

Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik - Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Induktionstherapie nach TPF-Schema bei Patienten mit
Kopf-Hals-Karzinom: eine retrospektive Studie an der Klinik und Poliklinik für
Hals-Nasen-Ohren Heilkunde an der Universitätsmedizin Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Silvie Gallois
aus Mainz

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

12. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Epidemiologie	3
2.2 Ätiologie	3
2.3 Anatomische Einteilung	4
2.4 Metastasierung	5
2.5 Therapie	5
2.5.1 Operation.....	6
2.5.2 Primäre Radiotherapie und Radiochemotherapie	7
2.5.3 Induktionschemotherapie.....	8
2.5.4 Immuntherapie	11
2.6 Prognose	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Studiencharakteristika	15
3.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	15
3.3 Klassifikationssysteme	15
3.3.1 TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung.....	15
3.3.2 Differenzierungsgrad (Grading)	17
3.3.3 Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)	17
3.3.4 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	18
3.4 Datenerhebung	19
3.5 Therapieschema und supportive Medikation	20
3.6 Tumornachsorgeprogramm	22
3.7 Statistik	22
4 Ergebnisse	25
4.1 Patientencharakteristika	25
4.2 Tumorcharakteristika	25
4.2.1 Tumorklassifikation.....	25
4.2.2 Tumorlokalisierung	27
4.3 Induktionschemotherapie	27
4.3.1 Durchführbarkeit der ICT – Vorzeitige Therapieabbrüche.....	27
4.3.2 Änderungen des Therapieschemas der ICT.....	28
4.3.3 Therapieverzögerungen während der ICT	29
4.3.4 Toxizitäten während der ICT	30
4.3.5 Therapieansprechen auf die ICT	31
4.4 Anschlusstherapie	32
4.4.1 Art der Anschlusstherapie nach der ICT.....	32
4.4.2 Bestrahlungsdosis	33

4.4.3	Durchführbarkeit von simultaner Chemotherapie bzw. Immuntherapie während der Radiotherapie.....	34
4.4.4	Toxizitäten während der Radiotherapie	34
4.4.5	Operative Therapie des Primärtumors	35
4.4.6	Neck Dissection.....	36
4.4.7	Therapieansprechen nach der Gesamttherapie	36
4.5	Follow up	37
4.5.1	Ereignisse im Verlauf.....	37
4.5.1.1	Tumorrezidive und Entwicklung von Fernmetastasen	37
4.5.1.2	Zweitkarzinome.....	38
4.5.2	Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode für die Gesamtpopulation	39
4.5.2.1	Gesamtüberleben.....	39
4.5.2.2	Progressionsfreies Überleben	40
4.5.2.3	Metastatenfreies Überleben.....	41
4.5.2.4	Lokoregionär rezidivfreies Überleben.....	42
4.5.3	Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in Form von Subgruppenanalysen.....	43
4.5.3.1	Altersgruppe.....	44
4.5.3.2	Geschlecht.....	44
4.5.3.3	Tumorklassifikation	44
4.5.3.4	Tumordifferenzierungsgrad	45
4.5.3.5	Tumorlokalisation	45
4.5.3.6	Vorzeitige Abbrüche der ICT	46
4.5.3.7	Änderungen des Therapieschemas während der ICT.....	47
4.5.3.8	Therapieverzögerungen während der ICT.....	47
4.5.3.9	Anschlusstherapie an die ICT: Radiotherapie vs. keine Radiotherapie	48
4.5.3.10	Bestrahlungsdosis	49
4.5.3.11	Art der Radiotherapie im Anschluss an die ICT	50
5	Diskussion	52
5.1	Diskussion der Methoden	52
5.1.1	Studiendesign und Datenerhebung	52
5.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	53
5.2	Diskussion der Ergebnisse	54
5.2.1	Patientenkollektiv	54
5.2.2	Therapieschemata der ICT	55
5.2.3	Durchführbarkeit der ICT - Vorzeitige Therapieabbrüche.....	56
5.2.4	Änderungen des Therapieschemas der ICT.....	58
5.2.5	Therapieverzögerungen während der ICT	58
5.2.6	Toxizitäten während der ICT	59
5.2.7	Therapieansprechen auf die ICT	61
5.2.8	Anschlusstherapie nach der ICT.....	62
5.2.9	Durchführbarkeit der Radiotherapie	64
5.2.10	Durchführbarkeit der systemischen Therapie während der Radiotherapie	64
5.2.11	Toxizitäten während der Radiotherapie	65
5.2.12	Rezidive und Metastasierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien.....	67
5.2.13	Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien.....	70
5.2.14	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in Form von Subgruppenanalysen.....	76
5.2.15	Frage nach der optimalen Anschlusstherapie nach TPF-ICT.....	77
5.2.16	ICT mit anschließender konsolidierender Radiotherapie vs. primäre Radiochemotherapie.....	79
5.2.17	Ausblick.....	82
6	Zusammenfassung.....	87
7	Literaturverzeichnis	90

