

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie,  
CCM  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Wirksamkeit und Toxizität von Docetaxel in der Therapie von Malignomen des Kopf-  
Hals-Bereichs

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Regina Grabow  
aus Berlin

Datum der Promotion: 12.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b> .....	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Malignome des Kopf-Hals-Bereichs .....	5
1.1.1 Hintergrund und Epidemiologie .....	5
1.1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Prävention .....	6
1.1.3 Tumorklassifikation von Kopf-Hals-Tumoren .....	7
1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik .....	7
1.1.5 Therapie und Behandlungsoptionen .....	8
1.2 Fragestellung .....	12
<b>2 Methodik</b> .....	<b>13</b>
2.1 Patientenpopulation und Einschlusskriterien .....	13
2.2 Behandlungsplan .....	13
2.2.1 Chemotherapieprotokoll .....	13
2.2.2 Begleit- und Prämedikation .....	14
2.2.3 Anschlusstherapie .....	15
2.2.4 Dosisreduzierung und Therapieabbruch .....	16
2.3 Erfassung der Toxizität .....	16
2.4 Erfassung von Nebenwirkungen .....	16
2.5 Lebensqualitätsmessung .....	16
2.6 Klinische Untersuchung .....	17
2.7 Statistische Analyse .....	17
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1 Patientencharakteristika .....	19
3.2 Therapieverlauf und Dosismodifikation .....	22
3.3 Aufgetretene Toxizität und Nebenwirkungen .....	26
3.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität .....	32
3.5 Therapieansprechen .....	35
3.6 Überleben und kumulative Inzidenz .....	38

<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>48</b>
4.1	Eigenschaften der Studienpatienten.....	48
4.2	Therapieverlauf .....	48
4.3	Toxizität unter der Therapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU .....	50
4.4	Therapieinduzierte Nebenwirkungen unter der Therapie.....	54
4.5	Auswirkungen auf die Lebensqualität .....	56
4.6	Therapieansprechen.....	57
4.7	Gesamtüberlebensrate und kumulative Inzidenz.....	58
4.8	Ausblick .....	64
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>

## Abstrakt

**Einleitung:** Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Effektivität und Toxizität von Docetaxel im Rahmen einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in unterschiedlichen Therapieansätzen bei Patienten mit einem diagnostizierten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich an der Charité Universitätsmedizin.

**Methodik:** In einer retrospektiven Erhebung wurden die klinischen Daten von Patienten mit einem diagnostizierten Kopf-Hals-Karzinom untersucht, die eine kurative oder palliative Therapie in der Charité-Universitätsmedizin erhielten. Anschließend erfolgte eine Analyse der Patientendaten, in der die Überlebensdaten, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Toxizität und die Lebensqualität der Patienten erfasst wurden.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 45 Patienten eingeschlossen (35 Patienten im kurativen und 10 Patienten im palliativen Therapieansatz). Die Therapieansprechrates des gesamten Patientenkollektivs lag bei 86% und die 3-Jahres-Überlebensrate bei 65,1%. Des Weiteren konnte eine mediane progressionsfreie Überlebensrate von insgesamt 32 Monaten, eine kumulative Inzidenz des lokoregionären Rezidivs von 16,9% und der Fernmetastasierungsrate von 10,4% nach drei Jahren festgestellt werden. 31% der Patienten fühlten sich kurz nach der Therapie in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Das Toxizitätsprofil wies am häufigsten myelotoxische Wirkungen mit Anämien (51%) und Leukopenien (58%) auf. Neutropenien waren nur bei 13% der Patienten aufgetreten. Eine Erhöhung der Leberwerte, die häufigste non-hämatologische Toxizität, war bei 53% aufgefallen. An Nebenwirkungen traten vermehrt gastrointestinale Beschwerden auf, worunter Nausea mit 27% am meisten vertreten war.

**Schlussfolgerung:** Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bietet ein hohes Gesamt- und progressionsfreies Überleben mit einer vertretbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs.

## Abstract

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the clinical effectiveness and toxicity of docetaxel with 5-fluorouracil and cisplatin as a therapy combination for patients with curable or metastatic/recurrent head and neck cancer.

**Methods:** In a retrospective study design we reviewed the medical records of patients at Charité University Hospital. Patients with a diagnosed locally advanced, metastatic, and/ or recurrent head and neck cancer were eligible. Survival data, clinical side effects, quality of life and toxicity profile were analyzed and scored according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.

**Results:** 45 Patients were included (35 patients got diagnosed a curative situation whereas 10 patients received a palliative status).

We observed an overall response rate of 86% and a 3-year survival of 65,1%. Median progression-free rate was 32 months. Cumulative incidence after three years for local recurrence became 16,9% and for distant metastasis 10,4%. Leucopenia (58%) and anaemia (51%) were the most common hematologic effects. In addition increased liver findings occurred at 53% of the patients and nausea (27%) was the most frequented side effect. 31% of the patients felt impaired in its quality of life.

**Conclusion:** Docetaxel in combination treatment was found to be effective in locally advanced and also in recurrent/or metastatic head and neck cancer. Overall survival, progression free rates and response rates showed high results by sustainable side effects and impairments in quality of life.

## Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
5-FU	5-Fluorouracil
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the curve</i>
bzw.	Beziehungsweise
c.a.	Circa
CI	Konfidenzintervalle
CR	<i>Complete Remission</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
d.h.	Das heißt
EBV	Epstein-Barr Virus
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EORTC	<i>European Organization Research and Treatment of Cancer</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GCSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomavirus
HRQOL	<i>Health-Related Quality Of Life</i>
i.v.	Intravenös
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
JÜR	Jahresüberlebensrate
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
M	Fernmetastasen
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie

---

N	Ausbreitung der lokoregionären Lymphknotenmetastasen
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
P	Platin
p.o.	<i>Peroral</i>
PD	<i>Progressive Disease</i>
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PF	Platin + 5-Fluorouracil
PPF	Paclitaxel + Platin + 5-Fluorouracil
PR	<i>Partial Remission</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RKI	Robert-Koch Institut
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SCCHN	<i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>
SD	<i>Stable Disease</i>
T	Ausbreitung des Primärtumors
TPF	Docetaxel + Platin + 5-Fluorouracil
u.a.	Unter anderem
UICC	<i>Union Internationale Contre Le Cancer</i>
z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

# 1 Einleitung

## 1.1 Malignome des Kopf-Hals-Bereichs

### 1.1.1 Hintergrund und Epidemiologie

Der Begriff Malignome des Kopf-Hals-Bereichs umfasst alle malignen Neoplasien, die im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes lokalisiert sind, dazu zählen Karzinome des Mundbodens, der Zunge, der Nase sowie Nasennebenhöhlen, der Tonsillen, des Hypo- und Oropharynx sowie des Larynx und der Trachea.

Mit einer jährlichen Inzidenz von geschätzt 650.000 Neuerkrankungen nehmen maligne Kopf-Hals-Tumore einen Platz unter den häufigsten Krebserkrankungen weltweit ein. Allein 2008 verstarben ca. 350.000 Patienten an den Folgen eines Kopf-Hals-Tumors (1,2), jedoch bestehen deutliche regionale Unterschiede in Bezug auf Inzidenzraten, Sterberaten und Erkrankungshäufigkeiten. In Zentralasien z.B. erkranken deutlich mehr Leute an Mundhöhlenkrebs, wohingegen in Südostasien das Nasopharynxkarzinom in seiner Prävalenz am häufigsten vertreten ist (2). In Deutschland beträgt die Inzidenz grob geschätzt 50 von 100.000 Einwohnern jährlich, wobei nach Angaben des Robert-Koch-Instituts das Larynxkarzinom darunter mit 4120 Neuerkrankungen am meisten vertreten ist (3).

Des Weiteren bestehen auch geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern ist die Krebserkrankung im Verhältnis zu Frauen dreimal häufiger und in einem meist weit fortgeschrittenem Stadium zu beobachten (13130 Männer und 4000 Frauen im Jahr 2008) (2,3). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 66 und bei Frauen bei 70 Jahren (3).

Zusätzlich steigt die Anzahl der Neuerkrankungen basierend auf die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus, insbesondere bei Oropharynxkarzinomen (4,5).

Insgesamt ist in den letzten Jahren ein stetiger Anstieg von Krebserkrankungen des Kopf-Hals-Bereichs in Deutschland zu verzeichnen, wohingegen jedoch ein leichter Rückgang der Sterberaten zu beobachten ist (3), was u.a. mit den zunehmenden Therapieoptimierungen zu erklären wäre. Weitert man die Beobachtung auf das weltweite Patientengut aus, so ist insbesondere bei Männern mit diagnostizierten Kopf-Hals-Karzinom die Mortalitätsrate zurückgegangen (6).

### 1.1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Prävention

Explizite Ursachen für die Entstehung von SCCHN sind noch nicht eindeutig belegt, jedoch wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Berücksichtigt werden müssen u.a. Umweltfaktoren (7), eine bestehende genetische Prädisposition (8) und das körpereigene Immunsystem (9). Hauptrisikofaktor ist allerdings der übermäßige Genuss von Tabak und Nikotin, welcher bei gleichzeitigem Alkoholkonsum das Risiko an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken verstärkt (10,11,12,13). Werden allerdings keiner der beiden Suchtmittel konsumiert, was bei der Studie von Llewellyn *et al.* bei 25% der Probanden der Fall war (14), sollte die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) in Betracht gezogen werden. Vor allem jüngere Patienten im Alter von unter 45 Jahren und häufig wechselnden Sexualpartnern (>5 oralverkehrende Partner pro Lebenszeit oder >10 geschlechtsverkehrende Partner pro Lebenszeit) sind betroffen (15). Mehrere publizierte Studien assoziieren, dass in solchen Fällen die Prävalenz des Virus eine Karzinomentstehung in der Kopf-Hals-Region begünstigen, wenn nicht sogar auslösen (16, 17). Überwiegend konnte hierbei im Tumorgewebe der Virustyp-HPV 16 und in geringeren Maße HPV 18 nachgewiesen werden (18), die bereits zu intraepithelialen Neoplasien im Bereich der Cervix, der Vulva und des Penis führen können (19) und weshalb eine Ausweitung von Präventionsmaßnahmen mit dem Impfstoff Cervarix oder Gardasil, die bereits zur Prophylaxe von Gebärmutterhalskrebs angewendet werden, zu überlegen wäre (20). Allerdings ist anzumerken, dass ein positiver Nachweis des HPV mit einer signifikant höheren Heilungsprognose assoziiert ist (21, 22). In der palliativen Intention ist diese Aussage noch nicht bewiesen.

Ein zweites Virus, der humane Herpes Virus 4, auch Epstein-Barr Virus genannt, steht zusätzlich in Verdacht bei genetischer Disposition zur Krebsentstehung in Kopf-Hals-Regionen beizutragen (23).

Weitere Noxen sind des Weiteren die längere Exposition gegenüber festen Brennstoffen wie Steinkohle oder Teerinhalation, das Einatmen von Holzstaub (24), das Kauen von Betelnüssen (25,26) und das Arbeiten mit nickel-und chromhaltigen Lack- und Farbstoffen (27). Eine unzureichende Mundhygiene kommt ebenfalls als Risikofaktor infrage (28) sowie dauerhafte mechanische Irritationen und Entzündungen innerhalb der Mund-Nasen und Rachenschleimhäute (29). Chronischer Cannabiskonsum steht als begünstigender Auslöser ebenfalls zur Diskussion (30).

Eine protektive Wirkung bietet eine ausgewogene, vitaminreiche Ernährung und eine ausreichende Zahnpflege inklusive gesundem Zahnstatus (31). Des Weiteren gilt die Vermeidung der bereits angesprochenen Risikofaktoren, um eine Karzinomentstehung im Kopf-Hals-Bereich vorzubeugen.

### 1.1.3 Tumorklassifikation von Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumore werden mit Hilfe des TNM-Systems klassifiziert. Das "T" beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, das "N" gibt Auskunft über das Vorhandensein bzw. Fehlen von regionalen Lymphknotenmetastasen und das "M" beschreibt Fernmetastasen. Je höher das Stadium ist desto größer bzw. weiter vermehrt ist die Ausbreitung des Tumors. Ein „x“ steht für ein nicht beurteilbares Stadium, jedoch kann eine Tumorerkrankung bzw. Metastase nicht ausgeschlossen werden.

Weiter unterschieden wird zwischen der klinischen "c" Klassifikation und pathologischen, histologisch gesicherten "p"-Klassifikation. Diese Stadieneinteilung wird heutzutage als prognostischer Faktor und zur weiteren Therapieentscheidung hinzugezogen (32).

**Tabelle 1: Stadieneinteilung von Malignomen nach *Union Internationale Contre Le Cancer (UICC 2002)*(32).**

Stadium	TNM-Klassifikation		
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0,N1	
Stadium IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4	N0,N1,N2	
Stadium IVB	T4	Alle N	M0
	Alle T	N3	
Stadium IVC	Alle T	Alle N	M1

### 1.1.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Das klinische Bild von Kopf-Hals-Karzinomen besteht je nach Tumorlage und Art aus individuell verschiedenen und unspezifischen Symptomen. Dies ist u.a. ein Grund weshalb über die Hälfte der Tumore erst in einem sehr späten Stadium diagnostiziert

werden (3). Größtenteils berichten Patienten über Beschwerden wie Dysphagie, Fremdkörpergefühl, Foetor ex ore, Räusperzwang, persistierende Lymphknotenschwellungen oder indolente, rasant wachsende Tumore im Halsbereich, Hämoptyse, Epistaxis und über mehrere Wochen bestehende Heiserkeit bis hin zur Dyspnoe, Paukenerguss mit Hörminderung, Paresen der Hirnnerven, brennende Schmerzen sowie vermehrter Speichelfluss (33).

Die Verdachtsdiagnose wird meist schon anhand der klinischen Symptomatik und der Befund per Inspektion und einer Laryngoskopie gestellt. Anschließend verwendet man bildgebende Verfahren für die Erhärtung der Verdachtsdiagnose sowie zum Tumorstaging und Wahl einer geeigneten Therapie.

Die Sonographie und Röntgenuntersuchung der Organe gehört zur Standarduntersuchung und wird für die Beurteilung der Weichteile, Lymphknoten und Detektion von Metastasen verwendet. Hinzu kommt je nach Situation und Patient die Durchführung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die Vorteile des CTs liegen in der verbesserten Darstellung von knöchernen und kalzifizierten Strukturen. Das MRT wiederum stellt entzündliche und pathologische Prozesse in den Weichteilen und tieferliegenden Strukturen besser dar (34). Seit kurzem allerdings rückt die additive Anwendung einer <sup>18</sup>F-FDG-Positronenemissionstomographie (PET) in Kombination mit einem CT zunehmend in den Vordergrund, da es zusätzliche metabolische Informationen über Tumore liefert und eine genauere Aussage in Bezug auf Ausbreitung und Lokalisation gegenüber dem alleinigen konventionellen Staging aufweist. Lonneux *et al.* verglich Daten von 233 Patienten mit diagnostizierten Kopf-Hals-Tumor die ein konventionelles Tumorstaging mit anschließender PET/CT erhielten und bewies dass in 20% der Fälle eine Änderung des Tumorstadiums erfolgte. Diese Änderung hatte nochmals bei 14% des gesamten Patientenguts eine Revidierung des festgesetzten Therapieschemas zur Folge (35). In einigen Kliniken findet daher eine additive Anwendung in der Diagnostik bereits statt. Nach der Bildgebung erfolgt eine zusätzliche Endoskopie mit Biopsie, auch Panendoskopie genannt, um anschließend eine passende Therapie anhand aller gesammelten Informationen für den Patienten zu erörtern.

### **1.1.5 Therapie und Behandlungsoptionen**

Heutzutage bildet die Basis der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren Operation, Bestrahlung und Chemotherapie, wobei die Therapie interdisziplinär durch mehrere

Fachärzte betreut und eruiert wird. Die Vorgehensweise und Therapie jedes Tumorpatienten wird individuell entschieden und die Tumorlokalisation, der Allgemeinzustand des Patienten, Nebenerkrankungen, das Alter sowie das vorher durchgeführte Staging mit einbezogen und berücksichtigt (36).

### *Kurative Therapieverfahren*

Es wurden verschiedene kurative Therapieoptionen entwickelt. Folgende Verfahren kommen zur Anwendung:

- Operation mit adjuvanter Radiotherapie
- Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie
- Simultane Radiochemotherapie
- Induktionschemotherapie mit anschließender Radiotherapie
- Induktionschemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie
- Induktionschemotherapie mit anschließender Salvage-Operation
- Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern und anschließender Radiotherapie
- Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern und anschließender Radiochemotherapie

Im Frühstadium (Stadium I/II nach UICC) kann eine Behandlung durch eine Operation mit anschließender Bestrahlung oder ggf. auch einer Radiochemotherapie erfolgen. Bei sehr kleinen Befunden reicht meist die Lokalthherapie z.B. mittels Laserresektion oder alleiniger Radiotherapie aus (37). Die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) liegt bei Kopf-Hals-Tumoren im Stadium I und II bei ca. 80% (38, 39).

Im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III/IV nach UICC) besteht das Therapieverfahren aus Operation und/oder Bestrahlung und/oder Chemotherapie. Das therapeutische Vorgehen richtet sich hierbei an die Resektionsmöglichkeit des Tumors.

Bei nicht operablen Tumoren wird die simultane Radiochemotherapie unter Berücksichtigung des Patientenzustandes der alleinigen Radiotherapie vorgezogen. So belegte u.a. Al-Mamgani *et al.*, dass ein höheres Gesamtüberlebens bei Patienten mit Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung nachweisbar ist (40).

Mit zusätzlichem Hinblick auf den Organerhalt ist die simultane Radiochemotherapie auch für Patienten mit resektablen Tumor geeignet. Mori *et al.* zeigte in seiner Studie

auf, dass 78,1% der Patienten mit resezierbaren Kopf-Hals-Tumor nach fünf Jahren noch am Leben sind, wohingegen in der inoperablen Tumorkohorte nur die Hälfte von einer simultanen Radiochemotherapie profitierten (41).

Erfolgt anstelle der simultanen Radiochemotherapie die Resektion des Tumors mit oder ohne Neck dissection wird unter Berücksichtigung des histologischen Ergebnisses eine postoperative adjuvante Bestrahlung oder eine Radiochemotherapie an die weitere Behandlung angeschlossen, um das Rezidiv- und Fernmetastasierungsrisiko zu mindern (42). Lee *et al.* zeigte hierbei ein vermindertes lokoregionale Rezidivrisiko bei Verwendung einer Radiochemotherapie, wobei die Toxizität erhöht war (43).

Kann ein Tumor nicht mit ausreichendem Abstand zum gesunden Gewebe reseziert werden, so ist das Risiko, dass der Patient ein Rezidiv entwickelt, erhöht. Weitere Risikofaktoren für ein Rezidiv sind: R1/R2 Situationen (Resektion non in sano), mehrere Lymphknotenmetastasen, extranodale und extrakapsuläre Ausbreitung und perineurales Wachstum. Eine aktuelle Studie von Cooper belegt auch in diesem Fall, dass eine postoperative Radiochemotherapie indiziert ist und das progressionsfreie Überleben wie auch das Rezidivrisiko mindert (44). Dass eine postoperative Radiochemotherapie jedoch die Lebensqualität beeinträchtigt, muss dabei mitbedacht werden (45). Die 5-JÜR liegen im Stadium III bei ca. 45% und im Stadium IVA/B bei ca. 15% (46).

Ob eine Induktionschemotherapie bessere Effekte erzielt, ist noch nicht eindeutig belegt. Fest steht, dass sie die Fernmetastasierungsrate signifikant senkt und Patienten mit diagnostiziertem Larynxkarzinom bei Therapieansprechen den Organerhalt sichert wie eine große Metaanalyse von Ma *et al.* darlegen konnte (47). Eine kürzlich publizierte Studie von *Forastiere et al.* unterstützt mit ihren Ergebnissen diese Aussage (48).

### *Palliative Therapieverfahren*

Wird alleinig ein Rezidiv ohne Fernmetastasen diagnostiziert, ist eine Behandlung bei resektablen Tumor mittels einer Operation und Radio-/Chemotherapie mit kurativen Ziel möglich. Sind bereits Fernmetastasen vorhanden, der Tumor inoperabel oder eine Bestrahlung aus gegebenen Umständen nicht mehr durchführbar, wird eine kombinierte Chemotherapie mit Cetuximab, Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) empfohlen. Ist eine kombinierte Chemotherapie für den Patienten nicht mehr tolerierbar, kann auch eine Monotherapie mit Methotrexat oder einem Taxan erfolgen (37).

Das Therapieziel ist ein palliativer Ansatz mit einer 5-JÜR im rezidivierten und/oder metastasierten Stadium (IVC) von 7,9% (39).

#### *Neue Therapieverfahren nach aktuellen klinischen Erhebungen*

Seit der Veröffentlichung der randomisierten Studien TAX 323 und TAX 324, die mit der Triple-Kombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) deutliche Überlebensverbesserungen bei Patienten lokal fortgeschrittenen mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich darlegten und somit Vorteile im Vergleich zu einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin und 5-FU (PF) allein aufzeigten, erfuhr die Induktionschemotherapie ein großes, wissenschaftliches Interesse in der Fachwelt mit zunehmend anschließenden Untersuchungen (49,50).

So veröffentlichte Lorch *et al.* Langzeitresultate aus der Studie TAX 324 und konnte eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate mit TPF von 10% im Vergleich zu PF feststellen (51). Signifikant verbessert war ebenfalls das progressionsfreie Überleben (38,1 Monaten im TPF-Arm vs. 13,2 Monaten im PF-Arm). Die Langzeittoxizität jedoch, gemessen anhand von Tracheotomien und Magensonden, war in beiden Studiengruppen in etwa gleich häufig vorhanden. Eine aktuelle retrospektive Studie von Huang *et al.* untermauert die Ergebnisse aus den TAX-Studien (52).

Doch nicht nur retrospektive Untersuchungen erhalten ähnlich positive Ergebnisse, auch eine große Metaanalyse von Blanchard *et al.* kommt bei dem Vergleich von fünf randomisierten Studien mit einer Gesamtpopulation von 1772 Patienten auf eine 7,4% Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate bei Anwendung einer Induktionschemotherapie mit TPF im Gegensatz zu PF (53).

Die randomisierte Phase-III-Studie PARADIGM von Haddad *et al.* verglich daraufhin eine Induktionschemotherapie mit TPF gefolgt von einer Radiochemotherapie im Gegensatz zu einer alleinigen Radiochemotherapie bei Patienten mit SCCHN und konnte keine relevanten Unterschiede, bezogen auf das Gesamtüberleben, zwischen den beiden Studiengruppen feststellen (73%vs.78%). Das Nebenwirkungsprofil, besonders die Anzahl hochgradiger Neutropenien, war deutlich erhöht in der Patientengruppe mit einer Induktionschemotherapie. Aufgrund dessen rät Haddad bei Anwendung einer neoadjuvante Therapie vorerst gründlich das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patienten abzuwägen, dennoch ist er der Meinung, dass sie weiterhin bei Hochrisikogruppen indiziert sei (54).

