z.B. Nierenfunktionsstörung, kardiale Erkrankung, sehr fortgeschrittene Tumorerkrankung), weshalb eine anschließende konkomitante RCT mit Cisplatin nicht geeignet war, was auch in den Studien bewiesen wurde (62). Die Remissionsergebnisse direkt nach der TPF-Therapie zeigen gute bis sehr gute Ergebnisse, weil ca. 80% der Patienten eine CR (4 Patienten) oder PR (28 Patienten) zeigten. Diese Ergebnisse bieten eine gute Voraussetzung für eine Anschlussbehandlung. Wie bereits erwähnt, erhielten in der TPF-Gruppe über die Hälfte der Patienten (24 Patienten, 60%) nach der Triple-Therapie mit TPF eine

Anschlussstherapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab (Erbix). Die Remissionsergebnisse nach der RIT mit Cetuximab zeigten ein Verhältnis von 2:1 für die CR und den Tumorprogress, d.h. 16 Patienten befanden sich in kompletter Remission und acht Patienten hatten einen Tumorprogress. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen jener Patienten, die in der TPF-Gruppe eine Anschlussbehandlung mit Cisplatin erhalten haben (14 Patienten, 35%) stellt man eine mehr als dreifach höhere Anzahl an CR als PD fest (elf Patienten hatten eine CR und drei Patienten hatten einen PD).

Die Analyse der RCT-Gruppe, also Patienten, die eine primäre RCT mit Cisplatin (ohne ICT) erhielten, waren 31 (69%) von 45 (100%). In dieser Patientenpopulation hatten 20 Patienten eine CR, zwei Patienten hatten eine PR und neun Patienten wiesen einen PD nach. Der Rest der RCT-Gruppe, also 14 von insgesamt 45 Patienten erhielten eine RIT mit dem Antikörper Cetuximab. Hiervon waren acht Patienten in CR und sechs Patienten hatten einen PD.

In der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse in beiden Therapiegruppen lassen sich ähnliche Remissionsergebnisse in beiden Gruppen feststellen: die TPF-Gruppe zeigte insgesamt 28 Patienten mit CR (70%) und zwölf Patienten hatten einen PD (30%).

Die RCT-Gruppe hatte ebenfalls 28 Patienten (62%) mit CR und 15 Patienten (33%) mit PD.

In der Analyse der Überlebensdaten in beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, im lokoregionär-rezidivfreien und im krankheitsfreien Überleben aber es zeigte sich ein Trend zu Gunsten der RCT-Gruppe. Die RCT-Gruppe zeigte 5-Jahres-Überlebensraten im lokoregionär-rezidivfreien Überleben von 82% vs. 73% in der TPF-Gruppe, sowie etwas bessere 5-Jahres-Ergebnisse im Gesamtüberleben für die RCT-Gruppe (64% vs. 60%). Das metastasenfremie Überleben zeigte in der TPF-Gruppe eine deutliche Signifikanz ($p=0,012$) zu Ungunsten der RCT-Gruppe (98% vs. 80%), wie es bereits in mehreren Studien für die TPF-ICT gezeigt werden konnte (50) und dadurch konsekutiv besseres krankheitsfreies Überleben in der TPF-Gruppe (70% vs. 62%).

In der vorliegenden Arbeit sind keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Therapiegruppen (Ausnahme: metastasenfremie Überleben in der TPF-Gruppe überlegen) zu sehen, aber beim Vergleich der Überlebensdaten des Gesamtkollektivs (62% nach fünf Jahren) mit Überlebensdaten aus der Literatur (bei ähnlicher

Tumorstadienverteilung, 10% nach zehn Jahren) sieht man in der vorliegenden Arbeit deutlich bessere Ergebnisse (63).

In einer aktuellen Metaanalyse von Budach et al. werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt, indem gezeigt wird, dass das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben durch den Einsatz einer ICT nicht verbessert wird (64). Ähnliche Ergebnisse werden in der kürzlich publizierte Studie von Aydil et al. beschrieben, die keine Überlegenheit einer ICT vor der konkomitanten RCT sehen, wobei die ICT in dieser Studie mit Cisplatin und 5-FU (PF) durchgeführt wurde (65).