8	Anhang	97
9	Danksagung	123
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	124

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor-Rezeptor
G	Grading
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
HPV	Humanes Papillomvirus
ICT	Induktionstherapie
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
LK	Lymphknoten
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mg/m ²	Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche
NaCl	Natriumchlorid
p	p-Wert; Signifikanzniveau
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death 1 ligand 1
PF	(Cis)Platin/ 5-Fluoruracil
p.o.	per os
R	Resektionsstatus
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
RKI	<i>Robert Koch-Institut</i>
TPF	Taxotere (Docetaxel)/ (Cis)Platin/ 5-Fluoruracil
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Geschlechter- und Altersverteilung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie in Form einer Alterspyramide	25
Abbildung 2: Häufigkeiten der Lokalisationen des Primärtumors	27
Abbildung 3: Zyklenanzahl der ICT	28
Abbildung 4: Ursachen für vorzeitige Therapieabbrüche der ICT (insgesamt bei 17 Patienten)	28
Abbildung 5: Änderungen des Therapieschemas der ICT (insgesamt bei 21 Patienten)	29
Abbildung 6: Tage zwischen Beginn des ersten und des zweiten bzw. dritten Zyklus der ICT	30
Abbildung 7: Toxizitäten während der ICT (CTCAE-Grade), „Grad X“ = Grad unbekannt	31
Abbildung 8: Therapieansprechen auf die ICT	32
Abbildung 9: Art der Anschlusstherapie nach der ICT	33
Abbildung 10: Gesamt-Bestrahlungsdosis der Radiotherapie in Gray	33
Abbildung 11: Durchführbarkeit von simultaner Chemotherapie bzw. Immuntherapie während der Radiotherapie	34
Abbildung 12: Häufigste Toxizitäten während der Radiotherapie (CTCAE-Grade), „Grad X“ = Grad unbekannt	35
Abbildung 13: Histologischer Lymphknotenstatus nach erfolgter Neck Dissection (insgesamt bei 52 Patienten)	36
Abbildung 14: Häufigkeiten der Rezidive (Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive, Fernmetastasierung; insgesamt bei 42 Patienten)	38
Abbildung 15: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n = 112); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode	40
Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation (n = 112); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode	41
Abbildung 17: Metastasenfreies Überleben der Gesamtpopulation, Patienten mit initialem Status M1 ausgeschlossen (n = 108); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode	42
Abbildung 18: Lokoregionär rezidivfreies Überleben der Gesamtpopulation (n = 112); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode	43
Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Anzahl der durchgeführten Zyklen der ICT	46
Abbildung 20: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Dauer der ICT (Tage zwischen Beginn des ersten und des dritten Zyklus)	48
Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nachdem, ob im Anschluss an die ICT eine Radiotherapie durchgeführt wurde	49
Abbildung 22: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Art der Radiotherapie als Anschlusstherapie nach der ICT; („OP“ = Operation)	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren (Ausnahme Nasopharynx) (67)	16
Tabelle 2: N-Klassifikation bei Oro- bzw. Hypopharynxkarzinomen, „LK“ = Lymphknoten (67)	17
Tabelle 3: Kriterien für Zielläsionen zur Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; Version 1.1) (69)	18
Tabelle 4: Einteilung der Toxizitäten anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (71)	19
Tabelle 5: Therapieschema ICT und supportive Medikamente, „x“ = Medikament wurde an diesem Tag verabreicht; „KI“ = Kurzinfusion	21
Tabelle 6: Tumorcharakteristika (T-, N-, M-Status, UICC-Stadium, Grading) der Probanden bei Erstdiagnose, dargestellt in absoluter in relativer Häufigkeit	26
Tabelle 7: Therapieschemata der ICT nach TPF-Schema der verschiedenen Studien im Überblick	56
Tabelle 8: Ansprechen auf die ICT in den verschiedenen Studien im Vergleich, „k.A.“ = keine Angabe	62
Tabelle 9: Schemata der Anschlusstherapien nach der ICT der verschiedenen Studien im Vergleich	63
Tabelle 10: Rezidive und Metastasierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien. „PT“ = Primärtumor, „LK“ = regionäre Lymphknoten „k.A.“ = keine Angabe	67
Tabelle 11: Überlebenszeiten von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien. 1-JÜR = 1-Jahres-Überlebensrate; „k.A.“ = keine Angabe; „Mon.“ = Monate; *Tod aufgrund anderer Ursache als der Tumorerkrankung wird zensiert	71

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Daten von Patienten ¹ mit histologisch gesichertem Kopf-Hals-Karzinom, die zwischen 2008 und 2014 in der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 14.000 Patienten an einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. In den meisten Fällen wird die Erkrankung bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb ein großer Teil der Karzinome inoperabel ist (1).