Eine multizentrische Phase-III-Studie von Cohen *et al.* verglich ebenfalls eine alleinige Radiochemotherapie mit einer Radiochemotherapie inklusive vorangegangener Induktionschemotherapie und kommt auf dieselben Resultate wie Haddad *et al.*, in der keine Unterschiede auf das Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen eruiert werden konnten (55). Hinzu kommt eine erhöhte Toxizität im Induktionschemotherapie-Arm mit einer höheren Todesrate, die auch Billian *et al.* in einer retrospektiven Untersuchung feststellte (56). Die Tumorkontrolle in Bezug auf die Fernmetastasierung war jedoch signifikant verbessert, wenn eine neoadjuvante Therapie der Radiochemotherapie vorausging, weshalb auch Cohen *et al.* eine Induktionschemotherapie mit TPF als Therapieoption keinesfalls ausschließt (55).

Aktuelle Studien zu neuen Therapieverfahren für metastasierte und/oder rezidierte Malignome des Kopf-Hals-Bereichs existieren nur wenige. Eine retrospektive Untersuchung von Jin *et al.* jedoch untersuchte fünf verschiedene cisplatinhaltige Chemotherapieprotokolle bei Patienten mit metastasierten Nasopharynxkarzinom und fand heraus, dass u.a. eine Chemotherapie mit Paclitaxel, ein Taxan wie Docetaxel, und Cisplatin sich als effektiv und somit als empfehlungswürdig erwies (57).

## 1.2 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist die retrospektive Untersuchung der Effektivität von Docetaxel in einer Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TPF) an einem Patientenkollektiv mit diagnostizierten Kopf-Hals-Malignomen der Charité-Universitätsmedizin. Hierbei werden die Daten zu den Patientencharakteristika, dem Therapieverlauf, der Toxizität, der therapieinduzierten Nebenwirkungen, der Lebensqualität, des Therapieansprechens und des Überlebens ausgewertet und für Patienten in kurativer und in palliativer Intention betrachtet. Die Einteilung der akuten Toxizität erfolgt mit Hilfe der *Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)* (58).

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenpopulation und Einschlusskriterien**

Es wurden die klinischen Daten von Patienten, die sich von April 2007 bis Mai 2012 in der Charité Universitätsmedizin Berlin mit einem diagnostizierten Kopf-Hals-Tumor behandeln ließen, retrospektiv ausgewertet. Das Kollektiv wurde mittels des Computersystems SAP der Charité ermittelt und anschließend die jeweiligen Akten der Patienten eingesehen. Eingeschlossen wurden hierbei alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, die eine Kombinationschemotherapie mit 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 750 mg/m<sup>2</sup> 5-FU erhielten. Schwangere oder stillende Mütter wurden von vornerein ausgeschlossen. Zuvor stattgefundene Therapien wurden gestattet, mussten allerdings vor der Therapieeinleitung mit TPF abgeschlossen sein. Eine Altersbeschränkung gab es nicht.

An klinischen Daten zur Charakterisierung wurden das Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Lokalisation des Tumors, Monat und Jahr der Erstdiagnose, der Konsum von Alkohol und Nikotin, bei Metastasierung die Lokalisation der Metastase, das Vorhandensein eines Rezidivs, bestehende Komorbiditäten, sich anschließende Therapien und der Therapieansatz erhoben. Des Weiteren erfolgte nach Betrachtung der Therapieansätze die Separierung des Patientenguts in eine Gruppe mit kurativen und palliativen Ansatz.

### **2.2 Behandlungsplan**

#### **2.2.1 Chemotherapieprotokoll**

Der Therapieplan bestand aus einer intravenösen Verabreichung von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 750 mg/m<sup>2</sup> 5-FU. Cisplatin wurde über eine Stunde als Kurzinfusion mit 500 ml in 0,9%iger NaCl Lösung infundiert, anschließend Docetaxel mit 250 ml in 0,9%iger NaCl-Lösung innerhalb einer Stunde verabreicht. Beide Medikamente waren Bestandteil des ersten Behandlungstages. 5-FU wurde nach der PF-Infusion, über fünf Tage mit Hilfe einer Elastomerpumpe verabreicht. Diese Pumpe, in der Studie vom Fabrikat Baxter, ermöglicht eine einfache Infusion außerhalb der Klinik.

Um eine Anaphylaxie frühzeitig zu erkennen, wurden Blutdruck und Puls bei der Infusion von Docetaxel während der ersten fünf bis zehn Minuten engmaschig

kontrolliert sowie das Zytostatikum anfangs sehr langsam infundiert. Lagen Beeinträchtigungen der Niere vor, wurde anstelle von Cisplatin, Carboplatin *Area under the curve* (AUC) 4-6 verabreicht. Dieses Behandlungsschema wurde bei palliativen Patienten an den individuellen körperlichen Status angepasst, um ein schweres Nebenwirkungsrisiko größtmöglich zu minimieren.

Nach drei Wochen wurde die Chemotherapie wiederholt, vorausgesetzt die Blutwerte waren wieder in einem normalen bzw. adäquaten und tolerierbaren Bereich zurückgekehrt. Bis auf wenige Ausnahmen wurde die Zahl der Gesamtzyklen auf drei Zyklen begrenzt.

**Tabelle 2: Therapieprotokoll der Studie**

Tag	Medikament	Infusionsdauer
1	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> in 500 ml NaCl 0,9%	1 Stunde
1	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> in 250 ml NaCl 0,9%	1 Stunde
1-5	5-Fluorouracil 750 mg/m <sup>2</sup>	24 Stunden

Bei einer kleinen Gruppe von sechs Patienten wurde ein leicht abweichender Therapieplan durchgeführt. Anstelle von Cisplatin wurde bei zwei Patienten das nierenverträglichere Carboplatin appliziert, Docetaxel und 5-FU jedoch nach oben genannten Therapieschema verabreicht. Ein Patient erhielt die Tripletherapie 85 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin mit 50 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und mit 2000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU und ein weiterer 100 mg/m<sup>2</sup> Lipoplatin mit 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel und 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU. Die Dosis von 5-FU wurde bei zwei weiteren Patienten einmal auf 1000 mg/m<sup>2</sup> und einmal auf 3000 mg/m<sup>2</sup> erhöht.

### 2.2.2 Begleit-und Prämedikation

Als Prätherapeutikum erhielten die Patienten am Abend zuvor Dexamethason 8 mg per os sowie vor der Cisplatingabe eine 0,9%ige NaCl-Lösung mit einer 6 stündigen Infusionsdauer inklusive eines oder mehrerer Antiemetika eine halbe Stunde vor Cisplatinapplikation. Gegeben wurden u.a. Dexamethason 12 mg i.v., Granisetron 1mg i.v. bzw. Odansetron 8 mg i.v. und Aprepitant 125 mg p.o. oder andere Medikamente der gleichen Wirkstoffgruppe. Am Abend erfolgte erneut eine Gabe von Dexamethason 8 mg p.o.. Zur Prophylaxe eines akuten Nierenversagens wurde Osmofundin 15% in 250 ml Trägerlösung eine halbe Stunde vor und nach Cisplatingabe verabreicht. Auch

vor Docetaxelapplikation kamen zur Vermeidung weiterer unerwünschter Nebenwirkungen eine Viertelstunde zuvor u.a. Ranitidin 50 mg und Clemastin 2 mg zum Einsatz. Eine weitere Antiemetikaprophylaxe erfolgte bis zum 3.Tag bis 4.Tag mit Dexamethason 8 mg und Aprepitant 80 mg sowie zusätzliche Antiemetika als Bedarfmedikation. Die Gabe von Perfilgrastim 6 mg s.c. erfolgte nach Kontrolle der Leukozytenzahl im Blutbild und bei Risikoabwägung am 6. Tag, um das Risiko einer Neutropenieentwicklung zu vermindern. Eine Übersicht ist in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Möglicher Medikamentenplan der Bedarfsmedikamente**

Tag	Schema	Medikament
0	0-0-1	Dexamethason 8 mg p.o.
1	1 Std vor Cisplatin	Z.B. Aprepitant 125 mg p.o.
	0,5 Std vor Cisplatin	0,9%ige NaCl 3000 ml i.v.
	0,5 Std vor Cisplatin	Dexamethason 12 mg i.v.
	0,5 Std vor Cisplatin	Z.B.Granisetron 1 mg i.v.
	0,5 Std. vor Docetaxel	Z.B.Ranitidin 50 mg i.v.
	0,5 Std vor Docetaxel	Z.B.Clemastin 2 mg i.v.
	0,5 Std vor/nach Cisplatin	Mannit 10-15% 250 ml i.v.
2/3	1-0-0	Z.B.Aprepitant 80 mg p.o.
	1-0-1	Dexamethason 8 mg p.o.
4	1-0-0	Dexamethason 8 mg p.o.
6	1-0-0	Perfilgrastim 1x6 mg s.c.

### 2.2.3 Anschlusstherapie

Im Anschluss an die Kombinationschemotherapie erfolgte unter anderem eine Antikörpertherapie mit Cetuximab simultan zu einer Radiotherapie. Die *Preloaddosis* betrug  $400 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) mit anschließender wöchentlicher Gabe von  $250 \text{ mg/m}^2$  KOF Cetuximab bis zu sieben Wochen sowie eine Bestrahlung der Primärtumorregion und des lokoregionären Lymphabflussgebietes mit einer Einzeldosis von 1,1 bis 2,2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy mittels der intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik von 6 Megavolt-Photonen. Fortgesetzt wurde die Radiotherapie mit 2x 1,4 Gy pro Tag bis zu einer Zielvolumendosis von 54-79,2 Gy in identischer Technik, fünf Fraktionen pro Woche je nach Region.

Alternativ wurde anstelle von Cetuximab auch Cisplatin  $20\text{-}30 \text{ mg/m}^2$  oder Cisplatin in Kombination mit 5-FU  $600 \text{ mg/m}^2$  verwendet.

Eine andere Möglichkeit stellte die anschließende alleinige Radiotherapie mit 64-72 Gy über sechs bis sieben Wochen dar. In einzelnen Fällen erfolgte eine anschließende Resektion.

#### **2.2.4 Dosisreduzierung und Therapieabbruch**

Haben sich zwischen den Zyklen die Blutparameter nicht rechtzeitig normalisiert, so wurde der anschließende Zyklus herausgezögert bis die Parameter wieder ein adäquates Niveau erreichten. Kam es zu keiner Normalisierung der Blutwerte wurde das weiterführende Therapieprotokoll neu festgelegt ggf. die Gabe des TPF-Schemas abgebrochen.

### **2.3 Erfassung der Toxizität**

Die Toxizität der Dreifachkombination Docetaxel, Cisplatin und 5-FU wurde in dieser Arbeit anhand der hämatogenen und nicht-hämatogenen Toxizität erhoben und gemäß der Common Terminology Criteria of Adverse Events, vierte Version eingeteilt eingeteilt. Zur hämatogenen Toxizität zählen hierbei alle Veränderung des Differentialblutbilds sowie zur nicht-hämatogenen Toxizität Veränderungen der Elektrolyt-, Kreatinin-, Leber und Blutzuckerwerte im Blut des Patienten.

Zur Bestimmung der Nephrotoxizität wurde der Kreatinin- und Harnstoffwert im Serum als Bezugswert verwendet. Für die Ermittlung des Toxizitätsmaßes der Leber wurden die Parameter AST, ALT, Bilirubin und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) im Serum zur Evaluation herangezogen.

### **2.4 Erfassung von Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen wurden mittels Dokumentationen in den Arztbriefen und Verlaufsberichten während des stationären Aufenthaltes ermittelt. Folgende Kriterien wurden betrachtet und ausgewertet: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Infektionen, Alopezie, Schmerzen, Neurotoxizität, Ototoxizität, Gewichtsverlust und Mukositis.

### **2.5 Lebensqualitätsmessung**

Klare Vorgaben zur Erhebung der Lebensqualität eines Patienten sind bisher nicht definiert worden. Es bestehen verschiedene Assessmentinstrumente zu Messungen z.B. der Zufriedenheit und des Wohlbefindens des erkrankten Patienten. Da allerdings kein spezifisches Messverfahren bei der erhobenen Patientenkohorte angewandt und dokumentiert wurde, wurden anhand des Karnofsky-Index, den chronischen

Beschwerden wie chronische Schmerzen und Schluckstörungen, psychische Beschwerden und Nebenwirkungen Rückschlüsse auf die Beeinträchtigungen der Lebensqualität von Patienten durch die Therapie geschlossen. Dieser Zusammenhang lässt eine relative Aussage zur gemessenen Lebensqualität auch ohne festgesetztes Bewertungsinstrument zu.

Der Karnofsky-Index wurde vor, während und nach der Therapie bestimmt. Dadurch ist es möglich den körperlichen Status und Allgemeinzustand des Patienten anhand von festgesetzten Bewertungsmaßstäben zu bewerten und im Therapieverlauf zu beobachten. Da die Verteilung weit gefächert sein kann, wurde eine Unterteilung zu besserer Beurteilbarkeit in  $\geq 90\%$ ,  $< 90\%$  und  $< 50\%$  vorgenommen. Wenn der Index nicht angegeben wurde, wurde dieser mittels der ärztlichen und pflegerischen Verlaufsdokumentation eigens eingeschätzt.

Zudem wurden das Bestehen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) oder eines Tracheostomas als Lebensqualitätsminderung gewertet und erfasst.

## **2.6 Klinische Untersuchung**

Zur Evaluation des Therapieansprechens erfolgte vor Behandlungsbeginn eine bildgebende Diagnostik mittels Röntgen und/oder CT des Thorax, MRT oder falls nötig zusätzlicher Szintigraphie und Sonographie des Abdomens. Labordiagnostisch wurde zuvor ein Standard- mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Bilirubin, Kreatinin, GGT, Aspartat-aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Laktatdehydrogenase und meist zusätzlich Alkalische Phosphatase, Harnsäure, Harnstoff und Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt. Eine erneute Überprüfung der genannten Laborparameter fand nach Beendigung des Zyklus und nach Therapieabschluss statt. Für die Klassifikation des Tumors wurden Panendoskopien zur Biopsiegewinnung durchgeführt und histologisch untersucht. Des Weiteren erfolgte eine Bildgebung ebenfalls nach Abschluss der TPF-Therapie.

## **2.7 Statistische Analyse**

Primäre Studienendpunkte waren die Therapieansprechrates, die Toxizität und Nebenwirkungen der Therapie, die Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben. Zu den sekundären Endpunkten zählten das progressionsfreie Überleben, die Art des Rezidivs sowie die kumulative Inzidenz für die lokoregionäre Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate.

Die Bewertung des Therapieansprechens wurden gehandhabt wie von der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)*, Versions 1.1, veröffentlicht von der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, *National Cancer Institute of the United States* und *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*, definiert (59).

Eine *Complete Remission (CR)* ist somit definiert als ein völliges Verschwinden aller Krankheitszeichen der aktuellen Erkrankung über einem Monat ab Beginn der Therapie. Eine *Partial Remission (PR)* ist definiert als eine Verminderung des Tumolvolumens über 30% nach einem Monat ab Beginn der Therapie und eine *Stable Disease (SD)* ist definiert als weder eine Progression der Tumorerkrankung noch eine Tumorregression ab einem Monat nach Behandlungsbeginn (59). Eine *Mixed Response* bezeichnet eine Tumorprogression auf der einen und eine Tumorregression auf der anderen Seite. Letztlich ist die Tumorprogression bzw. die *Progressive Disease* als das Wachstum des Tumors in Weite oder Größe nach Behandlungsbeginn terminiert (54). Die Gesamtansprechrate errechnet sich aus allen Patienten von der CR und PR, bis hin zur SD. Als Nichtansprechen wurde eine PD oder Tod durch die diagnostizierte Tumorerkrankung, durch die stattgefundene Therapie oder aufgrund unklarer Ursache gewertet. Patienten mit einer *Mixed Response* wurden aufgrund des widersprüchlichen Ansprechens bei der Berechnung der Therapieansprechrate aus der Wertung genommen, jedoch zur Vollständigkeit mitaufgeführt.

Die Endpunkte wie die Jahresüberlebensrate, das mittlere und mediane Gesamt- und progressionsfreie Überleben wurde mit Unterstützung des Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin errechnet und in Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Definiert ist hierbei das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Beginns der Therapie bis hin zum Tod des Patienten bzw. Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme oder letzten Untersuchung. Das ereignisfreie Überleben beschreibt den Zeitraum ab Therapieanfang bis zum Eintreten eines ersten Ereignisses. Hierbei werden die PD, eine Metastasierung, ein Rezidiv sowie der Tod als Ereignis gewertet. Falls kein Ereignis eingetreten ist, wurde der letzte Untersuchungstag als Endzeitpunkt zensiert. Bei der kumulativen Inzidenz für die lokoregionäre Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate wurden ebenso der Zeitraum ab Therapiebeginn bis zum Eintreten eines Rezidivs bzw. Fernmetastase gewertet.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 45 Patienten eingeschlossen, die ein histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert bekamen und sich mit dem oben genannten TPF-Schema behandeln ließen. Davon befanden sich 35 Patienten im kurativen und zehn Patienten im palliativen Therapieansatz. Hiervon wurde ein palliativer Patient und fünf kurative Patienten in einer separaten Gruppe aufgelistet, da sie eines vom Standardprotokoll leicht abweichendes Dosierungsschema erhielten.

#### 3.1 Patientencharakteristika

##### *Kurative Patientenkohorte*

Insgesamt waren von den 30 Patienten mit kurativem Therapieansatz 26 Patienten (87%) männlichen und vier Patienten (13%) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 56 Jahren (33-69 Jahre), bei Männern separat betrachtet bei 57 und bei Frauen bei 56 Jahren. Bei 27 Patienten (90%) lag ein Nikotinmissbrauch vor, wovon sieben bei Diagnosefeststellung bereits nicht mehr rauchten. Regelmäßig Alkohol konsumierten hingegen 14 Probanden (47%), wobei auch hier zwei Probanden angaben bereits abstinent zu sein. Ein gemeinsam stattgefundenener Konsum von Alkohol und Nikotin lag bei 14 Patienten (47%) vor. Ein alleiniger Alkoholkonsum lag nicht vor.

An Komorbiditäten traten die arterielle Hypertonie bei zwei (7%), Diabetes mellitus Typ II bei drei (10%), eine chronische obstruktive Lungenerkrankung bei einem (3%) und die koronare Herzerkrankung bei zwei Patienten auf (7%). Doch auch Frakturtraumata (fünf Patienten, 17%), bereits therapierte Malignomerkrankungen (17%), eine nachgewiesene EBV-Infektion (ein Patient), Drogenabusus (3%) und zuvor bestehende Hörstörungen (7%) waren bei vorherigen Diagnosen häufig zu verzeichnen.

Der am häufigsten in seiner Lokalisation vorhandene Tumor war in dieser Gruppe das Larynxkarzinom, welches bei neun Patienten auftrat (30%). Sechs Patienten besaßen ein Karzinom im Bereich des Oropharynx (20%), fünf im Epipharynx (17%), jeweils vier in der Region des Mundbodens und Hypopharynx (je 13%) und zwei Patienten im Zungengrund (7%). Bei 26 Patienten (87%) handelte es sich um lokal fortgeschrittene Tumore, die zu 76% in die regionalen Lymphknoten metastasiert sind. Das Stadium T4 und N2 lag am häufigsten vor. Fernmetastasen konnte vorerst bei drei Patienten nicht ausgeschlossen werden, bestätigten sich im Verlauf jedoch nicht. Weiterhin konnte bei zwei Patienten (7%) ein Humanes Papillomavirus vom Typ 16 nachgewiesen werden,

bei zwei waren die Tests negativ ausgefallen (7%) und bei den restlichen Probanden wurden keine Tests bezüglich einer HPV-Bestimmung angeordnet (87%). Eine Aussage über die Häufigkeit eines HPV in den Kopf-Hals-Tumoren der Studienpopulation ist daher aufgrund der geringen spezifischen Untersuchungen nicht möglich.

Eine Übersicht ist in Tabelle vier dargestellt.

### *Palliative Patientenkohorte*

Die Verteilung des Geschlechterverhältnisses ist ähnlich der kurativen Gruppe mit 78% Männern und 22% Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch lag bei allen ein Nikotin -sowie ein Alkoholabusus (100%) vor. Bei allen Patienten wurden beide Suchtmittel simultan konsumiert (100%). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 54 Jahren. Für Männer einzeln betrachtet bei 55 und für Frauen bei 51 Jahren.

An Komorbiditäten wies ein Patient eine arterielle Hypertonie, zwei eine Koronare Herzerkrankung, einer einen Diabetes mellitus Typ II, einer eine EBV-Infektion und einer eine therapierte Malignomerkrankung auf.

In der palliativen Gruppe war das Oropharynxkarzinom mit 56% am meisten vertreten, darauf folgend das Zungengrundkarzinom bei zwei Patienten (22%), und jeweils ein Patient erkrankte an einem malignen Hypopharynx- und Tonsillentumor (jeweils 11%). Fernmetastasen fanden sich bei vier Patienten (44%). Die Tumore waren zu 66% lokal fortgeschritten und bis auf eine Ausnahme in die regionalen Lymphknoten metastasiert (89%). Am häufigsten lag das N2-Stadium vor.

Fünf Patienten erlitten bereits ein lokoregionales Rezidiv und ein Patient erkrankte an Fernmetastasen sowie an einem lokoregionales Rezidiv gleichzeitig. Eine HPV-Bestimmung wurde bei keinem Patienten in der palliativen Kohorte durchgeführt.

### *Gruppe mit abweichendem Dosierungsschema*

Patienten, die eine vom Standardprotokoll abweichende Dosierung erhielten, waren alle männlichen Geschlechts. Ihr mittleres Erkrankungsalter betrug 61 Jahre. Ein Nikotinkonsum lag bei 67% und ein Alkoholmissbrauch bei 50% aller Patienten vor, allerdings wurde ein simultaner Konsum nur von zwei Patienten angegeben. An Nebenerkrankungen wiesen zwei Patienten eine koronare Herzerkrankung, einer einen Diabetes mellitus und einer eine arterielle Hypertonie auf. Des Weiteren war auch bei einem Patienten ein Zustand nach therapiertes Malignomerkrankung zu verzeichnen.

Wie bei den beiden Kohorten zuvor sind in dieser Gruppe die Tumore lokal fortgeschritten und in die Lymphknoten metastasiert. Am häufigsten lag das N3-Stadium vor. Ein Patient wies bereits Lebermetastasen auf und befand sich im Gegensatz zu den anderen Patienten der Gruppe nicht im kurativen sondern im palliativen Therapieansatz. Zusätzlich war der Tumor ein Rezidiv.