In Zusammenschau der hier zitierten Studien bietet die ICT mit TPF keinen Überlebensvorteil, sodass der Einsatz interdisziplinär in klinischen Studien erfolgen sollte und bei ausgewählten Patienten, die ein hohes Metastasierungsrisiko haben. Weiterhin sind prospektiv randomisierte multizentrische Studien notwendig, um nicht nur die Effektivität der Therapien sondern auch die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie einschätzen zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* . 66(1):7–30.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 55(2):74–108.
3. Wannemacher M, Wenz F, Debus J. *Strahlentherapie*. 2.Auflage. Heidelberg/Mannheim: Springer-Verlag; 2013.
4. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8.Auflage. Berlin: Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin; 2012. 11-26 p.
5. Smith CJ, Perfetti T a., Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(6):807–17.
6. Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res*. 2003;114:15–60.
7. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* . 2004;363(9420):1488–9.
8. Gillison ML. Human Papillomavirus – Associated Head and Neck Cancer Is a Distinct Epidemiologic, Clinical, and Molecular Entity. *Semin Oncol* . 2004;31(6):744–54.
9. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers The Role of Human Papillomavirus in Nongenital Cancers. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):58–81.
10. Ferris RL, Martinez I, Sirianni N, Wang J, López-Albaitero A, Gollin SM, Johnson JT, Khan S. Human papillomavirus-16 associated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a natural disease model provides insights into viral carcinogenesis. *Eur J Cancer* . 2005 Mar;41(5):807–15.
11. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stützer H, Preuss SF, Hoffmann TK, Speel, Ernst JM, Dienes HP, Pfister HJ, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis

- in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* . 2007 Apr 15;120(8):1731–8.
12. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* . 2007 Oct 15;121(8):1813–20.
 13. Hillbertz NS, Hirsch J-M, Jalouli J, Jalouli MM, Sand L. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res* . 2012 Oct;32(10):4201–12.
 14. Jalouli J, Jalouli MM, Sapkota D, Ibrahim SO, Larsson P-A, Sand L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res* . 2012 Feb;32(2):571–80.
 15. Lenarz, Thomas, Boenninghaus H-G. HNO. 12.Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
 16. Wittekind C, Meyer H. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7.Auflage. Weinheim: Springer-Verlag; 2010.
 17. Strutz J, Mann W. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2009.
 18. Liao C-T, Lee L-Y, Huang S-F, Chen I-H, Kang C-J, Lin C-Y, Fan K-H, Wang H-M, Ng S-H, Yen T-C. et al. Outcome analysis of patients with oral cavity cancer and extracapsular spread in neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2011 Nov 15;81(4):930–7.
 19. Kang C-J, Lin C-Y, Wang H-M, Fan K-H, Ng S-H, Lee L-Y, Chen I-H, Huang S-F, Liao C-T, Yen T-C. The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2011 Nov 15;81(4):e223-30.
 20. Ghadjar P, Simcock M, Schreiber-Facklam H, Zimmer Y, Gräter R, Evers C, Arnold A, Wilkens L, Aebbersold DM. Incidence of small lymph node metastases with evidence of extracapsular extension: clinical implications in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2010 Dec 1;78(5):1366–72.
 21. Ghadjar P, Pöttgen C, Joos D, Hayoz S, Baumann M, Bodis S, Budach W,

- Studer G, Stromberger C, Zimmermann F, Kaul D, Plasswilm L, Olze H, Bernier J, Wust P, Aebbersold DM, Budach V. Haemoglobin and creatinine values as prognostic factors for outcome of concurrent radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancers. *Strahlentherapie und Onkol* . 2016 Aug 20;192(8):552–60.
22. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft*. 2011 Oct;187(10):626–32.
 23. Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: historical and critical review. *Cancer Control* . 2002;9(5):387–99.
 24. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1341–8.
 25. Sadick M, Schoenberg SO, Hoermann K, Sadick H. Current oncologic concepts and emerging techniques for imaging of head and neck squamous cell cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* . 2012;11:Doc08.
 26. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS C, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* . 2004 May 6;350(19):1937–44.
 27. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* . 2004 May 6;350(19):1945–52.
 28. Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon J-P. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* . 2007 May [cited 2015 May 19];19(3):188–94.
 29. Pignon J-P, le Maître 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 Oncol* . 2009 Jul [cited 2015 Feb 27];92(1):4–14.

30. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol* . 2014 May;89(1):13–20.
31. Rudat V, Wannemacher M. Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx, and hypopharynx cancer. *Semin Surg Oncol* . 20(1):66–74.
32. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Garden AS, Shenouda G, Harris J, Ang KK. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* . 2003 Dec;69(3):227–36.
33. Jacobs JR, Pajak TF, Kinzie J, Al-Sarraf M, Davis L, Hanks GA, Weigensberg I, Leibel S. Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. A Radiation Therapy Oncology Group Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* . 1987 Feb;113(2):193–7.
34. Wolf G, Ki Hong W, Gross-Fisher S. 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 Jun 13;324(24):1685–90.
35. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van de Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre J-L- Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* . 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
36. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio R del C, Venkatesan V, Romanov Ilya, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner Lynn, Colevas AD, Norris CM, Haddad RI: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* . 2007 Oct 25;357(17):1705–15.
37. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon J-P. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a

- comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* . 2011 Jul;100(1):33–40.
38. Calais G. TPF: a rational choice for larynx preservation? *Oncologist* . 2010;15 Suppl 3:19–24.
 39. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee D-J, Leaf A, Ensley J, Cooper J. et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* . 2003 Nov 27;349(22):2091–8.
 40. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Thorstad W, Wagner H, Ensley JF, Cooper JS. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* . 2013 Mar 1;31(7):845–52.
 41. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2000 Aug 1;48(1):7–16.
 42. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Horiot J-C, Le Maître A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto L HJ, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon J-P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* . 2006 Sep;368(9538):843–54.
 43. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* . 1998 Apr;16(4):1318–24.
 44. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* . 2000 Apr;18(7):1458–64.

45. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* . 1999 Dec 15;91(24):2081–6.
46. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke K-D. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy coo. *J Clin Oncol* . 2005 Feb 20 [cited 2015 May 5];23(6):1125–35.
47. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* . 2003 Jan 1;21(1):92–8.
48. Ghadjar P, Simcock M, Studer G, Allal AS, Ozsahin M, Bernier J, Töpfer M, Zimmermann F, Betz M, Glanzmann C, Aebbersold DM. Concomitant Cisplatin and Hyperfractionated Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer: 10-Year Follow-Up of a Randomized Phase III Trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol* . 2012 Feb;82(2):524–31.
49. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MR, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* . 2006 Feb 9;354(6):567–78.
50. Ang KK, Harris J, Garden AS, Trotti A, Jones CU, Carrascosa L, Cheng JD, Spencer SS, Forastiere A, Weber RS. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99-14. *J Clin Oncol* . 2005 May 1;23(13):3008–15.
51. Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. *Lancet Oncol* . 2002 Nov;3(11):693–701.
52. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles

- EA, Miah AB, Newbold K, Tanay MA, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* . 2011 Feb;12(2):127–36.
53. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* (London, England) . 2000 Mar 18;355(9208):949–55.
 54. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L, Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* . 2001 Jul;23(7):579–89.
 55. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkquist EW, Blajman CR, Mickiewitz EA, Frenette GP, Plinar LF, Cohen RB, Steinbrenner LM, Freue JM, Gorbunova VA, Tjulandin SA, Racz LE, Adkins DR, Tishler RB, Roessner MR, Haddad RI. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* . 2009 May;20(5):921–7.
 56. 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.
 57. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, Jadaud E, Calais G. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst* . 2016 Apr;108(4).
 58. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Saris N, Lorch J, Beitler JJ, Limaye S, Riley S, Posner M. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck

- cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* . 2013 Mar;14(3):257–64.
59. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, Brockstein BE, Agulnik MB, Mittal BB, Yunus F, Samant S, Raez LF, Mehra R, Kumar P, Ondrey F, Marchand P, Braegas B, Seiwert TY, Villaflor VM, Haraf DJ, Vokes EE. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* . 2014 Sep 1;32(25):2735–43.
 60. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* . 2010 Jan;11(1):21–8.
 61. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, Blot E, Rives M, Reyt E, Tourani JM, Geoffrois L, Peyrade F, Guichard F, Chevalier D, Babin E, Lang P, Janot F, Calais G, Garaud P, Bardet E. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* . 2013 Mar 1;31(7):853–9.
 62. Brömme JO, Schmücking M, Arnold A, Giger R, Rauch D, Leiser D, Plasswilm L, Geretschläger A, Ghadjar P, Aebbersold DM. Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Strahlentherapie und Onkol* . 2013 Aug 4;189(8):618–24.
 63. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, Marnitz S, Olze H, Wernecke K-D, Ghadjar P. Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy (HART) of 70.6 Gy With Concurrent 5-FU/Mitomycin C Is Superior to HART of 77.6 Gy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer: Long-term Results of the ARO 95-06 Randomized Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol* . 2015 Apr;91(5):916–24.
 64. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, Matuscheck C. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus

concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* . 2015 Nov 14.