Die aktuelle Standardtherapie für lokal fortgeschrittene, nicht operable Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich stellt die primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin dar (2). In der vorliegenden Arbeit soll eine Therapiealternative untersucht werden: eine Induktionschemotherapie (ICT) nach dem sogenannten TPF-Schema mit nachfolgender Radiotherapie, die meist in Form einer Kombination aus Radio- und systemischer Therapie durchgeführt wird. Diese Form der ICT beinhaltet die drei Zytostatika Docetaxel (T für Taxan), Cisplatin (P für Platin) und 5-Fluoruracil (F). Diese Zusammensetzung gilt derzeit als wirksamste Kombination an Zytostatika für eine ICT bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom. Sie löste die Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil als Therapiestandard ab (3).

Zur ICT vor definitiver Radiotherapie gibt es kontroverse Meinungen, vor allem stehen einerseits Toxizitäten und Durchführbarkeit und andererseits die Wirksamkeit der Therapie in der Diskussion (4).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Frage zu beantworten, ob eine ICT nach TPF-Schema einen Überlebensvorteil für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom mit sich bringt. Dazu werden Langzeitergebnisse von Patienten nach erfolgter ICT und Anschlusstherapie ausgewertet und Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier-Methode berechnet, um eine Aussage zu Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben, metastasenfreiem Überleben und lokoregionär rezidivfreiem Überleben zu machen. Zudem soll im Rahmen von Subgruppenanalysen ein möglicher prognostischer Vorteil für bestimmte Patientengruppen evaluiert werden.

Weiterhin ist die Durchführbarkeit der ICT eine zentrale Fragestellung, bei bekanntermaßen ausgeprägtem Toxizitätsprofil der TPF-ICT (5) (6). Wie häufig führt die Toxizität zu Therapieverzögerungen, Therapieabbrüchen oder notwendigen Anpassungen des

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf eine gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter in gleichem Maße.

Therapieschemas und inwiefern wirken sich diese Faktoren negativ auf die Überlebenszeiten der Patienten aus?

Nach aktuellem Forschungsstand gibt es zudem keinen eindeutigen Konsens über die optimale Anschlusstherapie an die ICT nach TPF-Schema. Als Standard gilt die Radiochemotherapie mit Cisplatin (7), wobei in Studien verschiedene vielversprechende Alternativen an Stellenwert gewonnen haben. Hierzu zählen insbesondere die kombinierte Radioimmuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper gegen den EGF (*epidermal growth factor*)-Rezeptor Cetuximab (8). In der Arbeit werden die heterogenen Arten der Anschlusstherapie hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Follow-up-Ergebnisse miteinander verglichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden mit randomisierten, prospektiven Studien verglichen, um den Stellenwert der ICT nach TPF-Schema in der Therapie der nicht operablen Kopf-Hals-Karzinome zu evaluieren. So soll künftig für jeden Patienten des heterogenen Patientenkollektivs mit Kopf-Hals-Karzinomen die optimale Therapievariante eruiert werden kann.

Zuletzt wird diese Arbeit alternative Therapiemöglichkeiten, die derzeit an Stellenwert gewinnen, kritisch beleuchten. Von hoher Bedeutung sind dabei neue Immuntherapeutika, wie beispielsweise die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (9). Deren Wirksamkeit und Integrationsmöglichkeiten in die Therapie der Kopf-Hals-Karzinome werden in dieser Arbeit ebenfalls evaluiert.

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie

Zu den Kopf-Hals-Karzinomen werden Tumoren von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, Nasopharynx, Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, Speicheldrüsen, Schilddrüse und kutane Malignome in dieser Region gezählt (10).

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts erkrankten in Deutschland jährlich etwa 14.000 Menschen an einem malignen Tumor im Mund-Rachen-Raum. Dies betrifft zu etwa 30 % Frauen (zirka 4200 Fälle) und zu 70 % Männer (zirka 9700 Fälle). Damit liegen Tumore im Mund-Rachen-Raum bei Frauen auf dem 15. Platz der häufigsten Tumorlokalisationen und auf dem 7. Platz bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 66 Jahre und bei Männern 63 Jahre. Die Mortalität liegt jährlich bei etwa 1400 Fällen bei Frauen und bei etwa 4100 Fällen bei Männern. Die Inzidenz des Larynxkarzinoms in Deutschland liegt an 26. Stelle bei Frauen mit etwa 500 jährlichen Neuerkrankungen und an 17. Stelle bei Männern mit etwa 3100 Neuerkrankungen pro Jahr (1).