Die Hälfte der Karzinome haben sich im Oropharynx manifestiert (50%) sowie jeweils bei einem Patienten in der Hypopharynx-, Zungengrund- und Mundbodenregion zugleich (je 17%). Ein HPV-Status wurde nicht bestimmt.

**Tabelle 4: Patientencharakteristika, Z.n.= Zustand nach, n=Anzahl**

Kriterium	Kurative Gruppe n=30(%)	Palliative Gruppe n=9(%)	Abweichende Gruppe n=6(%)	Gesamtkohorte n=45(%)
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	26(87)	7(78)	6(100)	39(87)
Weiblich	4(13)	2(22)	0(0)	6(13)
<b>Alkoholkonsum</b>				
Ja	14(47)	9(100)	3(50)	26(58)
Nein	16(53)	0(0)	3(50)	19(42)
Ehemals	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Nikotinkonsum</b>				
Ja	27(90)	9(100)	4(67)	40(89)
Nein	3(10)	0(0)	2(33)	5(11)
Ehemals	7(23)	0(0)	0(0)	7(16)
<b>Alkohol und Nikotinkonsum</b>	14(47)	9(100)	2(33)	25(56)
<b>Mittleres Erkrankungsalter in Jahren</b>	56	54	61	57
<b>Komorbiditäten</b>				
Arterielle Hypertonie	2(7)	4(44)	1(17)	7(16)
Diabetes mellitus	3(10)	1(11)	1(17)	5(11)
Trauma	5(17)	2(22)	0(17)	7(16)
Koronare Herzerkrankung	2(7)	2(22)	2(33)	6(13)
Z.n. Malignomerkrankung	5(17)	0(0)	1(17)	6(13)
<b>Tumorlokalisation</b>				
Epipharynx	5(17)	0(0)	0(0)	5(11)

<b>Oropharynx</b>	6(20)	5(56)	3(50)	14(31)
<b>Hypopharynx</b>	4(13)	1(11)	1(17)	6(13)
<b>Larynx</b>	9(30)	0(0)	0(0)	9(20)
<b>Mundboden</b>	4(13)	0(0)	1(17)	5(11)
<b>Zungengrund</b>	2(7)	2(22)	1(17)	5(11)
<b>Tonsillen</b>	0(0)	1(11)	0(0)	1(2)
<b>Tumorstadium</b>				
<b>T1</b>	0(0)	0(0)	1(17)	1(2)
<b>T2</b>	4(13)	2(22)	1(17)	7(16)
<b>T3</b>	5(17)	3(33)	2(33)	10(22)
<b>T4</b>	21(70)	3(33)	2(33)	26(58)
<b>Tx</b>	0(0)	1(11)	0(0)	1(2)
<b>Lymphknotenmetastasen</b>				
<b>N0</b>	6(20)	1(11)	0(0)	7(16)
<b>N1</b>	1(3)	0(0)	0(0)	1(2)
<b>N2</b>	16(53)	5(56)	2(33)	23(51)
<b>N3</b>	6(20)	2(22)	4(67)	12(27)
<b>Nx</b>	1(3)	1(11)	0(0)	2(4)
<b>Fernmetastasen</b>				
<b>M0</b>	27(90)	5(56)	5(83)	37(82)
<b>M1</b>	0(0)	2(22)	1(17)	3(7)
<b>Mx</b>	3(10)	2(22)	0(0)	5(11)
<b>Rezidivtumor vor TPF</b>				
<b>Ja</b>	0(0)	5(56)	1(17)	6(13)
<b>Nein</b>	30(100)	4(44)	5(83)	39(87)
<b>HPV-Infektion</b>				
<b>Positiv</b>	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Negativ</b>	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Nicht dokumentiert</b>	26(87)	9(100)	6(100)	41(91)

## 3.2 Therapieverlauf und Dosismodifikation

### *Vorangegangene Therapien*

Eine vorangegangene Therapie vor der Behandlung mit TPF erhielten acht Patienten (18%) aus der gesamten Patientenkohorte. Eine Zahnsanierung zur Infektionsprophylaxe sowie eine Portimplantation wurden hierbei nicht als vorherige Therapie gewertet, da sie unter anderem als Vorbereitung auf die Behandlung mit TPF gehörte.

Für die einzelnen Gruppen separat betrachtet erhielt allein ein Patient mit kurativer Intention eine vorangegangene Tumoreilresektion (3%), die allerdings vor Beginn mit dem TPF-Regime abgeschlossen war.

Im Gegensatz zur kurativen Gruppe, hatten bereits sieben Patienten (78%) der palliativen Gruppe eine vorherige Therapie erhalten, davon fünf Patienten (56%) eine Tumoresektion und zwei (22%) eine Radiochemotherapie mit Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup>.

Dieser Unterschied zu den anderen Gruppen lässt sich dadurch erklären, dass in der palliativen Kohorte mehr Patienten mit einem Rezidivtumor eingeschlossen wurden und sie bereits bei Erstdiagnose therapiert wurden.

In der Kohorte mit dosisabweichendem Dosierungsschema wurde ebenfalls aus dem Grund eines Rezidivtumors ein Patient (17%) vor der Behandlung mit TPF mit einer Radiotherapie von 72Gy behandelt.

#### *Verlauf der TPF-Therapie*

Insgesamt erhielten nach der Diagnose eines SCCHN 35 Patienten (78%) TPF als Primärtherapie. 80% (36 Patienten) beendeten die Therapie ohne Abbruch. Nach oben beschriebenen Standardprotokoll erhielten 39 Patienten (87%) die gleiche Dosierung. Bei sechs Patienten wurde ein leichtes dosisabweichendes Therapieschema durchgeführt, daher folgt nun die Auswertung des Therapieverlaufs von TPF separat in den einzelnen Gruppen.

Bei Patienten der kurativen Kohorte erhielten 29 Patienten TPF als Primärtherapie und erhielten alle die gleiche TPF-Chemotherapie nach oben genanntem Schema. Der Großteil der Gruppenkohorte komplettierte die TPF-Therapie (87%). Zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie führte ein vermindertes Ansprechen bei zwei Patienten (7%). Ein Patient erlitt ein akutes Nierenversagen sowie ein Vorhofflimmern und ein anderer brach nach dem zweiten Zyklus TPF aus eigener Verantwortung die Therapie ab, nahm sie jedoch nach zwei Monaten erneut auf und komplettierte die Therapie. Zwei Patienten (7%) entwickelten eine Ototoxizität während des Behandlungszeitraumes, weshalb ab dem zweiten Zyklus kein Cisplatin mehr zum Regime hinzugefügt wurde.

Patienten der palliativen Kohorte komplettierten zu 55% (5 Patienten) die TPF-Therapie, wobei zwei (22%) von Ihnen TPF als Primärtherapie erhielten. Alle Patienten dieser Kohorte erhielten das gleiche Dosierungsschema wie aus der kurativen Kohorte.

Während des Behandlungszeitraumes musste die Dosis allerdings bei einem Patienten ab dem ersten Zyklus auf 75% und bei einem anderen ab dem dritten Zyklus auf 50% reduziert werden. Gründe hierfür waren eine sich entwickelnde Mukositis Grad vier sowie eine starke Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Ein weiterer Patient erhielt aufgrund einer sich entwickelnden Niereninsuffizienz ab dem dritten Zyklus kein 5-FU mehr. Insgesamt wurde die Therapie bei vier Patienten (44%) vorzeitig abgebrochen, einer verstarb (11%), zwei Patienten (22%) sprachen auf die Therapie nicht ausreichend an und ein Patient (11%) erlitt massive Diarrhöen und ein subakutes Nierenversagen, weshalb die Behandlung mit TPF vorzeitig beendet wurde. Anzumerken ist zudem, dass ein Patient kurz nach Beendigung der TPF-Therapie aus unbekannter Ursache verstarb.

Bei Patienten mit dosisabweichendem Schema beendeten alle Patienten die TPF-Therapie vollständig. Bis auf eine Ausnahme war TPF für diese Gruppe die Primärtherapie, jedoch erhielten sie im Unterschied zu Patienten der kurativen und palliativen Gruppe abweichende Therapieprotokolle wie in Methodik beschrieben.

Während des Behandlungszeitraumes mit Docetaxel wurde TPF bei einem Patienten auf 75% reduziert, bei einem anderen das Lipoplatin gegen Carboplatin ausgetauscht. Gründe für die Umstellung des Therapieplans waren eine sich entwickelnde Niereninsuffizienz und schlechte Verträglichkeit der Zytostatika mit einhergehender Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Zum Abbruch der Therapie kam es bei diesem Patienten nicht.

#### *Zyklenanzahl und Behandlungsdauer*

Insgesamt betrug die mediane Zyklenzahl 2,8 Zyklen. Die Zyklenanzahl rangierte je nach Patient zwischen ein bis vier Zyklen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,3 Wochen.

Für Patienten mit kurativer Intention lag die mediane Zyklenanzahl ebenfalls bei 2,8 (ein bis drei Zyklen) und die mediane Behandlungsdauer bei sechs Wochen. Der Behandlungszeitraum verzögerte sich auf Wochen gerechnet bei einem Patienten aus dieser Gruppe um zwei Wochen, bei einem um vier Wochen und bei zwei weiteren um sechs Wochen. Gründe für die Therapieverlängerungen waren nicht ausreichend normalisierte Blutparameter (3 Patienten) und in einem Fall das Nicht-Erscheinen zum Termin.

Patienten mit palliativer Intention hatten eine errechnete mediane Zyklenzahl von 2,5. (zwei bis vier Zyklen) und eine mediane Behandlungsdauer von durchschnittlich fünf Wochen. Der Behandlungszeitraum verzögerte sich in dieser Kohorte bei zwei Patienten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach darauffolgender Besserung des Zustandes wurde die Therapie fortgesetzt.

Patienten mit abweichendem Dosierungsschema konnten mit einer medianen Zyklenzahl von 3,1, die meisten Zyklen pro Patient vorweisen. Die mediane Behandlungsdauer lag bei durchschnittlich acht Wochen.

Gründe für die Therapieverzögerungen waren auch hier nicht ausreichend normalisierte Blutparameter (2 Patienten), Verschlechterung des Allgemeinzustandes von Patienten (1 Patient) sowie Unverträglichkeit der eingesetzten Zytostatika (1 Patient).

### *Anschlusstherapien*

In Anschluss an die Behandlung mit TPF erhielten 41 Patienten (91%) eine Anschlussbehandlung in Form einer Operation (ein Patient), einer Radiochemotherapie (36 Patienten) oder einer alleinigen Bestrahlung (vier Patienten).

Patienten mit kurativer Intention erhielten bis auf eine Ausnahme eine weitere Therapie nach Behandlung mit TPF. Bei der am meisten angeschlossenen Therapie (43%) handelte es sich um eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> oder mit Cisplatin/Carboplatin mit überwiegend 20 mg/m<sup>2</sup> (37%). Die Bestrahlungsdosis lag zwischen 54-79,2Gy. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich zum Cisplatin noch 600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU hinzugefügt. Ein weiterer Patient erhielt eine Laryngektomie, zwei wiederum eine alleinige Radiotherapie und bei einem wurde Abstand von einer weiteren Therapie genommen, da das Erblindungsrisiko erhöht war. Eine Übersicht ist in der Tabelle fünf dargestellt.

Patienten mit palliativer Intention erhielten bis auf drei Patienten alle eine Anschlussbehandlung. Eine Anschlusstherapie war bei diesen drei Patienten nicht möglich, da zwei bereits verstorbenen waren und bei einem Patienten histologisch wie auch radiologisch kein Tumornachweis mehr gegeben war. Insgesamt erhielten je zwei Patienten der palliativen Kohorte eine Radiochemotherapie mit Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> oder mit Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> oder eine alleinige Bestrahlung.

Patienten mit abweichendem Dosierungsschema erhielten alle eine Anschlusstherapie (100%). Am häufigsten wurde eine Radiochemotherapie mit Cetuximab (67%) oder eine Radiochemotherapie mit PF (33%) durchgeführt.

Tabelle 5: Therapiedurchführung und Verlauf bei der Behandlung mit TPF.

Kriterium	Kurative Gruppe n=30(%)	Palliative Gruppe n=9(%)	Gruppe abweichend n=6(%)	Gesamtkohorte n=45(%)
Behandlung abgeschlossen	25(83)	5(55)	6(100)	36(80)
<b>Anschließende Therapie</b>				
RT mit Cetuximab	13(43)	2(22)	4(67)	19(42)
RCT mit Cisplatin	11(37)	2(22)	0(0)	13(29)
RCT mit Cisplatin/5-FU	2(7)	0(0)	2(33)	4(9)
RT alleinig	2(7)	2(22)	0(0)	4(9)
Resektion	1(3)	0(0)	0(0)	1(2)
Keine weitere möglich	1(3)	3(33)	0(0)	4(9)
<b>Bestrahlungsdosis</b>				
72Gy	15(50)	0(0)	3(50)	18(40)
70Gy	12(40)	2(22)	2(33)	16(36)
70-60Gy	1(3)	2(22)	0(0)	3(7)
<60Gy	0(0)	2(22)	0(0)	0(0)

d=Tag, n=Anzahl, RT=Radiotherapie, RCT=Radiochemotherapie, 5-FU=5-Fluorouracil, Gy=Gray

### 3.3 Aufgetretene Toxizität und Nebenwirkungen

#### *Akute Hämatogene Toxizität*

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit kurativer Intention kam es während der Chemotherapie, trotz Begleitmedikation, zu Veränderung des Differentialblutbildes.

Am häufigsten traten Leukopenien (17 Patienten, 57%) und Anämien (13 Patienten, 44%) auf. Insgesamt waren drei- und viergradige Leukopenien bei neun Patienten (30%), hochgradige Lymphopenien bei sieben (23%) und Neutropenien bei drei (10%) Patienten zu beobachten. Thrombozytopenien hingegen traten wie die Anämien nur leichtgradig auf (4 Patienten, 13%), siehe Abbildung eins.

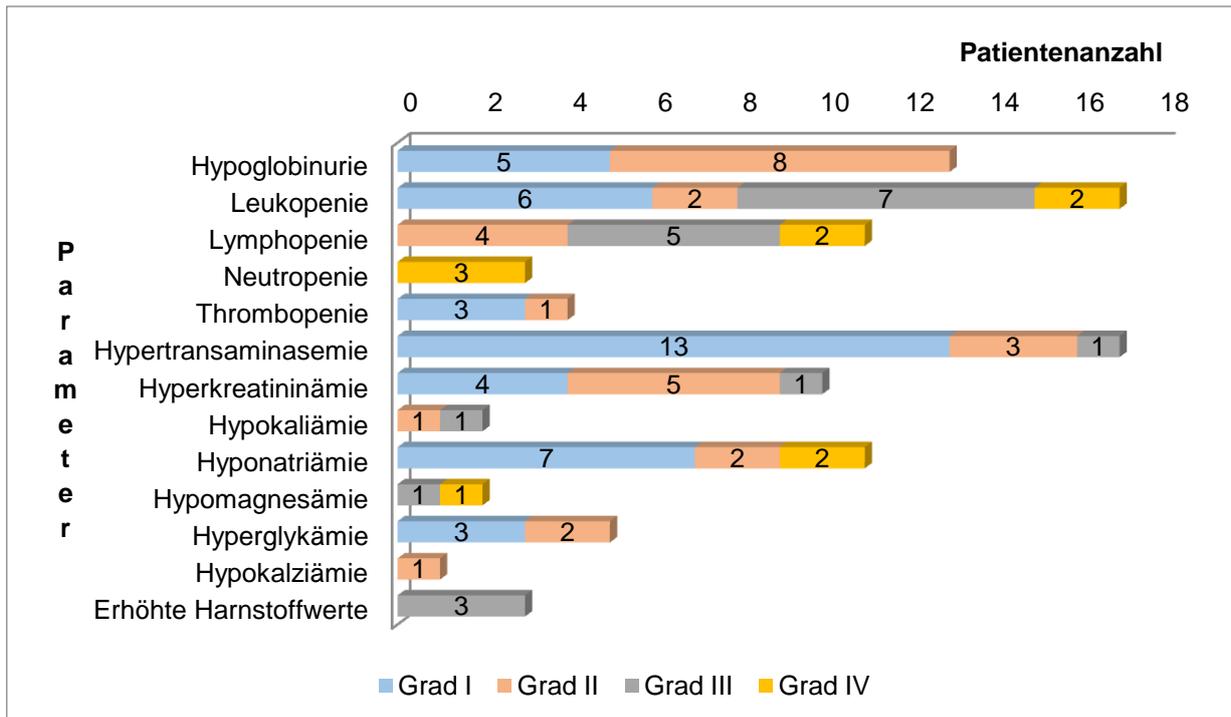


Abbildung 1: Toxizität der kurativen Kohorte

Ein ähnliches Bild präsentierte die palliative Patientengruppe. Die Leukopenien (7 Patienten, 78%) und Anämien (5 Patienten, 56%) waren am häufigsten vorhanden, wovon zudem die Hälfte hochgradig waren. Selbiges ist bei den Lymphopenien (2 Patienten, 22%) Thrombopenien (1 Patient, 11%) und Neutropenien (1 Patient, 11%) zu beobachten, die zu 50% im vierten Grad vorlagen, siehe Abbildung zwei.

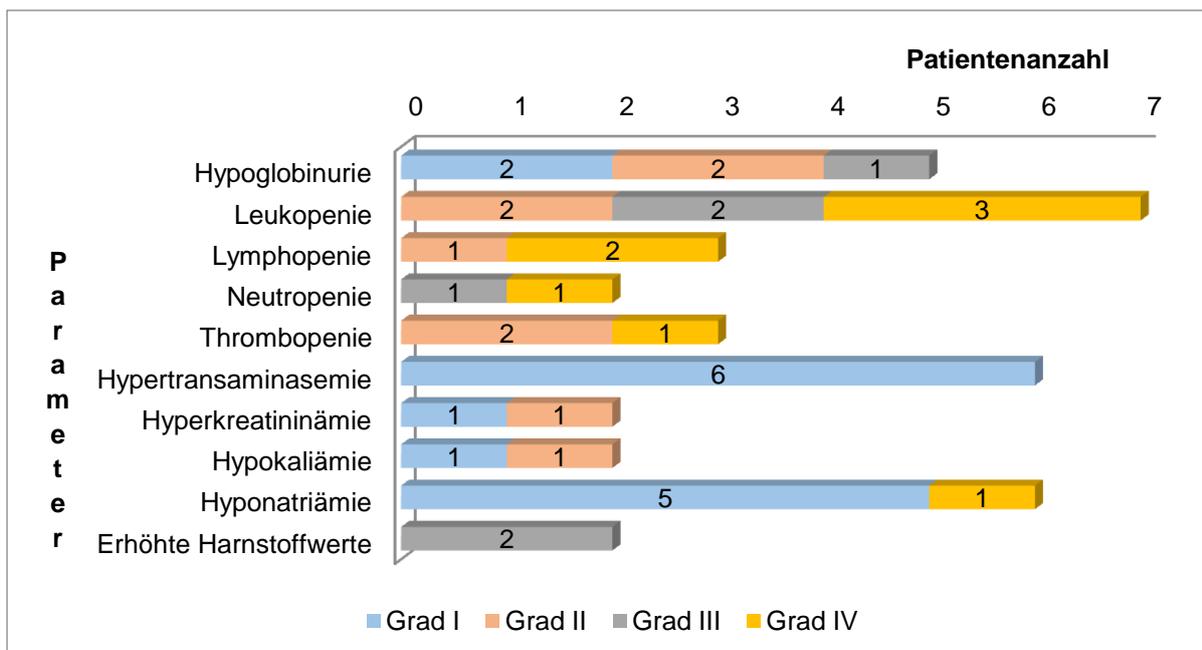
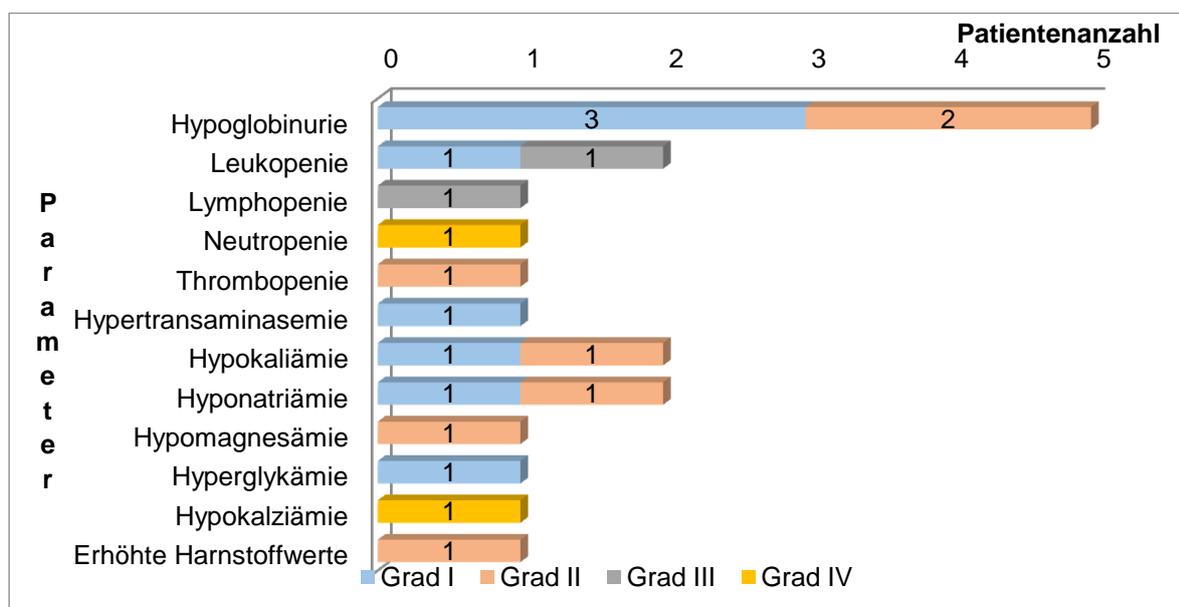


Abbildung 2: Toxizität der palliativen Kohorte

Patienten, die ein abweichendes Dosierungsschema erhielten, bekamen am häufigsten leichtgradige Anämien (5 Patienten, 83%). Hochgradige Leukopenien, Neutropenien und Lymphopenien erlitten je 11% (1 Patient). Die Veränderungen des Differentialblutbildes sind dementsprechend ähnlich die der kurativen und palliativen Kohorte. Eine genaue Auflistung ist hierfür in Abbildung drei graphisch dargestellt.