65. Aydil U, Akmansu M, Gümüşay Ö. Comparison of three different concurrent chemoradiation regimens for treatment of laryngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 2015.

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: T-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind(2010)]	11
Tab. 2: N-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind (2010)]	11
Tab. 3: M-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren nach dem TNM-System der UICC, [Wittekind (2010)]	12
Tab. 4: Histologischer Differenzierungsgrad (Grading) (Wittekind 2010)	12
Tab. 5: UICC-Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren (Wittekind 2010)	12
Tab. 6: Patientencharakteristika der beiden Gruppen	28
Tab. 7: Therapiedurchführung und Verlauf der Therapien	32
Tab. 8: TPF-Gruppe (n = 40); Remissionsstaus nach der TPF-Therapie	32
Tab. 9: TPF-Gruppe (n = 40); Remissionsstatus nach der RCT- bzw. RIT-Therapie oder alleiniger RT	33
Tab. 10: RCT-Gruppe (n = 45); Remissionsstatus nach der RCT- bzw. RIT-Therapie	34
Tab. 11: Akute hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; TPF-Gruppe (n = 40); (während der TPF-Therapie)	40
Tab. 12: Akute hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; TPF-Gruppe (n = 40); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)	41
Tab. 13: Akute nicht-hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; TPF-Gruppe (n = 40); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)	41
Tab. 14: Hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; (RCT-Gruppe (n = 45); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie)	42

Tab. 15: Akute nicht-hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; RCT-Gruppe (n = 45); (während/nach der RCT- oder RIT-Therapie).....	43
Tab. 16: Späte nicht-hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; TPF- Gruppe (n = 40); (nach der RCT- oder RIT-Therapie)	43
Tab. 17: Späte nicht-hämatogene Toxizität nach CTCAE-Graden; RCT-Gruppe (n = 45); (nach der RCT- oder RIT-Therapie)	44

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens des Patientenkollektivs (n = 85).....</i>	<i>35</i>
<i>Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens der beiden Therapiegruppen</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 3: Kaplan-Meier-Kurve des lokoregionär-rezidivfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen.....</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 4: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrien Überlebens der beiden Therapiegruppen</i>	<i>38</i>
<i>Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens der beiden Therapiegruppen (DFS = Disease Free Survival).....</i>	<i>39</i>

9. Abkürzungsverzeichnis

Amp.	Ampulle
AUC	Area Under the Curve
B[a]P	Benzo[a]pyren
AZ	Allgemeinzustand
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical target volume
DFS	Disease Free Survival
dl	Deziliter
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECE	Extracapsular Extension
ED	Einzeldosis

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
5-FU	5-Fluoruracil
g	Gramm
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GD	Gesamtdosis
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	humaner Papillomavirus
HSV	Herpes simplex Virus
H2	Histaminrezeptortyp
5-HT3	5-Hydroxytryptamin 3
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ICT	Induktionschemotherapie
KOF	Körperoberfläche
LAW	Lymphabflusswege
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
o.g.	oben genannten
PD	Progressive Disease/Tumorprogress
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PF	Cisplatin / 5- Fluoruracil
PR	Partielle Remission
PTV	Planning target volume/Zielvolumen
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RCT	Radiochemotherapie
RIT	Radioimmuntherapie
RT	Radiotherapie
s.c.	subcutan
SD	Stable Disease/kein Tumoransprechen
SIB	Simultan integrierter Boost
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TPF	Docetaxel / Cisplatin / 5-Fluoruracil
TNM	Tumor / Nodus (Lymphknoten) / Metastasen
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
UK	United Kingdom
USA	United States of America
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organization
w.o.	wie oben
z.B.	zum Beispiel

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elife Berisha, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Therapieergebnisse bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit und ohne Induktionschemotherapie (ICT) vor primär kurativer Radiochemotherapie (RCT) oder Radioimmuntherapie (RIT)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 27.05.2017

Unterschrift

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die beim Zustandekommen dieser Dissertation beigetragen haben.

Vielen Dank an Herrn PD Dr. med. Pirus Ghadjar für die stetige Unterstützung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Lutz Moser, der mich mit dem Thema vertraut gemacht hat und mit seiner motivierenden Art zur Verwirklichung dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach für seine stetige und umsichtige Unterstützung.

Ebenso danke ich meiner Familie, die mir jederzeit Unterstützung, Hilfe und Verständnis beim Gelingen meiner Arbeit entgegengebracht hat.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.