Nach Angaben der *American Cancer Association* erkrankten im Jahr 2018 weltweit zirka 700.000 Menschen an einem Karzinom der Mundhöhle und des Oro-, Hypo- oder Nasopharynx, was 3,9 % aller Krebsneudiagnosen ausmachte. Es wurden zirka 355.000 Todesfälle aufgrund der Erkrankung registriert (entsprechend zirka 3,8 % der Todesfälle insgesamt). An einem Larynxkarzinom erkrankten zirka 170.000 Menschen (1,0 % aller Krebsneudiagnosen) mit einer Mortalität von rund 95.000 Menschen (1,0 % aller Todesfälle) (11).

Die häufigste Tumorentität bildeten Plattenepithelkarzinome (1).

2.2 Ätiologie

Wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich stellen Nikotin- und Alkoholkonsum dar. Diese erhöhen jeweils das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms, in Kombination ergibt sich eine multiplikativer Effekt auf das Risiko für ein Kopf-Hals-Karzinom (12).

Nikotin- und Alkoholkonsum steigern jeweils dosisabhängig das Risiko eines Kopf-Hals-Karzinoms (13). Es wird davon ausgegangen, dass etwa 75 % der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich durch Nikotin- und Alkoholkonsum verursacht werden (14).

Als zusätzlicher Risikofaktor gilt eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV), wobei HPV-DNA in den Tumorzellen nachgewiesen werden kann. In den meisten Fällen wird der Hochrisiko-Subtyp HPV 16 nachgewiesen (15). An zweiter Stelle folgt der Subtyp HPV 18, der auch zu den Hochrisiko-Typen gehört (16). 2015 betrug der Anteil der HPV-assoziierten

Oropharynxkarzinome 70,1 %, während es bei Larynxkarzinomen lediglich 20,9 % und bei Mundhöhlenkarzinomen 32,0 % waren (17).

HPV-positive Karzinome zeigen eine bessere Prognose als HPV-negative Karzinome; es zeigt sich sowohl ein besseres Ansprechen auf die Therapie als auch ein Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben (18).

Dass Humane Papillomviren ursächlich für Zervixkarzinome bei Frauen und für weitere anogenitale Karzinome sowohl bei Frauen als auch bei Männern sind, ist hinlänglich bekannt (15). Die Ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts empfiehlt eine Impfung aller Mädchen und Jungen zwischen neun und 14 Jahren gegen Humane Papillomviren (19). Diese Impfung ist wirksam gegen verschiedene HPV-Subtypen, darunter auch die Hochrisiko-Typen 16 und 18 (20). Daher könnte die HPV-Impfung auch für die Prävention HPV-positiver Kopf-Hals-Tumore von Bedeutung sein (21). Insgesamt steigt die Inzidenz HPV-positiver Kopf-Hals-Karzinome, vor allem Oropharynxkarzinomen, an. Dagegen sinkt die Inzidenz von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen (18).

Weiterhin gelten die gastroösophageale Refluxkrankheit sowie die berufliche Exposition mit organischen Lösungsmitteln, Kohle- und Stahlstaub als Risikofaktoren für ein Hypopharynx- und Larynxkarzinom (10).

2.3 Anatomische Einteilung

Da in die vorliegende Studie nicht alle Tumorarten im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen wurden, werden hier lediglich die in der Studie enthaltenen Lokalisationen von Kopf-Hals-Tumoren erläutert. Dazu gehören Karzinome von Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx.

Die Mundhöhle beginnt an den Lippen und reicht bis zum Isthmus faucium auf Höhe der vorderen Gaumenbögen, welcher den Übergang zum Oropharynx bildet (22). Die häufigste Tumorlokalisierung bei Karzinomen der Mundhöhle ist das Zungenkarzinom (23).

Der Pharynx besteht aus den Anteilen Naso-, Oro- und Hypopharynx. Der Nasopharynx wird hier nicht weiter behandelt, da Patienten mit Nasopharynxkarzinom nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Der Oropharynx reicht von der Uvula bis zum Rand der Epiglottis. In ihm befinden sich die Tonsillae palatinae, der Zungengrund und die Valleculae epiglotticae (22). Hier sind Karzinome am häufigsten am Zungengrund und an den Tonsillen lokalisiert (23). Der Hypopharynx zieht sich von der Epiglottis bis zur hinteren Fläche des Ringknorpels und dem Beginn des Ösophagus (22). Zum Hypopharynx gehören die Recessus piriformes, die Postkrikoidregion und die Hypopharynxhinterwand (10).

Der Larynx stellt die Verbindung zwischen Pharynx und Trachea dar. Er wird in drei Etagen eingeteilt, den supraglottischen, glottischen und subglottischen Raum. Der supraglottische Raum bezeichnet das Gebiet zwischen Kehlkopfeingang und den Taschenfalten (Plicae

vestibulares). Der glottische Raum ist der Raum zwischen den Stimmlippen. Unterhalb davon liegt der subglottische Raum, der bis zum unteren Rand des Ringknorpels reicht (22). Mit 75 % befinden sich Larynxkarzinome meist in der Glottisebene (24).