**Abbildung 3: Toxizität der Kohorte mit abweichendem Dosierungsschema**

Anzumerken ist hierbei, dass die Blutentnahmen zur Bestimmung der hämatologischen Parameter nicht exakt in den gleichen zeitlichen Abständen, in Tage dokumentiert, erfolgten. Dazu kommt, dass es in über 14 Fällen versäumt wurde die neutrophilen Granulozyten zu bestimmen, die durch die Behandlung mit Docetaxel erheblich verändert bzw. vermindert werden und Ursache von Infektionen und Fieber sein können.

#### *Akute Non-Hämatogene Toxizität*

Während der Behandlung mit TPF verstarb ein Patient nach Applikation des zweiten Zyklus, die Ursache ob er an der Erkrankung oder der Therapie verstarb ist ungeklärt. Nach Abschluss der Anschlussbehandlung verstarb ein weiterer Patient nach zunehmender Verschlechterung seines Allgemeinzustandes aufgrund seiner zugrunde liegenden Erkrankung trotz intensivmedizinischer Betreuung. Beide Patienten gehörten der palliativen Patientenkohorte an.

Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie erhebliche Elektrolytmangelerscheinungen waren bei jedem Patienten zu verzeichnen, weshalb von einer Beeinträchtigung der jeweiligen Organfunktionen während der Therapie auszugehen ist.

In der kurativen Kohorte ist bei zwei Patienten ein Mangel an Kalium, Magnesium und bei einem Patienten ein Kalziummangel aufgefallen. Knapp die Hälfte aller Patienten litt während der Therapie an Natriummangel (11 Patienten, 37%). Davon waren bei zwei Patienten die Werte in einem lebensbedrohlichen Bereich. Blutzuckerentgleisungen (5 Patienten, 17%) wurden ebenfalls verzeichnet. Die Leberwerte ALT, AST, GGT und AP sind bei mehr als der Hälfte aller Probanden angestiegen (20 Patienten, 67%). Die Kreatinin und Harnstoffwerte waren ebenfalls erhöht und bei vier Patienten drittgradig. Die verschiedenen Schweregrade sind noch einmal in Abbildung eins graphisch dargestellt worden.

Bei Patienten in palliativer Intention waren zwar keine Hypokalziämien, Hypomagnesämien und Blutzuckerentgleisungen zu verzeichnen, dafür aber die Harnstoffwerte signifikant hoch. Die Elektrolyte Kalium und Natrium sowie die Transaminasen- und Kreatininwerte blieben, wenn sie erhöht waren im Bereich der ersten beiden Grade. Eine Ausnahme bildete ein Patient mit einem lebensbedrohlichen Natriummangel (11%). Alle Schweregrade sind in der Abbildung zwei dokumentiert.

Patienten mit abweichender Dosierung hatten einen maximalen zweitgradigen Anstieg von Leber- und Nierenwerten. Allein eine Hypokalziämie Grad vier war bei einem Patienten aufgefallen, siehe Abbildung drei.

Um einen Überblick der Toxizität für das gesamte Patientengut zu gewährleisten, wurden alle Toxizitätsparameter abhängig an die einzelnen CTCAE-Grade für die Gesamtkohorte in Tabelle acht zusammengefügt.

Tabelle 6: CTCAE-Grade der gesamten Patientenkohorte

Toxizität	CTCAE-Grade n=45(100%)				Insgesamt n(%)
	Grad I n(%)	Grad II n(%)	Grad III n(%)	Grad IV n(%)	
Anämie	10(22)	12(27)	1(2)	0(0)	23(51)
Leukopenie	7(16)	4(9)	10(22)	5(11)	26(58)
Lymphopenie	0(0)	5(11)	6(13)	4(9)	15(33)
Neutropenie	0(0)	0(0)	1(2)	5(11)	6(13)
Thrombopenie	3(7)	4(9)	0(0)	1(2)	8(18)
Hypertransaminasemie	20(44)	3(7)	1(2)	0(0)	24(53)
Hyperkreatininämie	5(11)	6(13)	1(2)	0(0)	12(27)
Hypokaliämie	2(4)	3(7)	1(2)	0(0)	6(13)
Hyponatriämie	13(29)	3(7)	0(0)	3(7)	19(42)
Hypomagnesämie	0(0)	1(2)	1(2)	1(2)	3(7)
Hyperglykämie	4(9)	2(4)	0(0)	0(0)	6(13)
Hypokalziämie	0(0)	1(2)	0(0)	1(2)	2(4)
Erhöhte Harnstoffwerte	0(0)	1(2)	5(11)	0(0)	6(13)

### *Nebenwirkungen*

Im Verlauf der Therapie traten trotz Begleitmedikation in allen Patientengruppen unerwünschte Nebenwirkungen auf. Am häufigsten berichteten Patienten aus der kurativen Kohorte über eine Übelkeit (33%, 10 Patienten), wovon fünf Patienten eine sehr starke und ausgeprägte Nausea erlitten. Eine Emesis äußerte sich bei vier Patienten (13%), wobei eine lebensbedrohliche Emesis mit resultierender Exsikkose bei zwei Patienten und eine zusätzliche lebensgefährliche Diarrhö bei einem Patienten auftraten. Weitere Nebenwirkungen waren Fieber bei sechs Patienten (20%), gefolgt von Infektionen der Weichteile und Lunge und einer Algesie bei je drei Patienten in kurativer Intention (10%).

Je zwei Patienten (7%) bekamen eine Mukositis, eine Ototoxizität, eine Asthenie, eine Müdigkeit und Schwindel im Verlauf der Therapie diagnostiziert. Von einer Myalgie, einem Vorhofflimmern, einer Neurotoxizität wie Parästhesien oder Gangataxie und einem akuten Nierenversagen wurde von je einem Patienten nach ihrer Behandlung (3%) berichtet. Bei zwei weiteren Patienten (7%) trat im Zeitraum der TPF-Therapie

---

eine Thrombose in der Vena jugularis interna auf, in der sich auch ein zentraler Venenkatheter befand.

Patienten mit palliativem Therapieansatz berichteten über wenige Begleiterkrankungen, doch wenn welche auftraten gaben Patienten diese als sehr intensiv und ausgeprägt an. Am häufigsten waren eine Mukositis und Algesie aufgetreten (je 3 Patienten, 33%). Bei einem Patienten wurde eine sehr ausgeprägte Mukositis und bei einem anderen eine sehr starke Diarrhö beobachtet (je 11%). Ein weiterer Patient erlitt eine lebensbedrohliche Infektion mit anschließender Sepsis (11%) und erheblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Über eine starke Nausea, Emesis und Fieber während der Behandlung klagten je 11% (je 1 Patient) der Patienten. Ein weiterer Patient erlitt ein subakutes Nierenversagen und ein anderer eine Thrombose im Oberarm (11%).

Ähnliche Ergebnisse waren ebenfalls in Bezug auf eine mäßig ausgeprägte Mukositis bei zwei Patienten mit abweichendem Dosierungsschema zu beobachten. Diese war gleichzeitig auch die häufigste Begleiterkrankung (3 Patienten, 50%) in dieser Kohorte, gefolgt von einer Algesie und Müdigkeit bei je zwei Patienten (33%). Zudem wurden starke gastrointestinales Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö angegeben, die alle gemeinsam bei einem Patienten zugleich auftraten, was eine intensivmedizinische Betreuung zur Folge hatte. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen waren Fieber, Asthenie, akutes Nierenversagen und Neurotoxizität bei je einem Patienten (11%) vorhanden.

Betrachtet man alle drei Patientengruppen gemeinsam, so berichten Patienten des gesamten Patientenguts am häufigsten über Übelkeit (27%), gefolgt von Infektionen (18%), einer Mukositis (18%) und einer Algesie (18%). Von einer Alopezie berichtete keiner der Patienten, wobei einem Patienten ein leicht vermehrter Haarausfall aufgefallen war, der nach der Therapie mit TPF umgehend sistierte. Bei einem Patienten trat während der Behandlung mit TPF ein Vorhofflimmern auf. Hierbei handelt es sich um einen Patienten der bereits vor Beginn der Behandlung eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert bekam.

In der Tabelle sieben sind alle unerwünschten Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit für alle Patientengruppen aufgelistet und zusammengefasst.

**Tabelle 7: Unerwünschte Nebenwirkungen aller Patientengruppen**

<b>Unerwünschte Nebenwirkung</b>	<b>Kurative Gruppe n=30(%)</b>	<b>Palliative Gruppe n=9(%)</b>	<b>Gruppe abweichend n=6(%)</b>	<b>Gesamtkohorte n=45(%)</b>
<b>Nausea</b>	10(33)	1(11)	1(17)	12(27)
<b>Emesis</b>	4(13)	1(11)	1(17)	6(13)
<b>Diarrhö</b>	2(7)	2(22)	1(17)	5(11)
<b>Mukositis</b>	2(7)	3(33)	3(50)	8(18)
<b>Algesie</b>	3(10)	3(33)	2(33)	8(18)
<b>Fieber</b>	6(20)	1(11)	1(17)	8(18)
<b>Infektion</b>	3(10)	2(22)	0(0)	5(11)
<b>Müdigkeit</b>	2(7)	0(0)	2(33)	4(9)
<b>Ototoxizität</b>	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Neurotoxizität</b>	1(3)	0(0)	1(17)	2(4)
<b>Asthenie</b>	2(7)	0(0)	1(17)	3(7)
<b>Myalgie</b>	1(3)	0(0)	0(0)	1(2)
<b>Schwindel</b>	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Akutes Nierenversagen</b>	1(3)	1(11)	1(17)	3(7)
<b>Vorhofflimmern</b>	1(3)	0(0)	0(0)	1(2)
<b>Thrombose</b>	2(7)	1(11)	0(0)	3(7)

### **3.4 Beeinträchtigung der Lebensqualität**

Es wurde unter allen Patienten ein Karnofsky-Index von 60-100% vor der Therapie und von 0-100% nach Beendigung der Therapie angegeben. Bei zehn Patienten waren keinerlei Angaben zum Karnofsky-Index vorhanden und bestimmbar.

Zunächst wird auf die Patienten der kurativen Kohorte eingegangen, um sie anschließend mit der palliativen und dosisabweichenden Gruppe vergleichen zu können.

Insgesamt starteten 14 Patienten die TPF-Therapie mit einem Karnofsky-Index von 100%, zwei mit 90%, zwei mit 80% und einer mit 70%. Nach der Therapie verblieben 20 Patienten mit 100%, zwei Patienten mit 90%, drei Patienten mit 80% und einem mit 70%. Eine Übersicht des Index aufgeteilt in die einzelnen Gruppen liefert Tabelle acht.

Insgesamt verbesserte sich der Index bei sechs Patienten und bei einem verschlechterte er sich. Langzeitfolgen meldeten sieben Patienten, wobei hier mehrere Patienten zugleich besaßen. Drei hiervon gaben chronische Schmerzen an, von einer Oto- und Neurotoxizität waren zwei Patienten, von einer psychischen Belastung zwei Patienten und von einer persistierenden PEG-Anlage drei Patienten betroffen. Zusätzlich berichteten zu den bereits genannten Symptomen zwei Patienten eine weiterhin bestehende Dysphagie. Eine Tracheostoma-Anlage bestand noch bei einer Patientin nach Beendigung der Therapie. Eine Entfernung ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung geplant gewesen.

Rechnet man zu den sieben Patienten den Karnofsky-Index hinzu, bei der ein Patient seinen Allgemeinzustand verschlechterte, so ergibt sich eine Beeinträchtigung der Lebensqualität von 27% der kurativen Kohorte.

**Tabelle 8: Karnofsky-Index vor, während und nach der Therapie mit TPF für alle Patientengruppen**

Karnofsky-Index in %	Vor Therapiebeginn			Während Therapie			Nach Therapieabschluss			Nicht dokumentiert
	≥90	<90	<50	≥90	<90	<50	≥90	<90	<50	
<b>Kurative Gruppe</b>	23	3	0	17	9	0	22	4	0	4
<b>Palliative Gruppe</b>	2	4	0	2	2	2	2	1	3	3
<b>Abweichende Gruppe</b>	2	1	0	2	0	1	2	0	1	3
<b>Gesamtkohorte</b>	27	8	0	21	11	3	26	5	4	10

Patienten mit palliativer Intention schnitten deutlich schlechter ab. Je zwei Patienten starteten mit einem Karnofsky-Index von 90% und 80% und je einer mit 70% und 60%. Nach der Therapie verblieben zwei Patienten mit 90%, einer mit 70% und drei mit Null aufgrund von Tod. Somit verschlechterte sich der Karnofsky-Index bei vier Patienten.

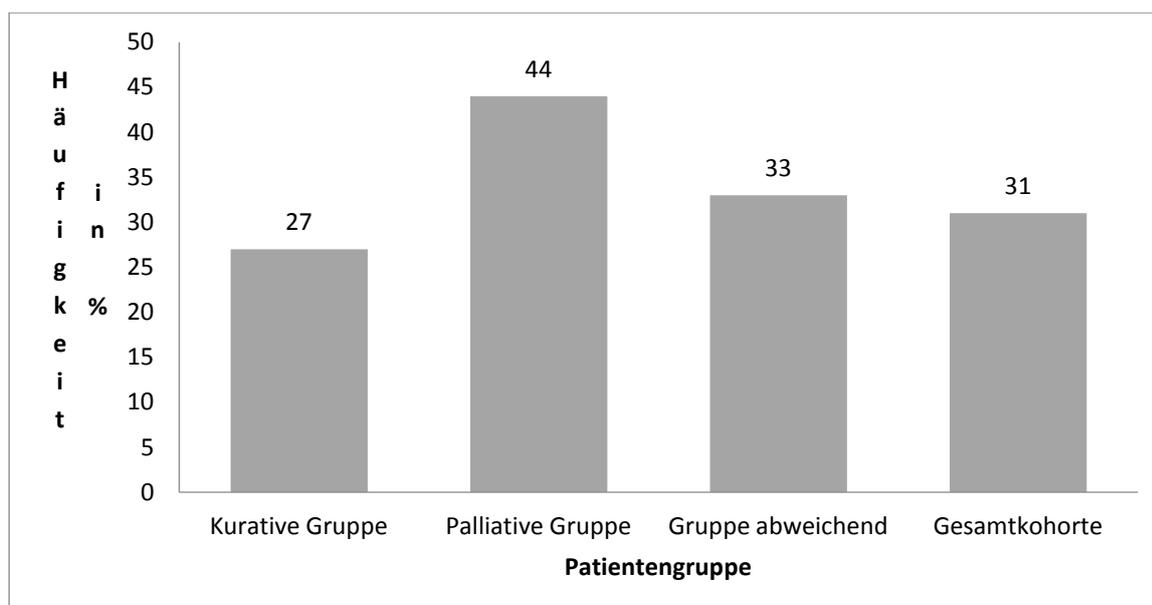
Diese vier Patienten fühlten sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt und berichteten von chronischen Beschwerden.

Angaben zu chronischen Schmerzen und einer persistierenden PEG-Anlage machten alle vier Patienten. Zwei Patienten klagten zudem über bestehende Schluckbeschwerden. Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität lag damit bei 44% der Patienten vor und ist knapp doppelt so hoch wie die der Patienten mit kurativer Intention, siehe Abbildung vier.

**Tabelle 9: Anzahl an Patienten mit angegebener Beschwerdesymptomatik**

Kriterium	Kurative Gruppe n=30(%)	Palliative Gruppe n=9(%)	Abweichende Gruppe n=6(%)	Gesamtkohorte n=45(%)
<b>Chronische Schmerzen</b>	3(10)	2(22)	2(33)	7(16)
<b>Psychische Belastung</b>	2(7)	0(0)	0(0)	2(4)
<b>Dysphagie</b>	2(7)	1(11)	0(0)	3(7)
<b>Persistierende PEG und Tracheostoma</b>	4(13)	2(22)	0(0)	5(13)

In dem Kollektiv mit abweichender Dosierung starteten zwei Patienten mit 90% und einer mit 80%. Am Ende der Therapie verbesserte sich ein Patient auf 100% und einer verschlechterte seinen Index auf 50%. Von chronischen Schmerzen berichteten zwei Patienten sowie einer von einer Neurotoxizität. Insgesamt berichteten zwei Patienten von einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer hiervon betraf auch die Verschlechterung des Karnofsky-Index. Somit lag eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bei 33% aus der Kohorte vor. Eine Übersicht über die Beschwerdesymptomatik sind zwischen den einzelnen Gruppen in Tabelle neun dargestellt.

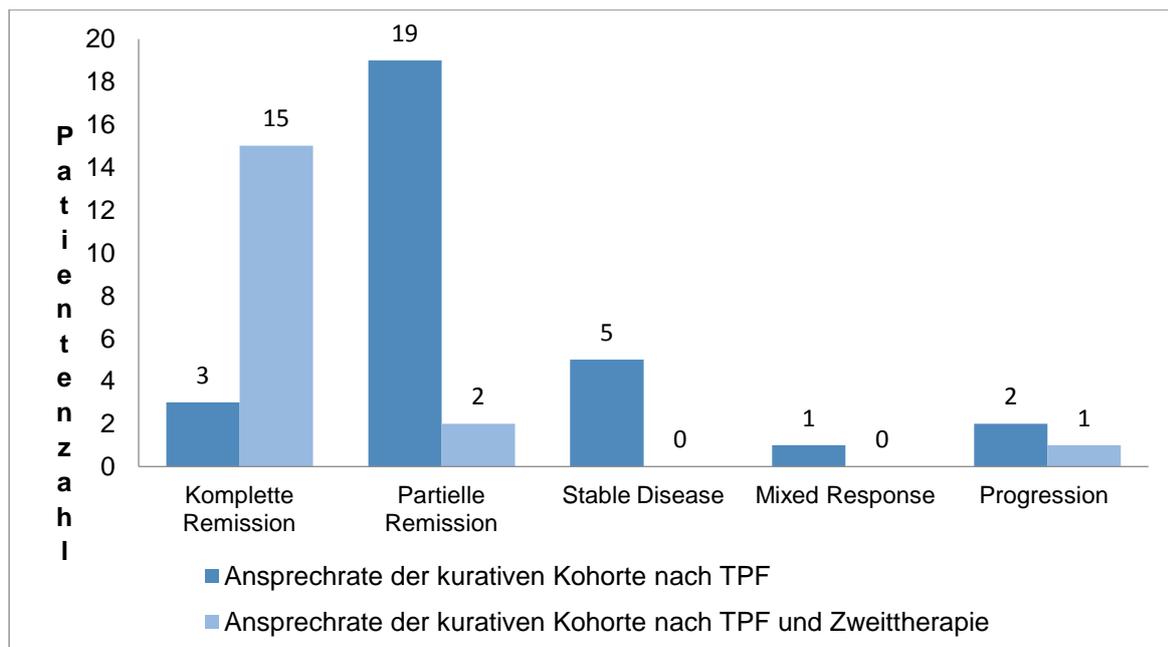


**Abbildung 4: Häufigkeit der Beeinträchtigung der Lebensqualität in Abhängigkeit von chronischen Schmerzen, PEG-und Tracheostomaanlage, psychischen Belastungen, Dysphagie und Karnofsky-Index in allen Gruppen**

Zusammenfassend kann ausgesagt werden, dass bei knapp einem Drittel der Patienten mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität zu rechnen ist, wenn eine TPF Therapie angewendet wird. Insbesondere bei Patienten in palliativer Intention ist eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, chronischen Schmerzen und Ernährung über eine PEG wahrscheinlicher als bei Patienten in kurativer Intention. Eine Verschlechterung des Karnofsky-Index war zum Teil in der Kohorte dieser Arbeit schon während der Therapie zu beobachten.

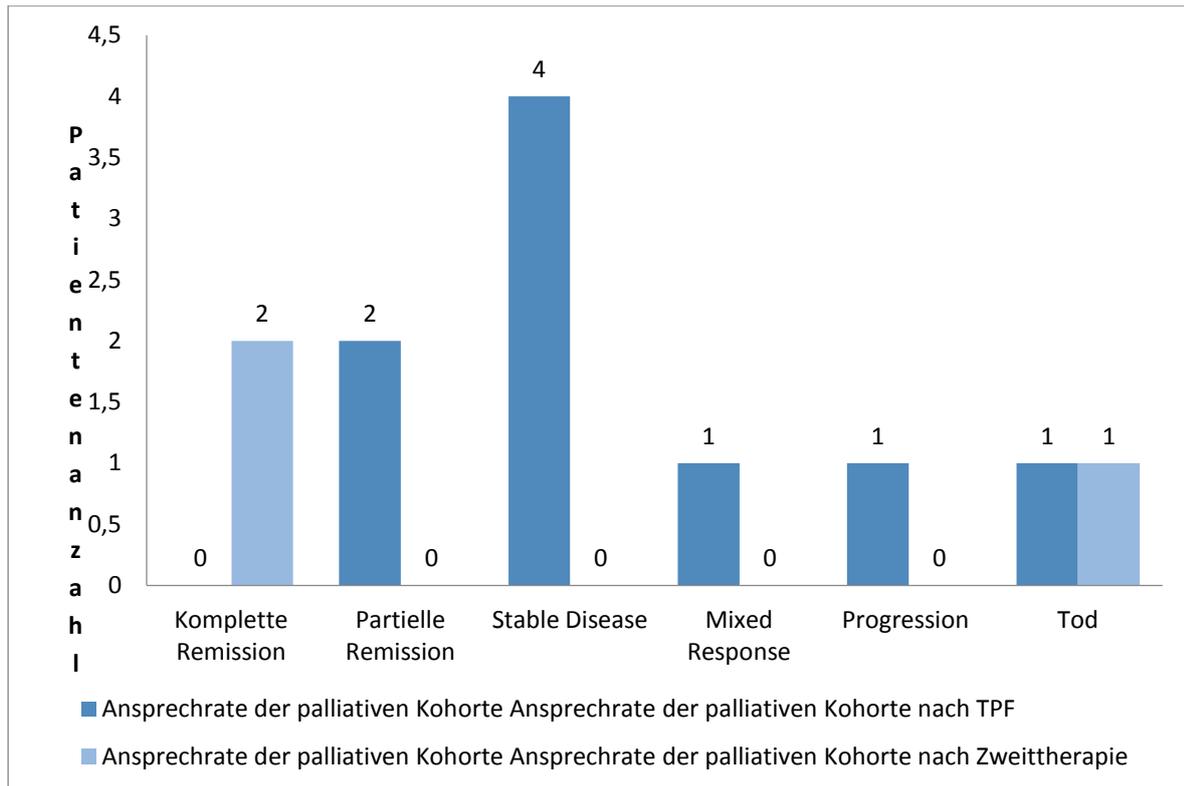
### 3.5 Therapieansprechen

Die Gesamttherapieansprechrates aller Patienten lag bei 86% bei Vernachlässigung der Patienten mit einer *Mixed Response*. Eine Anschlusstherapie wirkte sich nicht auf die Therapieansprechrates im Gesamten aus. Bei Patienten in kurativer Intention sprachen 93% der Patienten gleich nach dem ersten, spätestens nach dem zweiten bzw. dritten Zyklus auf die Therapie mit TPF an. Über die Hälfte davon befanden sich nach Abschluss der Zweittherapie, die entweder aus einer Radiotherapie, Resektion oder kombinierten Radiochemotherapie bestand, in einer CR. Drei Patienten gelangen allein nach TPF-Applikation schon in eine CR (10%). Ein Voranschreiten der Erkrankung trotz der Behandlung war bei zwei Patienten zu beobachten (6,6%). Für eine graphische Darstellung siehe Abbildung fünf.