2.4 Metastasierung

Bei Erstdiagnose eines Kopf-Hals-Karzinoms befinden sich viele Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium, da die Erkrankung häufig zunächst lange asymptomatisch bleibt – hiervon ausgenommen das Larynxkarzinom (25). Häufig wird eine regionäre Metastasierung in zervikale Lymphknoten diagnostiziert, wobei der Mehrheit der Patienten meist ein Stadium N2 zugeordnet wird (26). Das Risiko einer regionären Lymphknotenmetastasierung im Krankheitsverlauf steigt mit initialer Tumorgöße und lokaler Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose und bei Patienten, die im Verlauf ein Lokalrezidiv entwickeln (27).

Fernmetastasen der Kopf-Hals-Karzinome finden sich am häufigsten pulmonal, bei etwa 50 % der Patienten mit einer fernmetastasierten Erkrankung. An zweiter Stelle folgen ossäre und an dritter Stelle hepatische Metastasen. Vor allem Karzinome des Hypopharynx neigen zur Fernmetastasierung (28). Bei Erstdiagnose sind trotz der meist schon lokal fortgeschrittenen Erkrankung nur in seltenen Fällen Fernmetastasen zu finden. Der Anteil beträgt je nach initialem Tumorstadium etwa 0,5 % bis 4,5 % und steigt abhängig von Tumorgöße und regionärer Lymphknotenbeteiligung bei Erstdiagnose an (29) sowie abhängig vom Auftreten von Lokalrezidiven und regionären Lymphknotenrezidiven im Verlauf (27). Die Inzidenz zur Entwicklung von Fernmetastasen im Verlauf liegt bei etwa 9,5 bis 14,4 % (28) (29) (30). Dabei korreliert das Risiko mit der lokoregionären Tumorkontrolle (29) (31). Am häufigsten treten Fernmetastasen eineinhalb bis sechs Jahre nach Beginn der Therapie auf, was einer mittleren Zeitdauer von 3,2 Jahren bis zur Entwicklung von Fernmetastasen entspricht (27).

2.5 Therapie

Die Therapie der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich ist abhängig von der Tumorlokalisation und dem Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie dem Allgemeinzustand des Patienten.

Für Malignome, die in den frühen UICC-Stadien I und II entdeckt werden, kommen operative Therapieoptionen oder eine alleinige Radiotherapie in Frage. Fortgeschrittene Tumorerkrankungen der Stadien III und IV hingegen profitieren hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle von Kombinationstherapien aus Operation, Bestrahlung und systemischen Therapien (32).

Bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren gilt die kombinierte Radiochemotherapie als Standardtherapie. Eine Alternative dazu ist die ICT, auf die eine Bestrahlung, meist in Kombination mit einer simultanen Chemo- oder Immuntherapie, folgt (33).

Es besteht ein Risiko für posttherapeutische Komplikationen, wobei bei Patienten nach Radiotherapie eine hohe Inzidenz an Dysphagie, Xerostomie und Trismus besteht (34). Als häufige akute Toxizitäten treten Mukositis und Hautveränderungen wie Erythem und Dermatitis im Bestrahlungsgebiet auf (35). Hingegen besteht nach operativer Intervention eine höhere Rate an Patienten, die über persistierende Schmerzen und eine psychische Belastung klagen, was mit einer Minderung der Lebensqualität einhergeht (36).

Patienten unter Chemotherapie haben häufig hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Anämie sowie nicht-hämatologische Nebenwirkungen wie Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Diarrhö (5) (6).

Die Immuntherapie ist meist weniger nebenwirkungsbehaftet als die Chemotherapie. Beim häufig eingesetzten Cetuximab kommt es in zahlreichen Fällen zu Dermatitis, akneiformen Ausschlägen und Infusionsreaktionen (37).

Die Therapieentscheidung sollte in einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden, bei dem Ärzte aus dem Bereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie und Radiologie anwesend sind (2).

Im Folgenden soll tiefer auf die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten und deren Entwicklung bei Kopf-Hals-Karzinomen eingegangen werden.

2.5.1 Operation

Bei kleinen und oberflächlichen Primärtumoren ist die Operation eine mögliche kurative Therapieoption. Dies gilt nur, sofern der Tumor resektabel ist, der Allgemeinzustand des Patienten es zulässt und das Risiko für eine postoperative funktionelle Beeinträchtigung gering ist. Bei fortgeschrittenen Karzinomen ist laut aktuellen Leitlinien eine zusätzliche postoperative Bestrahlung indiziert, eventuell in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie. Außerdem wird bei knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion oder Lymphknotenbeteiligung eine adjuvante Bestrahlung empfohlen (2).

Damit hat sich der Therapieansatz in den letzten Jahrzehnten stark gewandelt. Lange Zeit war die radikale operative Tumorsektion sowohl für lokal begrenzte als auch für lokal fortgeschrittene Tumorerkrankungen die Therapie der Wahl war. Heute steht die postoperative Erhaltung der Lebensqualität der Patienten im Vordergrund. Dabei spielt der Organerhalt und der Erhalt der Organfunktion beim Larynx- und Hypopharynxkarzinom eine wichtige Rolle, weswegen heutzutage nur noch in seltenen Fällen eine totale Laryngektomie durchgeführt wird. Stattdessen wird heute primär organerhaltend operiert, meist in Kombination mit anderen Therapien wie Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie (38).

Um einem postoperativen lokalen Tumorrezidiv entgegenzuwirken, ist eine adjuvante Therapie empfohlen. Die RTOG-9501-Studie (*Radiation Therapy Oncology Group*) zeigte 2004 eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle in der Gruppe mit Operation und anschließender kombinierter Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie (82% vs. 72%) (39). Langzeitergebnisse zeigten für Patienten mit einem mikroskopisch nicht tumorfreien Resektionsrand oder einem extrakapsulären Wachstum von Lymphknotenmetastasen ein besseres Outcome hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle und progressionsfreiem Überleben durch die Kombination aus Chemotherapie und Radiatio (40).

2.5.2 Primäre Radiotherapie und Radiochemotherapie

Eine primäre Radiotherapie kommt als Therapie bei wenig fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen in Betracht (2). Hier kann mit einer fraktionierten Radiotherapie bei 70 bis 90 % der Patienten eine Remission erreicht werden. Eine weitere Indikation zur Radiotherapie sind lokal fortgeschrittene, nicht resektable Tumoren, wobei hier die Raten der lokoregionären Kontrolle bei weitem schlechter sind (41).

Eine Metaanalyse von Pignon et al. zeigte 2000, dass eine zusätzliche Applikation einer Chemotherapie zur Radiotherapie die Prognose der Patienten verbesserte, mit einer Steigerung der Gesamtüberlebensrate von 4,0 % nach fünf Jahren. Im Vergleich der verschiedenen Monochemotherapien untereinander zeigten sich bei den Patienten, die mit Cisplatin therapiert wurden, die besten Ergebnisse ($p = 0,006$). Die Rate an schweren Nebenwirkungen war in der Gruppe mit Radiochemotherapie deutlich höher als in der Gruppe mit alleiniger Radiotherapie (42).

Forastiere et al. führten 2003 eine dreiarmlige Studie an Patienten mit fortgeschrittenem Larynxkarzinom durch. Auch dort zeigte die Radiotherapie mit zusätzlicher Gabe von Cisplatin als bessere Ergebnisse hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie oder einer ICT mit Cisplatin und 5-Fluoruracil und anschließender Radiotherapie (80 % (Radiochemotherapie) vs. 58 % (alleinige Radiotherapie) vs. 64 % (ICT), $p < 0,001$) (35).

Die 2003 veröffentlichte Phase-III-Studie von Adelstein et al. an Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich zeigte, dass der Zusatz von Cisplatin zur Radiotherapie das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie signifikant steigerte (3-Jahres-Überlebensraten 37 % vs. 23 %, $p = 0,014$). Auch hier zeigte sich eine höhere Inzidenz an höhergradigen Toxizitäten bei Patienten mit Cisplatingabe zusätzlich zur Bestrahlung (89 % vs. 52 %) (43).

In aktuellen Leitlinien wird bei lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Tumoren eine cisplatinhaltige kombinierte Radiochemotherapie als primäre Therapie empfohlen und keine alleinige Radiotherapie. Alternativ kann eine kombinierte Radioimmuntherapie erfolgen (2).

2.5.3 Induktionschemotherapie

Bereits in den 70er Jahren wurde die ICT mit Cisplatin bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom in Studien evaluiert. In den 80er Jahren wurde zum ersten Mal eine ICT mit Cisplatin und 5-Fluoruracil, dem „PF-Schema“, wobei P für Platin und F für 5-FU steht, im Rahmen von Studien durchgeführt (44). In einer randomisierten Studie von 1992 erhielten Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom entweder eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-FU oder Carboplatin und 5-FU oder eine Monotherapie mit Methotrexat. Es zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Ansprechen auf die Chemotherapie bei der Patientenkohorte mit Kombinationstherapie aus Cisplatin und 5-FU ($p < 0,001$) (45).