**Abbildung 5: Ansprechrate der kurativen Kohorte**

Ein effektives Ansprechen wie in der kurativen Kohorte geschah bei Patienten mit palliativem Therapieansatz nicht. Die Therapieansprechrade liegt bei Vernachlässigung des Patienten mit einer *Mixed Response* bei 75%. Bei einem Patienten (11%) schritt die Erkrankung trotz TPF-Behandlung weiter voran, allerdings konnte nach Abschluss der Anschlussbehandlung eine CR bei zwei Patienten festgestellt werden (22%). Ein Patient verstarb während der TPF-Therapie, die Ursache ob er an der Erkrankung oder Therapie verstarb ist ungeklärt. Nach Abschluss der Anschlussbehandlung verstarb ein weiterer Patient an seiner zugrunde liegenden Erkrankung. Eine Übersicht ist in Abbildung sechs dargestellt.



**Abbildung 6: Ansprechrade der palliativen Kohorte**

Bei Patienten mit abweichendem Dosierungsschema liegt die Therapieansprechrade bei 67%. Das Ansprechen war insgesamt sehr gemischt. Eine CR erreichte ein Patient. Nach Beendigung der Anschlussbehandlung waren zwei Patienten mit einer CR zu verzeichnen. Am häufigsten trat allerdings eine Tumorprogression bei insgesamt drei Patienten (33%) auf, siehe dafür Abbildung sieben.

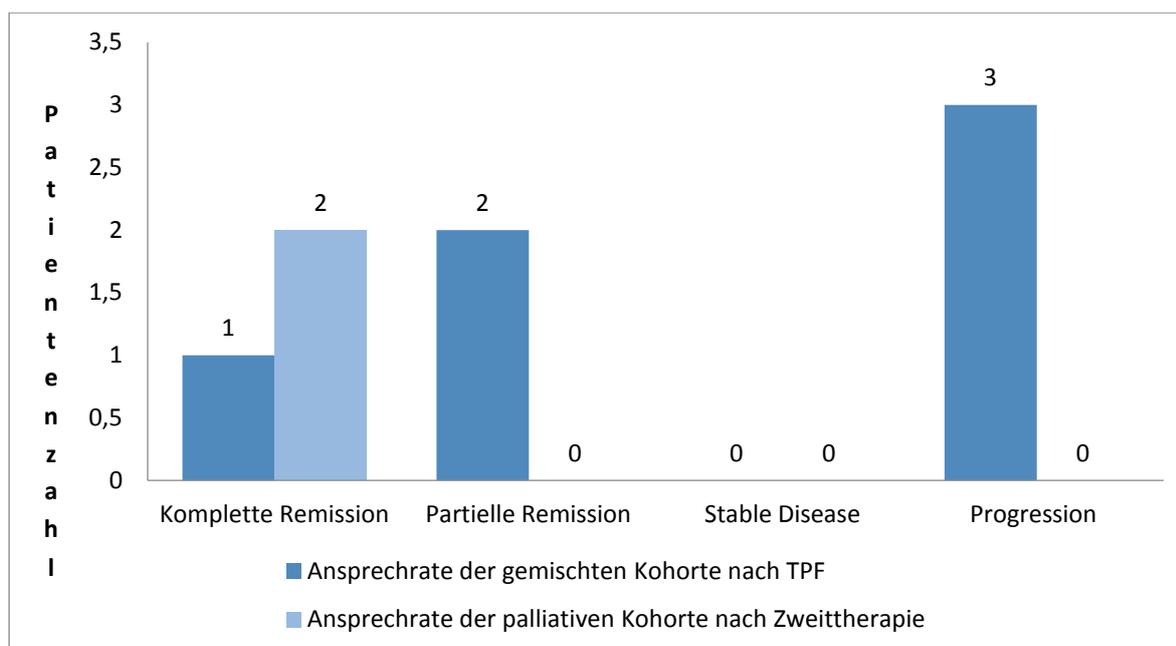


Abbildung 7: Ansprechrate der Kohorte mit abweichendem Dosierungsschema

### 3.6 Überleben und kumulative Inzidenz

Der gesamte Beobachtungszeitraum des Kollektivs belief sich auf maximal fünf Jahre und neun Monate (durchschnittlich 44,9 Monaten). Die mittlere Gesamtüberlebensrate des gesamten Patientenguts betrug 44,4 Monate, separat betrachtet für die Kohorte mit kurativer Intention 48,9 Monate, die der palliativen Gruppe 24,9 Monate und 23,8 Monate in der Patientengruppe mit abweichendem Dosierungsschema.

Die mediane Gesamtüberlebensrate ist bis dato noch nicht errechenbar, da noch über die Hälfte der Patienten am Leben sind. Eine Ausnahme bildet die palliative Patientenkohorte mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von neun Monaten.

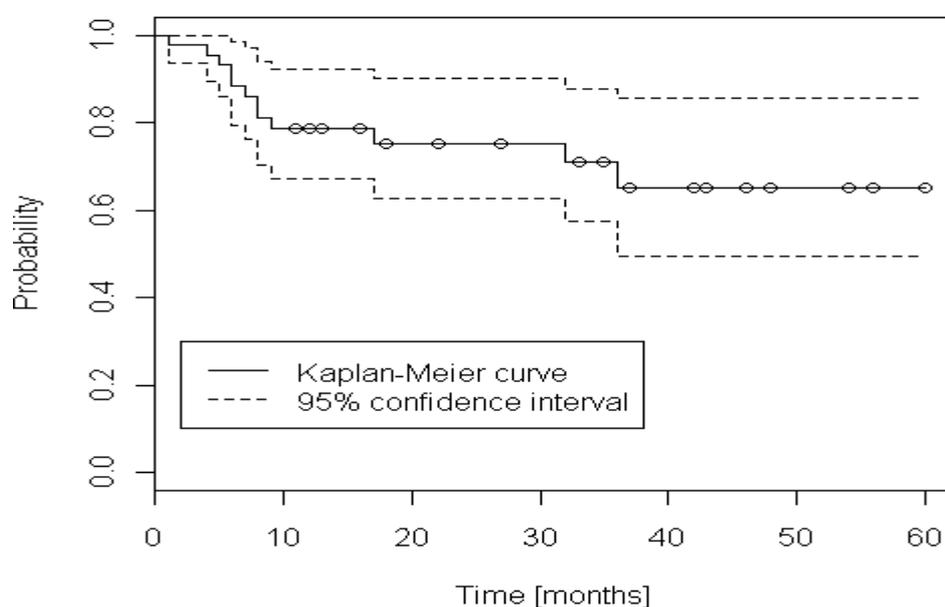
Die retrospektiv erhobenen 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres- Überlebensraten des gesamt- sowie progressionsfreien Überlebens sind in Tabelle neun dargestellt.

Tabelle 9: Jahresüberlebensraten des Gesamt- und Progressionsfreien Überlebens aller Gruppen in Prozent, JÜR=Jahresüberlebensrate

Gruppe	<u>Gesamtüberleben</u>			<u>Progressionsfreies Überleben</u>		
	1-JÜR in %	2-JÜR in %	3-JÜR in %	1-JÜR in %	2-JÜR in %	3-JÜR in %
Gesamt	78,6	75,2	65,1	62,6	56,6	36,3
Kurative	89,5	85,0	71,4	78,5	69,4	50,1

Palliative	45,7	-	-	22,2	-	-
Abweichende Dosierung	66,7	-	-	44,4	-	-

Die hier in der Abbildung acht dargestellte Kaplan-Meier-Grafik stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtkohorte in Bezug zu der Überlebenszeit dar. Nach einem Jahr lebten noch 78,6% (95%-KI:67,1-92,1) aller Patienten und nach drei Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 65,1% (95%-KI:49,6-88,5).

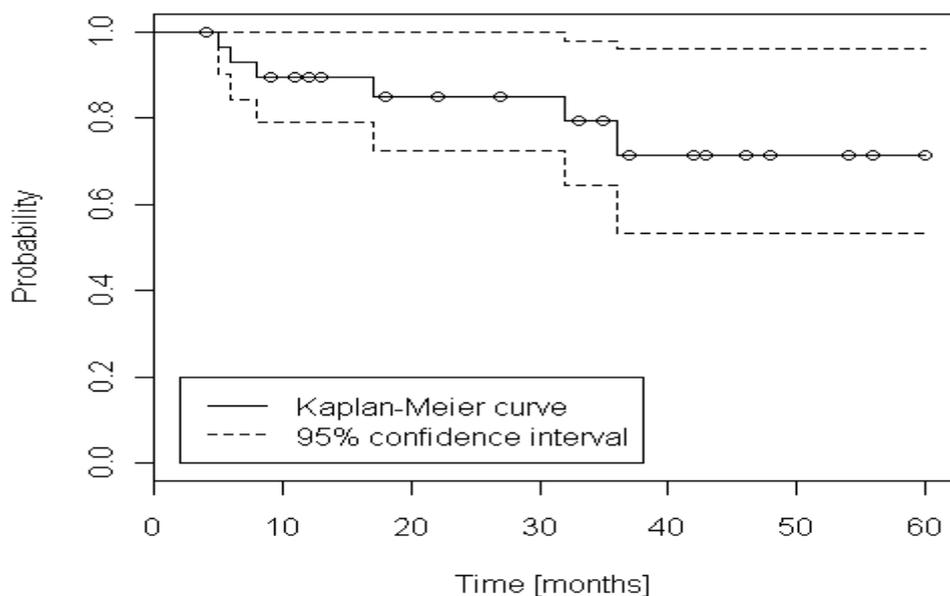


**Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der kompletten Kohorte**

Beginn ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF-Therapie bis zum letzten Kontakt oder Tod, n=45.

Aufgeschlüsselt für die einzelnen Patientengruppen, ist in Abbildung neun die Überlebenswahrscheinlichkeit der kurativen Kohorte für das Gesamtüberleben dargestellt.

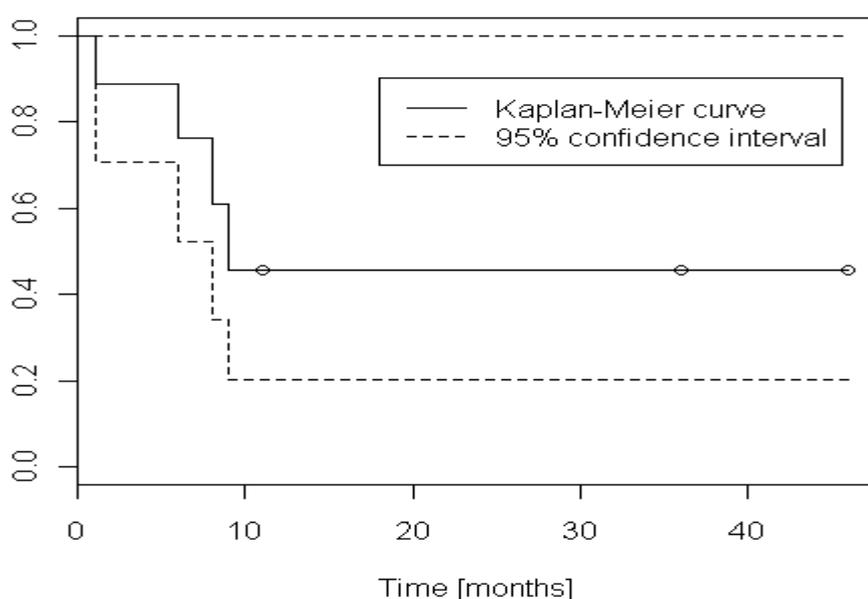
Die Jahresüberlebensraten sind etwas höher als die der Gesamtkohorte. Nach einem Jahr lag die Überlebenswahrscheinlichkeit hier bei 89,5% (95%-KI:72,4-99,9) und nach drei Jahren bei 71,4% (95%-KI:53,2-95,9). Damit erreicht sie nach drei Jahren knapp den Wert der 1-Jahresüberlebensrate der Gesamtkohorte. Insgesamt verstarben sechs Patienten in der Nachbeobachtungszeit der kurativen Kohorte (20%).



**Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit kurativer Intention**

Beginn ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF-Therapie bis zum letzten Kontakt oder Tod, n=30.

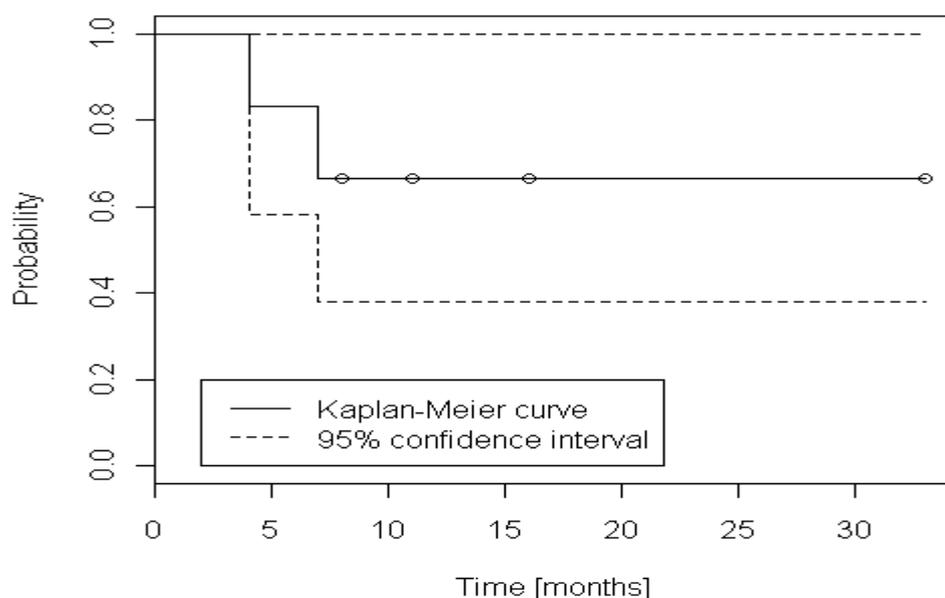
Für Patienten der palliativen Kohorte konnte im Gegensatz zur kurativen Kohorte nur die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr von 45,7% ermittelt werden. Insgesamt verstarben vier Patienten dieser Kohorte in der Nachbeobachtungszeit, einer davon noch während der TPF-Therapie (95%-KI:20,3-1,0). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten der palliativen Patientenkohorte in Relation zur Gesamtüberlebenszeit sind in der Kaplan-Meier Grafik, Abbildung zehn, ablesbar.



**Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit palliativer Intention**

Beginn ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF-Therapie bis zum letzten Kontakt oder Tod, n=09.

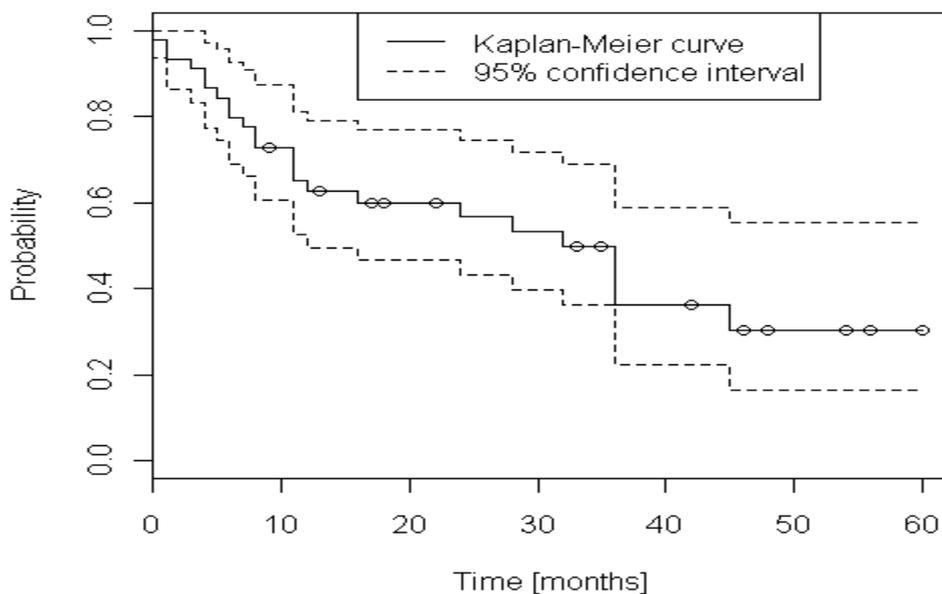
Die Überlebenswahrscheinlichkeit der dosisabweichenden Gruppe ist nach einem Jahr deutlich höher als die der palliativen Kohorte, aber auch mit 66,7% (95%-KI:37,9-1,0) niedriger als die der kurativen Gruppe. Insgesamt verstarben hier zwei Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes (33%). Eine Kaplan-Meier-Grafik der Patienten mit abweichender Dosierung für die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit ist in der Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der Patienten mit abweichendem Dosierungsschema**

Beginn ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF-Therapie bis zum letzten Kontakt oder Tod, n=06.

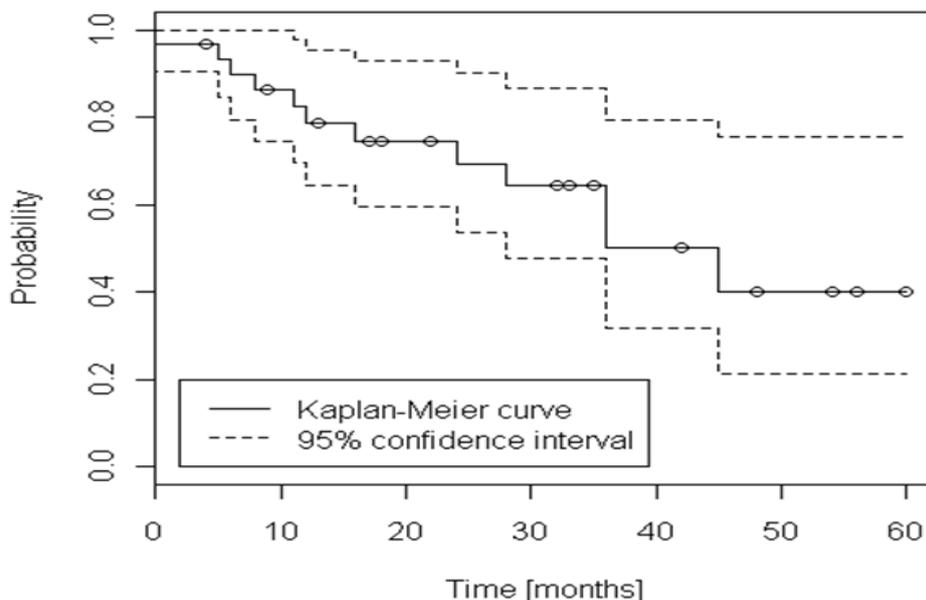
Im Gegensatz zum medianen Gesamtüberleben, konnte das mediane progressionsfreie Überleben für alle Kohorten bestimmt werden und lag für das komplette Patientengut bei 32 Monaten. Nach einem Jahr lebten 62,6% (95%-KI: 49,6-79,1) der Kohorte progressionsfrei. Nach drei Jahren war nur noch ein Wert um knapp die Hälfte von 36,3% (95%-KI:22,3-59,0) errechnet worden. Die erwähnten Ergebnisse für diese Kohorte sind in Abbildung 12 ablesbar.



**Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve des Progressionsfreien Überlebens der kompletten Kohorte**

Beginn ab Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF Therapie bis zum Erleben eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen, deutliche Progression der Resttumor Erkrankung oder Tod,

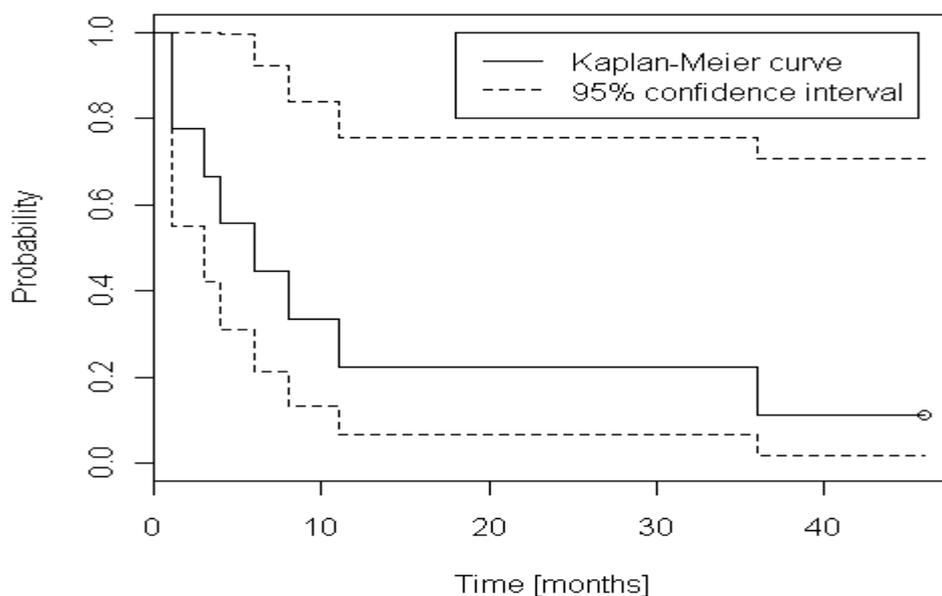
Um die einzelnen Gruppen noch einmal differenziert für das progressionsfreie Überleben zu betrachten, wurde in Abbildung 13 die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der kurativen Patienten in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit dargestellt. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 45 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 78,5% (95%-KI: 64,6-95,4) und nach drei Jahren 50,1% (95%-KI:31,7-79,3) der Patienten mit kurativer Intention progressionsfrei. Somit sind auch diese Ergebnisse höher als die der Gesamtkohorte.



**Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve des Progressionsfreien Überlebens der Patienten mit kurativer Intention**

Beginn ab Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF Therapie bis zum Erleben eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen, deutliche Progression der Resttumor Erkrankung oder Tod, n=30.