Im Jahr 1991 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit Larynxkarzinom, die eine ICT mit drei Zyklen Cisplatin (100 mg/m^2) und 5-FU (1000 mg/m^2 pro Tag für fünf Tage) sowie eine anschließende Bestrahlung erhielten, ein ebenso hohes Gesamtüberleben hatten wie Patienten, die mit einer Laryngektomie und einer Radiotherapie behandelt wurden. Bei Nichtansprechen auf die ICT wurde als Anschlussstherapie eine Laryngektomie durchgeführt. Aufgrund hoher Ansprechraten auf die Chemotherapie (31 % Vollremission, 54 % Teilremission) konnte in 64 % der Fälle organerhaltend therapiert werden (46).

Um die Wirksamkeit der ICT weiter zu erhöhen, erfolgte der Zusatz von Docetaxel zum bestehenden PF-Schema, fortan genannt „TPF-Schema“ (T für Taxan, P für Platin, F für 5-FU). Die 2007 veröffentlichte amerikanische Studie TAX 324 untersuchte Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom, die entweder eine ICT nach TPF-Schema mit drei Zyklen Docetaxel (75 mg/m^2), Cisplatin (100 mg/m^2) und 5-FU (1000 mg/m^2 pro Tag für vier Tage) oder eine ICT nach PF-Schema erhielten. Darauf folgte jeweils eine Radiochemotherapie mit Carboplatin. Das Gesamtüberleben war in der TPF-Gruppe signifikant höher (3-Jahres-Überlebensrate 62 % vs. 48 %, $p = 0,006$). Außerdem waren die lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,04$) und das progressionsfreie Überleben in der TPF-Kohorte besser ($p = 0,004$). In der TPF-Gruppe war die Inzidenz für schwerwiegende Neutropenien (Grad 3 oder 4 nach CTCAE) deutlich höher: 83 % im Vergleich zu 56 % in der PF-Gruppe ($p < 0,001$) (5).

Die randomisierte europäische Multi-Center-Studie TAX 323 verglich zur selben Zeit die ICT nach TPF-Schema mit der ICT nach PF-Schema bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom. Hier waren vier Zyklen der ICT vorgesehen mit veränderten Chemotherapiedosierungen: Docetaxel 75 mg/m^2 , Cisplatin 75 mg/m^2 und 5-FU 750 mg/m^2 (pro Tag für fünf Tage). Als Anschlussstherapie erhielten die Patienten hier eine alleinige Radiotherapie. Die Studie zeigte vergleichbare Ergebnisse mit TAX 324: das mediane Gesamtüberleben war bei Patienten, die mit TPF chemotherapiert wurden, signifikant besser als bei Patienten, die nur PF erhielten (18,8 vs. 14,5 Monate, $p = 0,02$). Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls in der TPF-Kohorte deutlich besser (11 vs. 8,2 Monate, $p = 0,007$). Das Therapieansprechen sowohl nach ICT als auch nach Anschlussstherapie wurde durch die

Zugabe von Docetaxel signifikant verbessert (Gesamtansprechrate 33,3 % vs. 19,9 %, $p = 0,004$). Auch hier zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an höhergradigen (Grad 3 oder 4) Neutropenien und Leukopenien in der TPF-Gruppe (76,9 % vs. 52,5 % bei Neutropenien; 41,6 % vs. 22,9 % bei Leukopenien) (6). Seit den TAX 324 und 323-Studien hat sich das TPF-Schema als Standardtherapieprotokoll für die ICT bei Kopf-Hals-Karzinomen etabliert (33).

Eine französische Studie von Pointreau et al. bestätigte den Vorteil einer Zugabe von Docetaxel zur ICT bei Patienten mit fortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynxkarzinom. Die ICT erfolgte in drei Zyklen mit Docetaxel (75 mg/m^2), Cisplatin (75 mg/m^2) und 5-FU (750 mg/m^2 ; pro Tag für fünf Tage). Im Anschluss erhielten die Patienten eine Radiotherapie oder Radiochemotherapie. Es zeigte sich ein signifikant verbessertes Gesamtansprechen nach der ICT (80,0 % vs. 59,2 %, $p = 0,002$). Außerdem war die Larynxerhaltungsrate in der Kohorte, die die ICT nach TPF-Schema erhielten, deutlich höher (nach drei Jahren 70,3 % vs. 57,7 %, $p = 0,03$) (47). Langzeitergebnisse dieser Studie zeigten ein besseres laryngektomiefreies Überleben nach fünf und zehn Jahren für Patienten, die während der ICT Docetaxel zusätzlich zu Cisplatin und 5-FU erhielten. Hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionärer Kontrolle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (48).

Der Vorteil des Zusatzes von Docetaxel zur ICT mit Cisplatin und 5-FU wurde in einer großen Metaanalyse von Blanchard et al. von 2013 bestätigt: es führte zu einer Verbesserung im progressionsfreien Überleben, in der lokoregionären Rezidivfreiheit und zu einer verringerten Fernmetastasierungsrate (3).