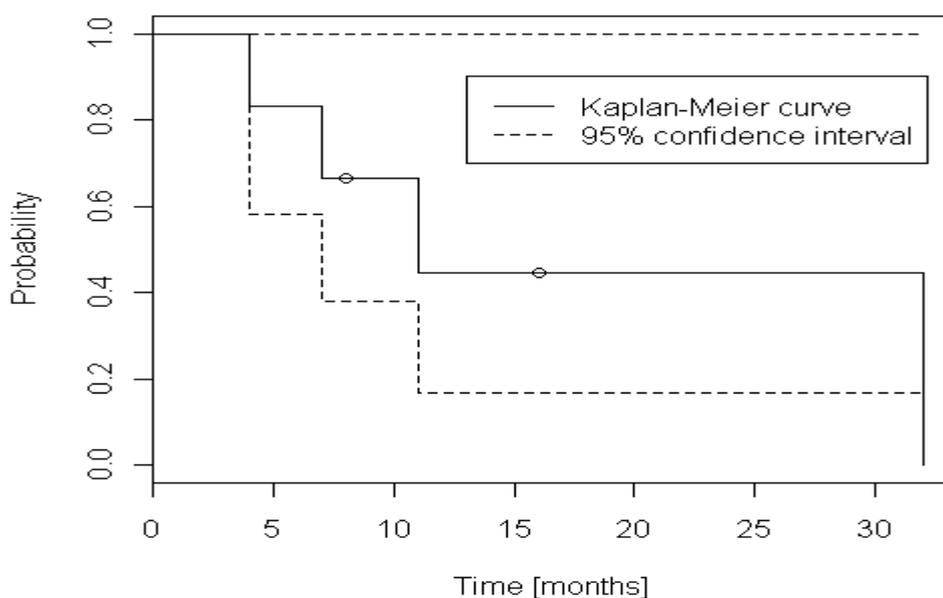
Das mediane progressionsfreie Überleben für Patienten mit palliativer Intention war mit sechs Monaten sehr viel niedriger als von der kurativen Gruppe sowie von der Gesamtkohorte. Ebenso gering fiel die progressionsfreie Überlebenschance nach einem Jahr mit gerade mal 22,2% (95%-KI:0,65-75,4) aus. Nach zwei Jahren lag sie zudem nur noch bei 11,1% (95%-KI:0,17-70,5). Eine Übersicht liefert die Kaplan-Meier-Grafik, Abbildung 14.



**Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des Progressionsfreien Überlebens der Patienten mit palliativer Intention**

Beginn ab Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF Therapie bis zum Erleben eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen, deutliche Progression der Resttumor Erkrankung oder Tod, n=09.

Auch für die Patienten mit dosisabweichender Dosierung ist das mediane progressionsfreie Überleben mit elf Monaten nur leicht höher als von der Kohorte mit palliativer Intention. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit mit 44,4% (95%-KI:16,7-1,0) nach einem Jahr liegt allerdings zwischen den Resultaten der progressionsfreien Überlebensraten von kurativer und palliativer Kohorte. Die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit dosisabweichender Dosierung ist in Abbildung 15 ablesbar.

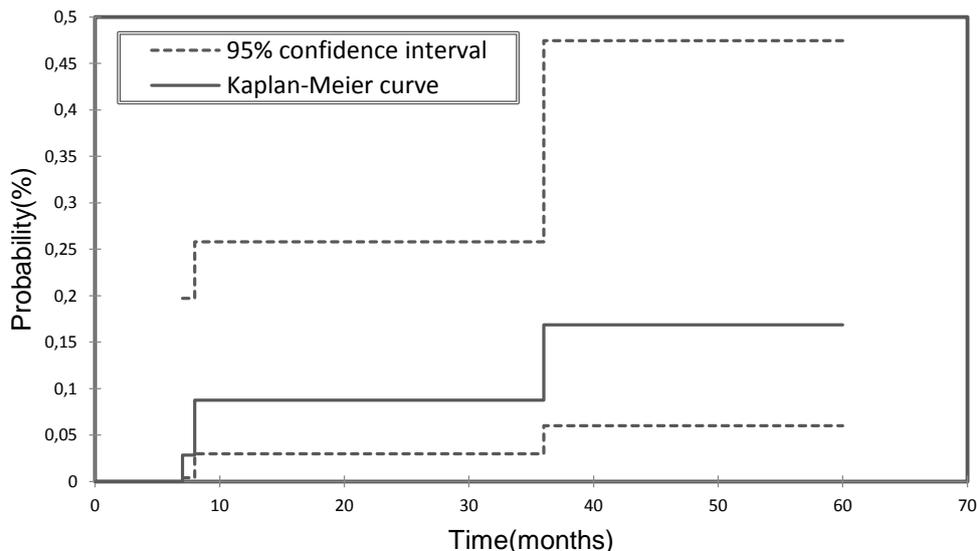


**Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve des Progressionsfreien Überlebens der Patienten mit abweichendem Dosierungsschema**

Beginn ab Zeitpunkt der Diagnosestellung für alle Patienten mit erhaltener TPF Therapie bis zum Erleben eines lokoregionären Rezidivs, Fernmetastasen, deutliche Progression der Resttumor Erkrankung oder Tod, n=06.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 26,6% (12 Patienten) verstorben. Zwei erlitten eine Pneumonie durch das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*, zwei einem Herzversagen und vier Patienten ihrer Tumorerkrankung. Bei vier Patienten war die genaue Todesursache ungeklärt.

Zusätzlich erkrankten insgesamt vier Patienten an einem lokoregionären Rezidiv nach durchschnittlich 20,5 Monaten. Ein Lokalrezidiv erlangten vier Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit nach durchschnittlich 14,75 Monaten. Die kumulative Inzidenz der lokoregionären Rezidivrate lag nach einem Jahr bei 8%, nach drei Jahren bei 16,9%, siehe Abbildung 16.

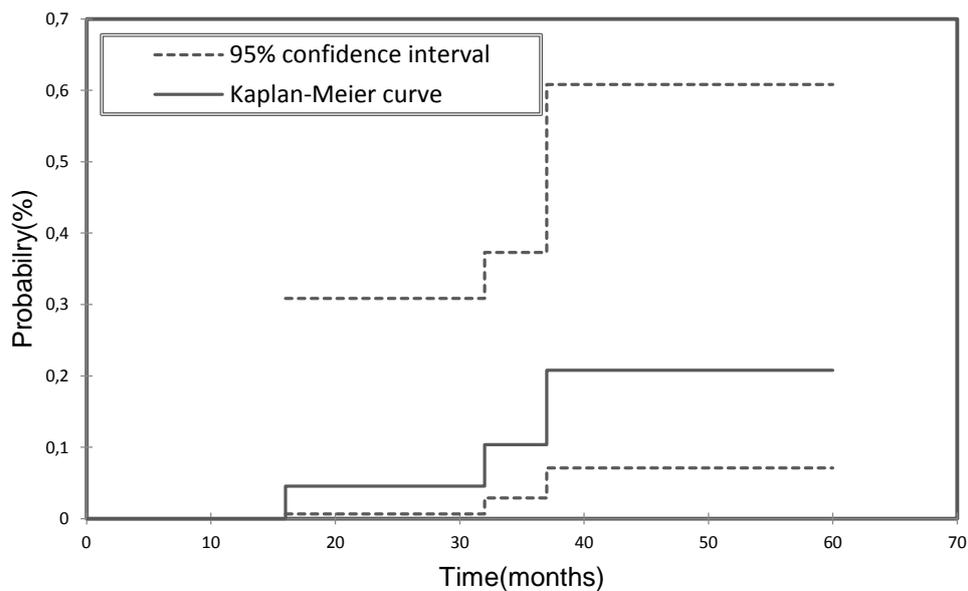


**Abbildung 16 Kumulative Inzidenz des lokoregionären Rezidivs der Gesamtpopulation**

Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung eines Rezidivs der Patienten aller Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit in Monaten, n=45, Probability=Wahrscheinlichkeit

Des Weiteren erkrankten im Mittel nach 28,3 Monaten drei Patienten an Fernmetastasen, die sich einmal in der Leber und bei zwei Patienten in der Lunge manifestierten. Fernmetastasen in mehr als einem Organ wurden allerdings nicht diagnostiziert. Die kumulative Inzidenz der Fernmetastasierung lag hier nach 12 Monaten bei 4%, nach drei Jahren bei 10,4%, siehe Abbildung 17.

Da es in der palliativen Kohorte kein und in der dosisabweichenden Kohorte ein einziges Rezidiv nach 34 Monaten gab, wurde auf die weitere Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppen verzichtet und alleinig die kurative Gruppe nochmals betrachtet. Hier lag die kumulative Inzidenz der lokoregionären Rezidivrate nach einem Jahr bei 7%, nach drei Jahren bei 24,5% und die der Fernmetastasierungsrate nach einem sowie nach drei Jahren bei 5%.



**Abbildung 17: Kumulative Inzidenz der Fernmetastasierung der Gesamtpopulation**

Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen bei Patienten aller Gruppen nach Behandlung mit TPF in Abhängigkeit von der Zeit in Monaten,  $n=45$ , Probability=Wahrscheinlichkeit

## 4 Diskussion

### 4.1 Eigenschaften der Studienpatienten

In der gesamten Patientenkohorte waren Männer (87%) mit einem mittleren Erkrankungsalter von 57 Jahren repräsentiert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht beobachtet werden.

Alle Tumore waren Plattenepithelkarzinome und die häufigste Tumorlokalisation war das Oropharynxkarzinom, gefolgt von Larynx- und Hypopharynxkarzinom, wobei das Larynxkarzinom nur bei Patienten mit kurativer Intention vorhanden war. Mehr als die Hälfte der Malignome lagen im T4-Stadium vor und waren in die Lymphknoten metastasiert (N2-Stadium).

Diese Eigenschaften decken sich mit dem untersuchten Patientengut von bisher veröffentlichten Studien zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs und Docetaxel (49,50, 52).

Auch die Kohorte der bereits erwähnten TAX 323 Studie von Vermorken *et al.* bestand zu 89% aus männlichen Patienten im mittleren Lebensalter von durchschnittlich 53 Jahren. Das Oropharynxkarzinom war mit über 50% am häufigsten vertreten (49). Selbiges ist in der TAX 324 Studie von Posner *et al.* zu beobachten, die zu 84% Patienten männlichen Geschlechts eingeschlossen hatten. Ihre Studienpatienten erkrankten ebenfalls um das 50. Lebensjahrzehnt herum und hatten überwiegend ein Malignom im Oropharynxbereich vorzuweisen. Dabei handelte es sich ebenfalls um lokal fortgeschrittene Tumore, am häufigsten im T4-Stadium, die in die Lymphknoten metastasierten (50).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Patientengut dieser Studie von den Patienteneigenschaften anderer Studien mit untersuchten Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs annähernd deckungsgleich ist und damit einen Vergleich aussagekräftiger gestaltet.

### 4.2 Therapieverlauf

Ein Großteil des Patientenkollektivs erhielt Docetaxel mit Cisplatin und 5-FU als Primärtherapie. Über die Hälfte der Patienten mit palliativer Intention jedoch, erhielt bereits eine Tumoresektion. Dies ist dem Hintergrund geschuldet, dass bereits zuvor versucht wurde mittels einer Operation den bestehenden Tumor zu therapieren oder

Patienten nach erfolgter Therapie ein Rezidiv erlitten. Diese Patientengruppe hatte dementsprechend schon im Voraus eine eher ungünstige Prognose.

Bis auf neun Patienten komplettierte das gesamte Patientenkollektiv die Behandlung (80%). Die Ursachen für Therapieabbrüche lagen bei 9 % aufgrund von Nicht-Ansprechen der Therapie. Ein Patient verstarb zwischen den Zyklen, 4% erlitten eine Ototoxizität und zwei Patienten erlitten ein akutes Nierenversagen mit Diarrhoen oder einem Vorhofflimmern, weshalb die Therapie abgebrochen wurde.

Therapieabbrüche hatte die kurative Kohorte mit fünf Patienten am meisten vorzuweisen (17%), dicht gefolgt von Patienten in palliativer Intention mit vier Patienten (44%).

Im Gegensatz zu einem Therapieabbruch bestand die Möglichkeit der Dosisreduzierung einer oder mehrerer Zytostatika. Diese Möglichkeit wurde bei vier Patienten in Anspruch genommen und lag bei je zwei Patienten der kurativen sowie palliativen Kohorte vor.

In der bestehenden Literatur sind Therapieabbrüche bei Patienten in kurativer Absicht bei 20% bis 36% vorzufinden und liegen daher deutlich über den Ergebnissen in dieser Arbeit (50,60). Ein möglicher Grund für die geringere Abbruchrate in dieser Arbeit, kann in der besseren Verträglichkeit der Dosierungen des Standardprotokolls und der Begleitmedikation liegen. Posner *et al.* verwendeten z.B. das Regimen Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> für Patienten der TPF-Gruppe. Ihr Ziel lag im Vergleich von TPF mit PF als Induktionschemotherapie mit einer simultanen Radiochemotherapie. 501 Patienten wurden randomisiert untersucht, die drei Zyklen alle 21 Tage wiederholt (50).

Das Therapieprotokoll der belgischen Studie von Schrijvers *et al.* wich allerdings nicht von dem Dosierungsschema dieser Studie ab (60). Hier kann eine mögliche Erklärung auf die Begleitmedikation zurückzuführen sein, denn Schrijvers *et al.* verboten die Verabreichung von *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF) und sahen auch keine Dosisreduzierungen bei Diarrhoen und Emesis vor (60). Somit liegt ein vorzeitiger Abbruch bei Auftreten massiver gastrointestinaler Nebenwirkungen nahe.

Informationen über Patienten mit palliativer Intention und einer Abbruchrate bei TPF-Therapie sind bisher im Gegensatz zu Informationen über Dosisreduzierungen keine vorhanden. Eine japanische Studie von Tada *et al.* allerdings untersuchte Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und einem Prodrug von 5-FU namens S1 bei 23 Patienten (61). Da die eingesetzte Kombination ähnlich dem Protokoll dieser Untersuchung ist, wird diese Studie für einen Vergleich herangezogen und legte eine

Therapieabbruchrate von weniger als neun Prozent für Patienten in palliativer Intention dar (61). Diese Rate liegt deutlich unter den beobachteten Ergebnissen von Patienten in dieser Studie, um jedoch genauere Aussagen zur Therapieabbruchrate bei TPF-Therapie machen zu können, sind mehr Untersuchung hinsichtlich des Therapieverlaufs notwendig.

Informationen in Bezug auf Dosisreduzierungen sind deutlich mehr in der Literatur aufgeführt. So liegen die Dosisreduzierungen bei kurativen Patienten zwischen 26% bis 29% (60,62) und bei palliativen Patienten bei etwa 26% (63). Diese Ergebnisse befinden sich erneut deutlich über den hier gewonnenen Ergebnissen, in der die Werte für Patienten in kurativer Intention bei 7% und in palliativer Intention bei 22% lagen.

Die Ergebnisse für den Therapieverlauf und die Dosismodifikation schneiden im Vergleich zu bestehenden Literatur in vielen Fällen besser ab. Eine mögliche Ursache könnte in dem Therapieregimen liegen. Trotzalldem ist die Reproduzierbarkeit durch Abweichungen in der Verordnung der Begleitmedikation eingeschränkt und können Einfluss auf die hier erhobenen Resultate ausüben ebenso wie in der Toxizitäts- und Nebenwirkungsbestimmung.

### **4.3 Toxizität unter der Therapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU**

#### *Akute Hämatogene Toxizität*

Um die Verträglichkeit von Docetaxel bewerten zu können, wurde zunächst die hämatogene Toxizität erfasst. Der dosislimitierende Faktor bei der Verabreichung von Docetaxel ist hauptsächlich die Myelotoxizität, insbesondere die Neutropenie und Leukopenie. Gefürchtet ist hier ein Absinken der Granulozyten unter  $500\mu\text{l}$  (58).

Schrijvers *et al.* begann 2003 ein geeignetes Dosierungsschema für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich zu eruieren. Er testete 48 Patienten, die alle Docetaxel  $75\text{ mg/m}^2$  (1 Tag) und 5-Fluorouracil  $750\text{ mg/m}^2$  (über 5 Tage) erhielten. Nur Cisplatin (1 Tag) wurde in zwei Gruppen unterschiedlich verabreicht (Gruppe I  $75\text{ mg/m}^2$  und Gruppe II  $100\text{ mg/m}^2$ ). Dabei trat bei beiden Gruppen homogen eine hochgradige Anämie auf. Leukopenien und Neutropenien (78% vs. 64%) und Thrombozytopenien waren in der Gruppe II häufiger vorzufinden. Die Autoren empfahlen aufgrund der vermehrt in Gruppe II aufgetretenen Toxizität das

Therapieregime der Gruppe I für zukünftige Studien weiter, wobei hier auch die non-hämatogene Toxizität mitbedacht wurde (60).

Die bereits erwähnte Phase-III-Studie von Vermorken *et al.* verwendete dieses Schema nicht, verglich aber zwei verschiedene Zytostatikakombinationen miteinander. Eine Gruppe von 181 Patienten erhielt PF. Die andere Kohorte mit 177 Patienten bekam zusätzlich zum PF Regimen Docetaxel. Nach Verabreichung stellten die Autoren eine 18,7% häufigere Grad drei und vier Leukopenie bei Patienten mit Docetaxel im Protokoll fest. Eine Neutropenie war bei 24,4% zu verzeichnen (49).

Von ähnlichen Ergebnissen berichten Posner *et al.* mit der TAX 324 Studie, die Unterschiede zwischen einer Chemotherapie mit und ohne Hinzufügen von Docetaxel mit anschließender kombinierter Radiochemotherapie (CRT) bei Patienten mit fortgeschrittenen SCCHN feststellen wollten. Sie untersuchten 255 Patienten mit der Triple-Therapie TPF versus 246 Patienten mit PF allein. Alle Patienten bekamen vor Therapiebeginn prophylaktisch Antibiotika verabreicht. Das Regime bestand aus 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil, bei Applikation von Docetaxel zusätzlich 75 mg/m<sup>2</sup>. Auch sie berichten von einer 27% häufiger aufgetretenen Neutropenie dritten und vierten Grades auf Seiten der Gruppe die TPF erhielten. Im Zusammenhang traten in dieser Kohorte mehr Infektionen und Fieber in Assoziation mit der geringen Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Blut auf. Eine Thrombozytopenie war allerdings deutlich häufiger in der PF-Gruppe zu verzeichnen (50).

Beide TAX-Studien untersuchten Patienten mit lokal fortgeschrittenen SCCHN und empfahlen die TPF als Induktionstherapie weiter (49,50).

Auch aktuelle Studien berichten von ähnlichen Resultaten in Bezug auf die aufgetretene hämatologische Toxizität bei Verwendung des TPF-Regimes bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Eine prospektive Phase III Studie von Zhong *et al.* z.B. dokumentierte hämatologische Veränderung im Blutbild bei knapp 29% der Patienten. Eine Neutropenie beobachteten sie jedoch nur bei zwei von den insgesamt 256 Patienten. Also bei weniger als 2% des Patientenguts. Dieses niedrige Ergebnis kann allerdings mit einer angewendeten GCSF-Prophylaxe erklärt werden. Das TPF-Protokoll von Zhong *et al.* glich dem Protokoll dieser Arbeit sehr, nur dass anstatt drei, zwei Zyklen angewendet wurden (64).

Trotz des kleinen Patientenkollektivs dieser Arbeit ähneln sich größtenteils die Resultate hinsichtlich der hämatogenen Toxizität mit den bereits publizierten

Untersuchungen, wobei anzumerken ist, dass ebenfalls eine erhebliche Varianz zwischen den einzelnen Parametern in den verschiedenen Studien vorherrscht.

Am häufigsten traten Leukopenien und Anämien in dem Blutbild aller Patientengruppen auf. Betrachtet man allein die Schwere der Nebenwirkungen waren Neutropenien, Leukopenien und Lymphopenien dominierend.

In über knapp der Hälfte des Patientenguts der kurativen sowie der Gruppe mit abweichendem Schema war eine Leukopenie während des Behandlungszeitraumes aufgetreten. In der palliativen Kohorte sogar bis zu 78%. Letzteres wies auch mit 56% deutlich mehr Grad drei und vier Leukopenien auf als Patienten mit kurativer Intention (30%). Diese Werte sind durchaus vergleichbar mit denen von Vermorken *et al.*, die in 40% der Fälle eine hochgradige Leukopenie feststellten (49). Würde man die Resultate von Paccagnella *et al.* hinzuziehen, wäre das Auftreten der Leukopenie in der Patientenkohorte dieser Arbeit allerdings erhöht. Diese Phase-II-Studie stellte lediglich 6,9% hochgradige Leukopenien bei Patienten mit TPF fest. Er verglich hierbei 101 Patienten, die entweder eine simultane Radiochemotherapie mit vorangeschalteter Induktionstherapie oder eine alleinige Radiochemotherapie erhalten haben. Die Gesamtdosis für den Primärtumor war 70Gy. Das Therapieschema der Induktionstherapie bestand aus 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (1 Tag), 80 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (1 Tag) und 800 mg/m<sup>2</sup> 5-FU (4 Tage). Die nachgeschaltete wie auch alleinige Radiochemotherapie wurde mit Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> (30 min i.v. Infusion, Tag 1 bis 4) und 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> (4 Tage) während der ersten und sechsten Woche der Bestrahlung verabreicht (65).

Eine Anämie trat ebenfalls homogen in allen Gruppen bei insgesamt 23 Patienten auf. Diese blieb jedoch stets im leichtgradigen Bereich und fiel somit deutlich milder aus als in den bereits angesprochenen Studien. Lediglich ein Patient erlitt eine Anämie dritten Grades in der palliativen Kohorte (11%) und spiegelt nur hier die Ergebnisse von den TAX Studien und Schrijvers *et al.* wider (49,50,60).

Neutropenien waren, wenn sie beobachtet wurden, immer hochgradig. Da der Großteil des Patientenguts eine Neutropenienprophylaxe zur Vorbeugung eines neutropenischen Fiebers sowie neutropenischen Infektionen erhielt, befanden sich die Laborwerte meist oberhalb der Referenzbereiche. Dementsprechend traten auch weniger schwere neutropenische Infektionen und Fieber auf. Insgesamt wurden in allen Patientengruppen daher eine geringe Anzahl von 10-22% mit einem Grad drei bis vier

Neutropenie identifiziert. Die bereits angesprochenen Studien stellten deutlich höhere Neutropenieraten von 77-83% fest.

Aufgrund der in der Anzahl an gering aufgetretenen Neutropenien in dieser Studie empfiehlt sich die Neutropenieprophylaxe während der Chemotherapie mit TPF mit Pegfilgrastim 1x6mg s.c. am sechsten Tag der Behandlung wie sie in dem bereits genannten Therapieprotokoll verabreicht wurde. Gegenüber Filgrastim erwies es sich in der Studie von Holmes *et al.* bereits überlegen. Er verglich die Gabe von Pegfilgrastim (100 µg/kg) mit Filgrastim (5 µg/kg) bei 310 neutropenischen Patienten, die bedingt durch eine Chemotherapie eine Knochenmarksdepression vorwiesen. Das Therapieprotokoll der Chemotherapie bestand aus Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (1 Tag) und Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> (1 Tag) über vier Zyklen. Am darauffolgenden Tag erhielten die Probanden entweder Pegfilgrastim pro Chemotherapiezyklus (154 Patienten) oder täglich Filgrastim (156 Patienten). Bei Betrachtung der Neutropeniedauer und den niedrigsten Neutropeniewert waren beide Medikamente über alle Zyklen vergleichbar, jedoch traten in der Pegfilgrastimgruppe febrile Neutropenien seltener auf (66). Eine vor kurzem veröffentlichte, retrospektive Studie von Naeim *et al.* konnte zusätzlich eine verringerte Hospitalisierungsrate aufgrund von therapieinduzierter Neutropenie auf Seitens Pegfilgrastim versus Filgrastim feststellen (67).

#### *Akute Non-Hämatogene Toxizität*

Was zusätzlich beobachtet wurde, waren Elektrolytverschiebungen, die ihre Ursache in der Toxizität der Medikamente gegenüber den Entgiftungsorganen wie aber auch in der konsumierenden Tumorerkrankung haben könnten.

Bruno *et al.* unterstützt durch seine Arbeit ersteres. Durch den Abbau von Taxanen in der Leber, kommt es vermehrt zu Erhöhungen der Leberenzyme (68).

Es trat allerdings alleinig eine leichtgradige Hepatotoxizität bei 51,1% des gesamten Patientenguts in dieser Arbeit auf und war wie die Anämie in allen Gruppen homogen vorhanden. Des Weiteren konnte eine milde Nephrotoxizität bei 24% aller Patienten eruiert werden, die der Wirkung des Cisplatin zuzuordnen ist. Zu erwähnen ist jedoch, dass ein Patient eine Nierenschädigung dritten Grades erlitt.

Cisplatin wirkt schon bei einmaliger Applikation renal toxisch und greift in unterschiedliche Mechanismen des Zellstoffwechsels und der Proteinsynthese ein (69,70). Um der nephrotoxischen Wirkung von Cisplatin entgegenzuwirken, rät die

aktuelle Literatur zu einer ausreichenden Hydrierung und Diurese mittels NaCl wie sie in dieser Arbeit als Begleitmedikation Gegenstand war (71).

Zusätzlich traten bei 13% (sechs Patienten) der Patientenpopulation Blutzuckerentgleisungen auf. In der bestehenden Literatur ist kein Zusammenhang zwischen Docetaxel in der Therapie von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich und Blutzuckerentgleisungen erkennbar, allerdings berichtet eine aktuelle Studie von Garzotto *et al.* von Hyperglykämien während der Therapie mit Docetaxel und Mitoxantron (72). Diese Therapiekombination wird jedoch bei der Behandlung von Prostatakarzinomen eingesetzt und da es sich um eine Therapiekombination handelt, ist auch eine klare Aussage, dass Docetaxel Veränderung des Blutzuckerspiegels verursacht, nicht möglich. Nichtsdestotrotz sollten während der Behandlung mit TPF die Blutzuckerspiegel der Patienten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, um therapieinduzierte, lebensbedrohliche Entgleisungen früh erkennen und behandeln zu können.

Größtenteils lagen die Werte im Bereich vergleichbarer Studien. In dem palliativen Patientengut war eine höhergradige Toxizität sowohl im hämatologischen sowie im non-hämatologischen Sektor zu verzeichnen. Nebenwirkungen traten ebenfalls weniger aber im Vergleich zur Literatur intensiver auf.

#### **4.4 Therapieinduzierte Nebenwirkungen unter der Therapie**

Betrachtet man in der Folge die therapieinduzierten Nebenwirkungen, so kam es unter den Patientengruppen zu erheblichen Unterschieden in Bezug auf das Auftreten und der Intensität.

Die Nausea war hierbei bei 27% die häufigste aufgetretene Nebenwirkung in der kurativen Patientenkohorte, gefolgt von neutropenischem Fieber, wohingegen in der palliativen und dosisabweichenden Gruppe vermehrt von einer Mukositis und Algesie berichtet wurde. Müdigkeit war zudem in der dosisabweichenden Gruppe häufig aufgetreten.

Teilt man die Nebenwirkungen nach Schwere der aufgetretenen Ereignisse ein, so berichteten Patienten am häufigsten von starkem Erbrechen mit Übelkeit und in einigen Fällen von sehr ausgeprägten, wässrigen Diarreen. Sehr starke Schmerzen, die kaum von der angesetzten Schmerzmedikation abgefangen werden konnten, verspürten 7% der Patienten. Insgesamt ähneln sich diese Werte mit denen von Posner *et al.* der eine

Nausea von 14% und eine Diarrhö von 7% feststellte. Von einer schweren Mukositis waren allerdings deutlich häufiger Patienten seiner Studie aus der PF-Gruppe betroffen (50). Schrijvers *et al.* beobachtete ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Übelkeit und Durchfall (60). Niedrigere Werte verbuchte Vermorken *et al.* mit einer Übelkeit von 0,6% und einer Diarrhö von 2,9% der Patienten bei TPF-Applikation. Die Ereignisse Übelkeit (6% mehr), Emesis (4% mehr), Ototoxizität (3% mehr), Mukositis (6% mehr) sowie toxisch bedingter Tod (4% mehr) traten bei ihm in der PF Gruppe deutlich häufiger auf. Dies kann allerdings auf die geringere Dosisapplikation zurückzuführen sein (49).

Eine moderate Algesie beschreibt Schrijvers *et al.* mit 4% und liegt damit leicht unterhalb der Werte dieser Studie (60).

Schwere neutropenische Infektionen traten in dieser Arbeit je einmal in der kurativen (3%) und einmal in der palliativen (11%) Kohorte auf. Diese Werte liegen für die kurative Kohorte weit unterhalb derer von den bereits angesprochenen Studien. Die Ergebnisse der palliativen Kohorte gleichen allerdings der aktuellen Studienlage von ca. 8% (57).

Die von Vermorken *et al.* beschriebene Alopezie von 11,6% konnte nicht beobachtet werden, wobei ein Patient von einem subjektiv empfundenen leichten Haarverlust während des Kämmens berichtete (49). Was auffällig ist, dass Schrijvers *et al.* ebenfalls keine Alopezie aufzeigen kann und da das Studienschema im Gegensatz von Vermorken *et al.* dem von Schrijvers *et al.* gleicht, ist zu vermuten, dass bereits geringe Abweichungen in den Dosierungen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen hat (49,60). Dieser Sachverhalt muss selbstverständlich intensiv untersucht und mittels weiterer Studien belegt werden. Nichtsdestotrotz sind erneut in der palliativen Patientenkohorte mehr und stärkere Nebenwirkungen zu verzeichnen als bei Patienten mit kurativer Intention. Dies ist vermutlich der weitaus fortgeschrittenen Erkrankung sowie dem schwächeren Immunsystem zuzuschreiben. Das Nebenwirkungsprofil der dosisabweichenden Gruppe ist ebenfalls schwerer ausgefallen als in der kurativen Patientenkohorte. Der Grund dafür liegt mit aller Wahrscheinlichkeit daran, dass auch hier Patienten an einem metastasierten oder rezidierten Kopf-Hals-Tumor litten und das Erkrankungsstadium den Verlauf und die Intensität der Nebenwirkung bestimmt.

Docetaxel mit einem Platinum und 5-Fluorouracil in Kombination erwies sich bei Patienten in kurativer Intention als verträgliche und händelbare Therapie, wenn man die hämatologischen sowie neurotoxischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht

außer Acht lässt, stetig kontrolliert und dem Patienten eine ausreichende Supportivtherapie zur Verfügung stellt.

#### **4.5 Auswirkungen auf die Lebensqualität**

Lange Zeit waren alleinig die Überlebenszeit und die Reduzierung des Rezidivrisikos in Studien von Interesse, doch in den letzten Jahren gewann die Lebensqualität zunehmend an Bedeutung in der onkologischen Therapie.

Patienten sollten mehr als nur ein langes, tumorfreies Leben geboten bekommen und in ihrer Lebensqualität möglichst wenig eingeschränkt werden. Die aktuelle Studienlage zur Erforschung der Lebensqualität ist rar, aufgrunddessen wurde dieses Kriterium in dieser Studie miteingebracht.

In der untersuchten Studienpopulation konnte insgesamt eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bei 31% aller Patienten festgestellt werden. Am häufigsten war sie in der palliativen Kohorte eingeschränkt, da mehr Nebenwirkungen und Verschlechterungen des Allgemeinzustandes nach Therapieabschluss eintraten. Auffällig war, dass ein Karnofsky-Index über 90% zum Eintritt der Studie mit weniger Beeinträchtigungen und Langzeitfolgen wie chronische Schmerzen und persistierende PEG-Anlagen im Verlauf angegeben wurden. Dieser Sachverhalt sollte in weiteren Studien näher untersucht werden.

In der aktuellen Literatur sprechen die Autoren über eine Verbesserung der Lebensqualität durch Hinzufügen von Docetaxel zu den Regimen (73, 74). So untersuchten Van Herpen *et al.* in einer randomisierten Phase III Studie das Patientenkollektiv von TAX 323 und einer weiteren Studie namens EORTC 24971 zu Beeinträchtigungen der *health-related quality of life*, auch HRQOL abgekürzt während und nach der Therapie mit TPF und PF. Mit Hilfe standardisierter Fragebögen und Dokumentation von Symptomen wie langanhaltender Husten und Dysphagie wurden die HRQOL nach zwei, vier, sechs und neun Monaten nach Abschluss der kompletten Therapie inklusiver nachgeschalteter Bestrahlung erfasst (73). Im Gegensatz zu den Beobachtungen in dieser Arbeit schien sich die Lebensqualität bei Van Herpen *et al.* schon in der Therapie zu verbessern. Nach sechs Monaten des Therapieabschlusses wurde nicht nur eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit TPF im Vergleich zu PF beobachtet (35,1% vs. 27,2%), sondern auch weniger Schluckbeschwerden, weniger chronischer Husten und eine Verbesserung des

Sprechens festgestellt (73). Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität gaben insgesamt 23,6% der TPF-Kohorte an und liegt daher etwas unter den beobachteten Werten dieser Studie von 27% in der kurativen Kohorte.

Parthan *et al.* unterstützt mit seinen Ergebnisse die Aussagen von Herpen *et al.*, dabei wurden die qualitätskorrigierten Lebensjahre der Patientenkohorte der TAX 324 Studie mittels einer Kosten-Nutzen-Analyse ermittelt und waren letztendlich doppelt so hoch wie die der PF-Gruppe (4,1 vs. 2,0 qualitätsorientierte Lebensjahre) (74).

Lorch *et al.* hingegen hat indirekt die Lebensqualität anhand von verbleibenden PEG- und Tracheostomaanlagen gemessen und konnte feststellen, dass diese nach Therapieabschluss bei Patienten mit TPF-Therapie weniger verblieben waren (51).

Die Ergebnisse ähneln zwar sehr denen der genannten Studien, nichtsdestotrotz wurden verschiedene Assessments in dieser Arbeit und deren Untersuchungen verwendet, was einen genauen Vergleich erheblich erschwert und die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft deutlich schwächt.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass man bei einer TPF-Therapie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität von etwa 20-30% der Patienten rechnen kann, was allerdings im Vergleich zu anderen Therapieregimen bereits veröffentlichter Studien niedrig erscheint.

## 4.6 Therapieansprechen

Hinsichtlich des Therapieansprechens und der Wirksamkeit von Docetaxel als Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei Kopf-Hals-Tumoren werden seit mehreren Jahren intensive Forschungen betrieben und zum Teil vielversprechende Ergebnisse erzielt. Besonders nachdem die ersten positiven Phase I und II Studien Ende der neunziger Jahre mit Taxanen als Induktionchemotherapie veröffentlicht wurden, stieg das klinische Interesse an dem neu entdeckten Zytostatikum, was anhand der zunehmend publizierten Studien klar zu erkennen ist.

So wurden u.a. Therapieansprechraten bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom von bis zu 100% und von kompletten Remissionen von über 50% nachgewiesen (49,56, 60,75).

In dem gesamten Patientengut konnte ein Gesamttherapieansprechen von insgesamt 86% festgestellt werden. Dieser Wert liegt im oberen Mittelfeld der Ergebnisse vergleichbarer Studien mit TPF. So wurden von Posner *et al.* (93%), Schrijvers *et al.*

(72%), Vermorken *et al.* (68%), Kong *et al.* (95%) und Paccagnella *et al.* (69%) Therapieansprechraten zwischen 68%-93% mit einer TPF-Therapie beobachtet, wobei all diese Studien ausschließlich Patienten mit kurativer Intention analysierten (49,50,65,75). In dieser Kategorie gehören die Ergebnisse dieser Arbeit von Patienten mit ausschließlich kurativer Intention zu den höchsten Resultaten. Bezogen auf Patienten mit rezidivierten oder palliativen Kopf-Hals-Tumor sind die Therapieansprechraten in der sehr spärlich vorhandenen Literatur deutlich niedriger. Ein Beispiel wäre Baghi *et al.*, die 24 Patienten mit metastasierten oder rezidivierten Kopf-Hals-Karzinomen mit einem Therapieprotokoll von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (1 Tag), 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (1Tag) und 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU (4 Tage) in Kombination über drei Zyklen hinweg untersuchten und gerade mal eine Therapieansprechrates von 42% beobachteten (63). Diese fiel bei uns mit 75% deutlich höher aus. Patienten die ein Dosierungsschema abweichend vom Standardprotokoll erhielten, erreichten lediglich eine Ansprechrates von 67% und liegen damit unter den Werten der beiden anderen Gruppen. Zwar ist die Patientenkohorte relativ klein, dennoch könnte eine mögliche Ursache in dem nicht effektiven Dosierungsverhältnis liegen.

Die Therapieansprechraten variieren in den vorliegenden Studien in ihrer prozentualen Höhe deutlich genauso wie die Angaben zu den verabreichten Dosierungen der Chemotherapeutika. Nichtsdestotrotz werden immer noch höhere Ansprechraten mit TPF erreicht als mit anderen Kombinationschemotherapien wie Vergleiche mit anderen Therapiekombinationen zeigen konnten (49, 51).

#### **4.7 Gesamtüberlebensrate und kumulative Inzidenz**

Doch TPF beweist nicht nur gute Ergebnisse in Bezug auf das Therapieansprechen, auch das mediane Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben ist im Vergleich zu anderen Therapiekombinationen höher.

So konnte die TAX 323-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 18,8 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 11 Monaten bei Patienten mit Docetaxeltherapie erheben. Das sind knapp 25% mehr als in der PF-Gruppe allein. Die Überlebensrate nach einem Jahr lag noch bei 72%, sank allerdings nach drei Jahren auf 62% (49).

In der sich anschließenden TAX 324 Studie von Posner *et al.* konnten ebenso positive Ergebnisse bei Patienten mit TPF und nachgeschalteter Radiochemotherapie verbucht

werden. Die Charakteristika der Studienteilnehmer wurden zunächst homogen auf beide Gruppen verteilt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten lag das mediane Gesamtüberleben bei 59 Monaten auf Seiten der Patienten mit TPF-Therapie. Lediglich 24 Monate medianes Gesamtüberleben war in der Gruppe mit alleiniger PF Therapie erreicht worden. Nach drei Jahren lebten zudem noch 64% der Gesamtpopulation. Im Vergleich zu PF wurde hierbei die 3-Jahres-Überlebensrate um 14% verbessert und das Mortalitätsrisiko um knapp 30% reduziert (50).

Vergleichbare Ergebnisse erzielte Paccagnella *et al.*, in der ein Gesamtüberleben nach einem Jahr von 86% in der TPF-Gruppe festgestellt werden konnte und nach zwei Jahren von 61% (65).

Ob es effektiv ist eine Bestrahlung oder eine Radiochemotherapie an eine TPF-Therapie anzuschließen, untersuchte zusätzlich Lefebvre *et al.* mit der TREMLIN-Studie. Es wurden 153 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinom mit dem Standardregimen TPF behandelt. Anschließend wurden die Probanden entweder mit einer Bestrahlung und dem monoklonalen Antikörper Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> behandelt oder mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> und einer Bestrahlung mit 70 Gy Gesamtdosis. Letztendlich wurde festgestellt, dass es bei beiden Anschlusstherapien keinen Unterschied im Gesamtüberleben oder der organerhaltenen Funktion gab. Nichtsdestotrotz war das Gesamtüberleben nach 18 Monaten in beiden Gruppen außerordentlich zufriedenstellend (93% mit Bestrahlung, 89% mit Cetuximab) (62).

Die 1-Jahres-Überlebensrate in dem Patientengut mit kurativer Intention ist vergleichbar bzw. sogar mit 89,5% etwas höher im Vergleich zu den Ergebnissen von Paccagnella *et al.* (65). Betrachtet man jedoch die 2- und 3-Jahres-Überlebensraten liegen auch hier die Werte dieser Arbeit deutlich höher (85% nach zwei Jahren und 71,4% nach drei Jahren). Nur die kürzlich veröffentlichten Studien von Haddad *et al.* und Cohen *et al.* erreichen höhere Überlebensraten nach drei Jahren (54,55).

Haddad *et al.* untersuchte mit der PARADIGM Studie ob eine Induktionschemotherapie mit nachgeschalteter Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiochemotherapie Vorteile bringt. Gegenstand ihrer Untersuchungen war das Evaluieren des Überlebens von 145 Patienten, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden und jeweils einen unterschiedlichen Therapieplan erhielten. Eingeschlossen wurden hierbei alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem diagnostiziertem SCCHN ohne

vorangegangene Chemotherapie. Es bestanden zwei Therapiearme, wobei alle Patienten im Therapiearm A eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Radiochemotherapie (Docetaxel oder Carboplatin) erhielten, im Arm B wurde alleinig eine Radiochemotherapie mit Cisplatin und akzelerierter Bestrahlung durchgeführt. Wie bereits auf Seite 20 erwähnt, konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Überleben, weder im Gesamt- noch im progressionsfreiem Überleben, festgestellt werden. Wurden nur Patienten mit diagnostizierten Oropharynxkarzinom betrachtet, zeigte sich die alleinige Radiochemotherapie nach drei Jahren sowohl im Gesamtüberleben (83%vs.73%) sowie im progressionsfreiem Überleben (83%vs.67%) eindeutig überlegen (54).

Diese Ergebnisse sprechen vorerst gegen eine vorangeschaltete Induktionschemotherapie mit TPF, besonders bei der Inkaufnahme eines höheren myelotoxischen Risikos von Docetaxel, wobei anzumerken ist, dass in allen Therapiearmen unterschiedliche Therapieprotokolle mit verschiedenen Medikamenten bestanden und somit ein geradliniger und genauer Vergleich unter den Therapiearmen nicht möglich und die Aussagekraft dadurch erheblich gemindert ist. Des Weiteren wurde keine HPV-Bestimmung durchgeführt, um die HPV-positiven Patienten mit günstigerer Prognose herauszufiltern.

Eine weitere Studie mit dem Kürzel DECIDE von Cohen *et al.* kommt zu demselben Schluss wie Haddad *et al.*. Sie untersuchten 280 Patienten, getrennt in zwei Gruppen, mit dem Therapieschema Docetaxel 25 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, Hydroxyurea 500 mg zweimal täglich und anschließender hyperfraktionierter Radiotherapie von bis zu 150 Gy. Eine der beiden Gruppen erhielt eine vorangegangene Induktionschemotherapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>. Die Haupttumorlokalisation befand sich im Oropharynx mit 55-61%. Die Therapieansprechrage von TPF lag bei 86,9%. Ein Unterschied in der 3-Jahres-Überlebensrate konnte zwischen den beiden Gruppen nicht festgestellt werden (75% TPF vs. 73% CRT), jedoch verbesserte die Induktionschemotherapie die Kontrolle der Fernmetastasierungsrate. Cohen *et al.* kommen zu dem Schluss, dass es sich um ein effektives aber auch hoch toxisches Therapieregimen handelt, da 3,8% in der Gruppe ohne und 10% der Patienten mit Induktionschemotherapie in der Studie verstarben (55).

In dem Patientengut der Studie konnte eine mittlere Gesamtüberlebensrate von 48,9 Monaten im kurativen und 24,9 Monate im palliativen Patientensektor festgestellt

werden (44,4 Monate des kompletten Patientenguts und 23,8 Monate der Gruppe mit abweichender Dosierung). Aufgrund der geringen Todesfälle konnte kein medianes Gesamtüberleben, dafür jedoch die Jahres-Überlebensraten berechnet und dargestellt werden. Eine Ausnahme bildete die palliative Patientengruppe mit einem medianen Gesamtüberleben von neun Monaten. Dieses Resultat kommt mit dem von Lin *et al.* sehr nahe. In ihrer retrospektiven Analyse untersuchten sie 55 Patienten mit metastasierten Kopf-Hals-Tumoren und angesetzt TPF-Regimen mit 60 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel, 50 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU. Das mediane Gesamtüberleben lag bei Lin *et al.* bei 10 Monaten und die Therapieansprechrage bei 56% (76). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 33% und lag somit unter der 1-Jahres-Überlebensrate dieser Arbeit von 45,7% aus der Gruppe von Patienten mit metastasierten und rezidierten Kopf-Hals-Tumoren. Nach Aussage der Autoren zeigte sich die TPF-Behandlung trotz hochgradiger Toxizität bei Patienten in palliativer Intention als anwendbar und effektiv (76). Weitere Studien zum TPF-Therapie bei Patienten mit metastasierten oder rezidierten Kopf-Hals-Tumoren sind kaum vorhanden. Mehr Erfahrungen sind in der Literatur mit anderen Triple-Therapien bzw. Kombinationen von Docetaxel, Cisplatin und anderen 5-FU verwandten Fluoropyrimidinen vorhanden. Kafri *et al.* konnte mit Gemcitabinen plus Docetaxel und Cisplatin eine Therapieansprechrage von ca. 20% erreichen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei den 36 Patienten die Kafri *et al.* mit dieser Therapiekombination untersuchte bei 4,2 Monaten und die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 16% (77). Diese Ergebnisse liegen unter den bereits genannten Werten bei TPF-Tripletherapien. Deutlich bessere Resultate konnten von Tahara *et al.* mit S-1 Kombinationen erzielt werden. S-1 ist ein neu entwickeltes 5-FU *Prodrug* mit der Wirksubstanz Tegafur. Tahara *et al.* untersuchten 40 Patienten mit Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, und 70 mg/m<sup>2</sup>; Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> und S-1 40 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup> und 80 mg/m<sup>2</sup> und stellten eine Therapieansprechrage bei Patienten mit metastasierten oder rezidierten Kopf-Hals-Tumor von 70% fest. Zusätzlich sprechen die Autoren von einer verträglichen Therapie mit geringen Nebenwirkungen und hoher Antitumoraktivität. Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate sowie das progressionsfreie Überleben lag bei kurativen Patienten bei 85% und 64% und bei palliativen Patienten bei 74% und 33%. Damit konnten Tahara *et al.* trotz ähnlicher Patientenanzahl bessere Ergebnisse im Bereich der palliativen Patientengruppe erzielen, wohingegen im kurativen Bereich die Werte in der Probandengruppe dieser Arbeit höher lagen (78).

Als weiterer Endpunkt wurde in dieser Studie das progressionsfreie Überleben ermittelt. Dieses war mit einem Median von 45 Monaten für Patienten mit kurativer Intention außerordentlich hoch. Beide TAX-Studien lagen unter den Werten dieser Arbeit (TAX 323 11 Monate und TAX 324 36 Monate) genauso wie Paccagnella *et al.* mit 30,4 Monaten oder Lorch *et al.* mit 38,1 Monaten (49,50,51,65). Baghi *et al.* erreichte eine zehn monatige mediane progressionsfreie Überlebensrate und liegt somit etwas über den Studienergebnissen in Bezug auf die palliative Patientenkohorte (63). Insgesamt wurde für das gesamte Patientengut eine mediane progressionsfreie Überlebensrate von 32 Monaten erreicht und befindet sich im Einklang mit den bisher veröffentlichten Daten aus der Literatur. Sie ist etwas niedriger als bei Patienten mit kurativer Intention, aufgrund der meist weit fortgeschrittenen Erkrankung und schlechteren Überlebenschancen von Patienten mit palliativem Therapieansatz. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse dieser Studie fast identisch bzw. manchmal über den Werten aller bisher angesprochenen Publikationen. Gleiches gilt für ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei dem Patientengut dieser Arbeit, wenn man die Überlebensraten von Lorch *et al.* (54% nach zwei Jahren, 50% nach drei Jahren) oder Haddad *et al.* (67% nach drei Jahren) zum Vergleich betrachtet (51,54).

Zu den sekundären Endpunkten gehörten die kumulative Inzidenz der lokoregionären Rezidivrate und Fernmetastasierungsrate sowie die Art des Rezidivs, falls eines auftrat. Die meisten Rezidive traten bei Patienten der kurativen Gruppe auf, keines in der palliativen Kohorte. Wie Petersen bereits beschrieb, unterscheidet sich die Prognose für ein lokoregionären Rezidiv anhand von Risikofaktoren wie Zeitpunkt der Behandlung und Ausdehnung. Hierbei besteht ein hohes Rezidivrisiko bei einer R1-Situation, extrakapsuläre Tumorausdehnung und Befall von mehr als zwei Lymphknoten (79).

Die DECIDE-Studie konnte einen Vorteil der Induktionschemotherapie mit TPF bei der lokalen Tumorkontrolle und Fernmetastasierungsrate gegenüber einer alleinigen CRT feststellen. Die kumulative Inzidenz des lokoregionären Rezidivs bei Patienten mit erfolgter TPF-Therapie betrug nach drei Jahren neun Prozent (55). Die in dieser Arbeit erfasste kumulative Inzidenz von 17% liegt zwar über diesen Wert, ist aber dennoch nicht so weit entfernt von bereits bestehenden Literaturergebnissen wie Posner *et al.* mit einer gesamten lokoregionalen Rezidivrate von 30% (50). Der Wert der Fernmetastasierungsrate ist mit 10% nahezu kongruent (bei dieser Studie 10,4%), doch

dafür liegt Posner *et al.* hier im Gegensatz zur lokoregionären Rezidivrate mit 5% unter den erhobenen Werten (50).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie trotz der geringen Anzahl von 45 Patienten repräsentativ auf Patienten mit diagnostiziertem Kopf-Hals-Tumor anwendbar. Die Begründung hierfür liegt in den Endresultaten dieser Arbeit, die denen von bereits publizierten Studien mit größeren Patientenkohorten sehr ähneln und deren Aussagen widerspiegeln. Hinzu kommt, dass das Patientengut dieser Arbeit von den Patienteneigenschaften anderer Studien annähernd deckungsgleich ist.

## **Schlussfolgerung**

Abschließend und unter Berücksichtigung der geminderten Aussagekraft einer retrospektiven Untersuchung kann aus dieser Studie gefolgert werden, dass TPF ein hohes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in der kurativen Gruppe garantiert und teilweise bessere Ergebnisse erzielte als bisher in der Literatur veröffentlicht wurden. In der palliativen Patientenkohorte war zwar kein kongruentes Ergebnis wie bei der kurativen Kohorte zu verzeichnen, doch konkurriert TPF mit anderen Therapiestrategien auf hohem Niveau.

Das Toxizitätsprofil bestand bei über der Hälfte der Patienten aus einer myelotoxischen Wirkung bezogen auf Anämien und Leukopenien. Durch eine zusätzliche Gabe einer Neutropenieprophylaxe waren nur geringe hochgradige Neutropenien aufgetreten, weshalb diese für zukünftige Therapien zu empfehlen ist. An unerwünschten Nebenwirkungen traten trotz Begleitmedikation gastrointestinale Beschwerden in den Vordergrund.

Mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität ist bei 20-30% der Patienten zu rechnen, was laut vorhandener Literatur geringer ist als bei anderen Therapieregimen.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Ergebnisse wird schlussfolgernd aus dieser Arbeit die Anwendung einer kombinierten Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU für Patienten sowohl in kurativer wie auch palliativer Intention, möglichst nach dem hier untersuchten Therapieprotokoll, empfohlen. Unter Berücksichtigung der myelotoxischen Wirkung und gastrointestinalen Begleiterscheinungen sollte der Zustand des Patienten bei der Therapieentscheidung, insbesondere bei Patienten in

palliativer Intention, mitbedacht werden, um schwere und starke Nebenwirkungen zu vermeiden.

#### **4.8 Ausblick**

Welche Therapieverfahren letztendlich zum Einsatz kommen sollten, muss interdisziplinär anhand des Stadiums und der aktuellen Studienlage individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Durch die erhobenen Studiendaten konnte gezeigt werden, dass Docetaxel als Kombinationschemotherapie für Patienten mit palliativer oder kurativer Intention gute Ergebnisse erzielte und als Therapie mit diesem Therapieprotokoll zu empfehlen ist. Doch weitere prospektiv randomisierte und multizentrische Studien sind notwendig, um nicht nur die Effektivität sondern auch Lebensqualität von Patienten bei Therapie mit Docetaxel einschätzen zu können.

Hierbei könnten Kombinationen mit neuen Substanzen weitere Therapieverbesserung erzielen. Einige dieser Substanzen sind zum einen *epidermal growth factor receptor*-Inhibitoren wie Sym004 oder Tyrosinkinaseinhibitoren wie Afatinib, die zurzeit klinisch untersucht werden.

Ein weiteres noch neues und momentan klinisch unerprobtes Medikament aus Norwegen ist Amphinex. Es handelt sich hierbei um eine photosensible Substanz, die mittels Photodynamischer Therapie verwendet wird. Sie wird zurzeit in Kombination mit Bleomycin bei Patienten mit rezidierten Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs sowie kutanen Malignomen klinisch getestet, in der Hoffnung Erfolge erzielen zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69-90.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127:2893-917.
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U. Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin. 2012;8:11-26.
4. Forte T, Niu J, Lockwood GA, Bryant HE. Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992-2009. *Cancer Causes Control.* 2012; 23:1343-8.
5. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klusmann JP. Basics of Tumor Development and Importance of Human Papilloma Virus (HPV) for Head and Neck Cancer. *Laryngo-Rhino-Otol* 2012; 91:1-26.
6. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, Jemal A, Anderson RN, Ajani UA, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:714-36.
7. Su CC, Tsai KY, Hsu YY, Lin YY, Lian IeB. Chronic exposure to heavy metals and risk of oral cancer in Taiwanese males. *Oral Oncol.* 2010; 46:586-90.
8. Mahjabeen I, Baig RM, Sabir M, Kayani MA. Genetic and expressional variations of APEX1 are associated with increased risk of head and neck cancer. *Mutagenesis.* 2013; 28:213-8.
9. Hsiao JR, Ou CY, Lo HI, Huang CC, Lee WT, Huang JS, Chen KC, Wong TY, Tsai ST, Yen CJ, Wu YH, Hsueh WT, Yang MW, Wu SY, Chang JY, Chang KY, Lin CL, Wang FT, Wang YH, Weng YL, Yang HC, Chang JS. Allergies and risk of head and neck cancer: an original study plus meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e55138.
10. Vassileiou A, Vlastarakos PV, Kandiloros D, Delicha E, Ferekidis E, Tzagaroulakis A, Nikolopoulos TP. Laryngeal cancer: smoking is not the only risk factor. *B-ENT.* 2012; 8:273-8.
11. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, Slamova A, Schejbalova M, Merletti F, Richiardi L, Kjaerheim K, Castellsague X, Agudo A,

- Talamini R, Barzan L, Macfarlane TV, Tickle M, Simonato L, Canova C, Conway DI, McKinney PA, Thomson P, Znaor A, Healy CM, McCartan BE, Hashibe M, Brennan P, Macfarlane GJ. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011; 47:725-31.
12. Ruback MJ, Galbiatti AL, Arantes LM, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J.* 2012; 130:307-13.
  13. Jerjes W, Upile T, Radhi H, Petrie A, Abiola J, Adams A, Kafas P, Callear J, Carbiner R, Rajaram K, Hopper C. The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication. *Head Neck Oncol.* 2012; 4:6.
  14. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol.* 2003; 39:106-14.
  15. Sivasithamparam J, Visk C, Cohen E, King A. Modifiable Risk Behaviors in Patients With Head and Neck Cancer. *Cancer.* 2013; 119:2419-26.
  16. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2013; 13:1368-8375.
  17. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29:4294-301.
  18. Wei W, Shi Q, Guo F, Zhang BY, Chen C, Zhang NS, Dong XP. The distribution of human papillomavirus in tissues from patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2012; 28:1750-6.
  19. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-527.
  20. McCormack PL, Joura EA. Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®) in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer, and genital warts in women. *BioDrugs.* 2011; 25:339-43.

21. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:24-35.
22. Nygard M, Aagnes B, Bray F, Møller B, Mork J. Population-based evidence of increased survival in human papillomavirus-related head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2012; 48:1341-6.
23. Hillbertz NS, Hirsch JM, Jalouli J, Jalouli MM, Sand L. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res*. 2012; 32:4201-12.
24. Sapkota A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Rudnai P, Janout V, Holcatova I, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environ Res*. 2013; 120:90-5.
25. Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One*. 2012; 7:e42759.
26. Muttagi SS, Chaturvedi P, Gaikwad R, Singh B, Pawar P. Head and neck squamous cell carcinoma in chronic areca nut chewing Indian women: Case series and review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012; 33:32-5.
27. Maier H, Tisch M, Enderle G, Dietz A, Weidauer H. Occupational exposure to paint, lacquer and solvents, and cancer risk in the area of the upper aero-digestive tract. *HNO*. 1997; 45:905-8.
28. Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK, Bradshaw PT. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control*. 2010; 2:567-75.
29. Andratschke M, Betz C, Leunig A. Laryngeal papillomatosis: etiology, diagnostics and therapy. *HNO*. 2008; 56:1190-6.
30. Lopes CF, de Angelis BB, Prudente HM, de Souza BV, Cardoso SV, de Azambuja Ribeiro RI. Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: recent advances and challenges. *Arch Oral Biol*. 2012; 57:1026-33.
31. Chainani-Wu N, Epstein J, Touger-Decker R. Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice. *J Am Dent Assoc*. 2011; 142:166-9.
32. Wittekind CH, Meyer HJ, Bootz F. UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer Verlag 2002; 6. Auflage: ISBN 3-540436642.

33. Lenarz T, Boenninghaus HG. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer Verlag 2012; 14. Auflage: Seite 413; ISBN: 978-3642211300.
34. Kuhn FP, Debus J, Reiser M. Duale Reihe Radiologie. Georg-Thieme Verlag 2011; 3.Auflage: Seite 308; ISBN: 978-3131523334.
35. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, Bridji B, Digue L, Toubreau M, Grégoire V. Positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1190-5.
36. Dietz A, Flentje M, Fuchs M, Keilholz U, Hildebrandt G, Barth PJ, Baumann M, Becher H, Bechmann I, Bertolini J, Bindewald J, Boehm A, Burian M, Dacho A, De Jong F, Dollner R, Dietzsch S, Eckel HE, Habermann C, Hagen R, Hildebrandt G, Jungenhülsing M, Kahn T, Knecht R, Kluge R, Lind P, Löffler S, Maier H, Meuret S, Mozet C, Neid M, Plinkert PK, Remmerbach TW, Schäfer P, Schröder U, Schulz T, Simon C, Singer S, Steinke H, Strauß G, Teymoortash A, Tschiesner U, Werner JA, Wiegand S, Wichmann G, Wittekind C, Wollenberg B, Zbären P. Kopf-Hals-Tumoren. Unimed Verlag 2010; 2. Auflage: Seite 143; ISBN: 978-3837421422.
37. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 5:184-6.
38. Ganly I, Patel S, Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue--clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer.* 2012;118:101-11
39. Tsou YA, Lin MH, Hua CH, Tseng HC, Chen SW, Yang SN, Liang JA, Tsai MH. Survival outcome by early chemoradiation therapy salvage or early surgical salvage for the treatment of hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137:711-6.
40. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Mehilal R, Kerrebijn JD, Levendag PC. The impact of treatment modality and radiation technique on outcomes and toxicity of patients with locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2013; 123:386-93.
41. Mori M, Tsukuda M, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, Takahashi M, Nishimura G, Komatsu M, Niho T, Sakuma N, Miyakoshi A, Isono Y, Iwahana S. Efficacy and

- toxicity of concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 68:855-62.
42. Argiris A, Karamouzis MV, Johnson JT, Heron DE, Myers E, Eibling D, Cano E, Urban S, Gluckman J, Grandis JR, Wang Y, Agarwala SS. Long-term results of a phase III randomized trial of postoperative radiotherapy with or without carboplatin in patients with high-risk head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2008; 118:444-9.
43. Lee JH, Song JH, Lee SN, Kang JH, Kim MS, Sun DI, Kim YS. Adjuvant Postoperative Radiotherapy with or without Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Importance of Patient Selection for the Postoperative Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2013; 45:31-9.
44. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84:1198-205.
45. Bücheler BM, Ehnes A, Kavsadze M, Langenberg S, Wilhelm-Buchstab T, Zipfel M, Keiner S, Gerstner AO. Quality of life after treatment of head and neck tumors: longitudinal comparison after operation and adjuvant radio(chemo)therapy. *HNO*. 2012; 60:1053-9. German.
46. Waldfahrer F, Maldea L, Altendorf-Hofmann A, Iro H. Evaluation of the "new" TNM classification of head and neck tumors in 3247 patients. *HNO*. 1999; 47:957-62.
47. Ma J, Liu Y, Yang X, Zhang CP, Zhang ZY, Zhong LP. Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013; 11:67.
48. 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; 31:845-52.
49. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desautels I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study

- Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1695-704.
50. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1705-15.
  51. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, Tan M, Fasciano J, Sammartino DE, Posner MR; TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:153-9.
  52. Huang CE, Lu CH, Chen PT, Chan CH, Chen WC, Wang WH, Wu JY, Kuan FC, Lee KD, Chen CC. Efficacy and safety of dose-modified docetaxel plus cisplatin-based induction chemotherapy in Asian patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Pharm Ther.* 2012; 37:342-7.
  53. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon JP; MACH-CH Collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011; 100:33-40.
  54. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, Sarlis 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; 14:257-64.
  55. Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Bharat BM, Yunus F, Samant S, Brockstein B, Raez LE, Mehra R, Kumar P, Ondrey F, Seiwert YS, Villalflor VM, Haraf DJ, Vokes EE. Docetaxel Based Chemoradiotherapy Plus or Minus Induction Chemotherapy to Decrease Events in Head and Neck Cancer (DeCIDE), Proceedings of ASCO, June 2012.

56. Billan S, Kaidar-Person O, Atrash F, Doweck I, Haim N, Kuten A, Ronen O. Toxicity of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for advanced head and neck cancer. *Isr Med Assoc J.* 2013; 15:231-5.
57. Jin Y, Cai XY, Shi YX, Xia XY, Cai YC, Cao Y, Zhang WD, Hu WH, Jiang WQ. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138:1717-25.
58. U.S. Department of Health and Human Services: Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0. 2009 May 28 Online:[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (Letzter Stand 2013 Jul 14).
59. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45:228-47.
60. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, Van Laer C, Awada A, Van den Weyngaert D, Nguyen H, Le Boudier C, Castelijns JA, Kaanders J, De Mulder P, Vermorken JB. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Ann Oncol.* 2004; 15:638-45.
61. Tada Y, Maruya SI, Saotome T, Miura K, Masubuchi T, Fushimi C, Okamoto I, Takeishi E, Yamada S, Asai H, Kamata SE. Phase I/II study of docetaxel, cisplatin and S-1 in locally advanced, recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2012; 4:898-904.
62. 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 TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013; 31:853-9.
63. Baghi M, Hambek M, Wagenblast J, May A, Gstoettner W, Knecht R. A phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 2006; 26:585-90.

64. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN Jr, Sun J, Zhu HG, Tu WY, Li J, Cai YL, Wang LZ, Fan XD, Wang ZH, Hu YJ, Ji T, Yang WJ, Ye WM, Li J, He Y, Wang YA, Xu LQ, Wang BS, Kies MS, Lee JJ, Myers JN, Zhang ZY. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31:744-51.
65. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, Bonetti A, Campostrini F, Gardani G, Ardizzoia A, Dondi D, Guaraldi M, Cavallo R, Tomio L, Gava A; Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo XRP 6976 F/2501 Study. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol.* 2010; 21:1515-22.
66. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. Blinded randomised multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high risk stage II or stage III to IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20:727-31.
67. Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X, Deeter R. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer.* 2013; 13:11.
68. Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, Kaye SB, Verweij J, Fossella FV, Valero V, Rigas JR, Seidman AD, Chevallier B, Fumoleau P, Burris HA, Ravdin PM, Sheiner LB. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16:187-96.
69. McDuffie JE, Ma JY, Sablad M, Sonee M, Varacallo L, Loudon C, Guy A, Vegas J, Liu X, La D, Snook S. Time course of renal proximal tubule injury, reversal, and related biomarker changes in rats following Cisplatin administration. *Int J Toxicol.* 2013; 32:251-60.
70. Linkermann A, Himmerkus N, Rölver L, Keyser KA, Steen P, Bräsen JH, Bleich M, Kunzendorf U, Krautwald S. Renal tubular Fas ligand mediates fratricide in cisplatin-induced acute kidney failure. *Kidney Int.* 2011; 79:169-78.

71. Hotta K, Takigawa N, Hisamoto-Sato A, Ichihara E, Kudo K, Uchida K, Yanase-Nakamura K, Tanaka H, Kato Y, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. Reappraisal of Short-term Low-volume Hydration in Cisplatin-based Chemotherapy: Results of a Prospective Feasibility Study in Advanced Lung Cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43:1115-23.
72. Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, Lange PH, Lieberman S, Beer TM. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2010; 116:1699-708.
73. Van Herpen CM, Mauer ME, Mesia R, Degardin M, Jelic S, Coens C, Betka J, Bernier J, Remenar E, Stewart JS, Preiss JH, van den Weyngaert D, Bottomley A, Vermorken JB; EORTC Head and Neck Group. Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer*. 2010; 103:1173-81.
74. Parthan A, Posner MR, Brammer C, Beltran P, Jansen JP. Cost utility of docetaxel as induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2009; 31:1255-62.
75. Kong L, Hu C, Niu X, Zhang Y, Guo Y, Tham IW, Lu JJ. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Interim results from 2 prospective phase 2 clinical trials. *Cancer*. 2013.
76. Lin JT, Lai GM, Chang TH, Liu MT, Bi CP, Wang JW, Chen MK. Chemotherapy with modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with metastatic head and neck cancer. *Adv Ther*. 2012; 29:71-7.
77. Kafri Z, Heilbrun LK, Sukari A, Yoo G, Jacobs J, Lin HS, Mulrenan H, Smith D, Kucuk O. Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Combination in Patients with Previously Treated Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *ISRN Oncol*. 2012;2012:159568.
78. Tahara M, Araki K, Okano S, Kiyota N, Fuse N, Minashi K, Yoshino T, Doi T, Zenda S, Kawashima M, Ogino T, Hayashi R, Minami H, Ohtsu A. Phase I trial of combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 (TPS) in patients with locally advanced or recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22:175-80.
79. Prof. Dr. med. C. Petersen, Medikamentöse Tumortherapie der Kopf-, Hals-Tumoren, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,

---

[http://www.uke.de/kliniken/hno/downloads/klinik-hno/5\\_Petersen.pdf](http://www.uke.de/kliniken/hno/downloads/klinik-hno/5_Petersen.pdf) (Letzter Stand 04.08.2013).

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Regina Grabow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit und Toxizität von Docetaxel in der Therapie von Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs“ 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](http://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 20.11.2013

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

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

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

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

## 8 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle Prof. Dr. med. Gabriele Pecher aussprechen, die mich mit dem Thema vertraut gemacht und während meiner gesamten Promotion fortwährend betreut und begleitet hat. Ohne ihre Hilfe wäre das Projekt niemals zustande gekommen und ihre außerordentliche Unterstützung sowie ihr Vertrauen ermunterten mich letztendlich zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Bei Dr. Masen Jumah und Dr. Andreas Albers möchte ich mich herzlich für die jahrelange Hilfsbereitschaft sowie fachliche und persönliche Unterstützung auch über Bundesländer hinweg danken. Zusätzlich danke ich Herrn Alexander Krannich, Koordinierungszentrum für Klinische Studien an der Medizinischen Fakultät Charité, für die Unterstützung bei den statistischen Analysen in dieser Arbeit und der Fazit-Stiftung GmbH die mich durch ihr Stipendium finanziell und moralisch unterstützten.

Ebenso danke ich meiner Freundin Maja Kaiser für das Gegenlesen meiner Arbeit.

Meinen Eltern, meinen Schwiegereltern und meinem Partner Daniel Schlesinger danke ich für ihre unentwegte Unterstützung und Hilfe mit der Betreuung unserer Tochter, damit ich unter anderem genügend Zeit in meine Arbeit investieren konnte.

Zudem möchte ich meinen Eltern für ihre Liebe und Fürsorge danken. Vielen Dank für die vielen Jahre während meiner schulischen und studentischen Laufbahn, in denen sie mir geholfen haben meine Träume zu erfüllen und jederzeit Geduld und Nachsicht aufgebracht haben, als ich meinen eigenen Weg im Leben ging.

Ich danke ihnen dafür, dass sie mit ihrer elterlichen Liebe und Weisheit den Menschen aus mir gemacht haben, der ich heute bin. Nichts wünsche ich mir mehr als die gleichen Werte an meine Kinder weitergeben zu können.