Es folgten weitere randomisierte Phase-III-Studien, in der die TPF-ICT bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom mit dem Therapiestandard einer primären Radiochemotherapie verglichen wurde. Die DeCIDE-Studie (*Docetaxel-Based Chemotherapy Plus or Minus IC to Decrease Events in Head and Neck Cancer*) und die PARADIGM-Studie randomisierten Patienten in zwei Gruppen, die entweder eine ICT nach TPF-Schema mit anschließender Radiochemotherapie oder eine primäre Radiochemotherapie erhielten. Das TPF-Schema bestand in der DeCIDE-Studie aus zwei Zyklen Docetaxel 75 mg/m^2 , Cisplatin 75 mg/m^2 und 5-FU 750 mg/m^2 (pro Tag für fünf Tage) und in der PARADIGM-Studie aus drei Zyklen Docetaxel 75 mg/m^2 , Cisplatin 100 mg/m^2 und 5-FU 1000 mg/m^2 (pro Tag für vier Tage). Die Studienergebnisse waren ähnlich: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und metastasenfremem Überleben. In beiden Studien zeigte sich eine höhere Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4 nach CTCAE) in der ICT-Kohorte. Die DeCIDE- und die PARADIGM-Studie erreichten nicht die geplanten Fallzahlen und sind daher in ihrer Aussagekraft eingeschränkt (49) (50). In den Langzeitergebnissen der DeCIDE-Studie, in die nur Patienten mit einem Lymphknotenstatus N2/N3 eingeschlossen wurden, zeigte sich in der TPF-Kohorte ein signifikant geringeres Auftreten von Fernmetastasen ($p = 0,043$) (49).

Geoffrois et al. publizierten im Jahr 2018 die randomisierte Multicenter-Studie GORTEC 2007-02. Diese schloss Patienten mit nichtmetastasiertem N2b, N2c oder N3 Kopf-Hals-Karzinom ein. Die Patienten erhielten entweder eine ICT nach TPF-Schema (drei Zyklen Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-FU 750 mg/m² (pro Tag für fünf Tage)) und bei positivem Ansprechen eine anschließende kombinierte Radioimmuntherapie mit Cetuximab oder alternativ eine primäre Radiochemotherapie mit Carboplatin und 5-FU. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, jedoch zeigte sich in der TPF-Kohorte, analog zu den Ergebnissen der DeCIDE-Studie, eine signifikant niedrigere Rate an Fernmetastasen ($p = 0,03$) (51).

In einer dreiarmligen Studie der *Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group*, der TTCC-Studie, erhielten Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom im TPF-ICT-Arm drei Zyklen Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-Fluoruracil 750 mg/m² (pro Tag für fünf Tage) und im Anschluss eine Radiochemotherapie. Im zweiten Studienarm wurden Patienten mit einer ICT mit Cisplatin und 5-FU (PF-Schema) sowie einer anschließenden Radiochemotherapie therapiert und im dritten Studienarm wurde eine primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin durchgeführt. In der TTCC-Studie zeigte sich ebenfalls kein Vorteil für Patienten mit TPF-ICT hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben im Vergleich mit den anderen Patientenkohorten.

Patienten in der TPF-Gruppe erhielten zur Prophylaxe einer Neutropenie eine G-CSF-Gabe und eine Antibiose, nachdem hohe Raten an Neutropenien aufgefallen waren. Sowohl die TPF- als auch die PF-Kohorte zeigte nach Abschluss der Therapie eine höhere Rate an Vollremissionen (64 % bzw. 60,2 %) als die Kohorte mit primärer Radiochemotherapie (48,6 %) (52).

Die 2017 publizierte Studie von Ghi et al. wies im Vergleich des Studienarms mit ICT nach TPF-Schema (Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 80 mg/m² und 5-FU 800 mg/m² pro Tag für vier Tage) mit anschließender Radiochemotherapie oder Radioimmuntherapie mit Studienarmen mit primärer Radiochemotherapie oder primärer Radioimmuntherapie einen Vorteil für die ICT-Gruppe auf. Diese hatte ein verbessertes Gesamtüberleben (3-Jahres-Überlebensrate 57,5 % vs. 46,5 %, $p = 0,031$), progressionsfreies Überleben und eine verbesserte lokoregionäre Kontrollrate. Außerdem gab es eine höhere Rate an Vollremissionen in der ICT-Kohorte (53). Insgesamt zeigte sich, dass das TPF-Schema die prognostisch beste Kombination für eine ICT ist. Nach mehrfach besseren Ergebnissen bezüglich Ansprechen, Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionärer Kontrolle löste es somit das PF-Schema als Kombinationsschema für die ICT ab (33). Dennoch bringt das TPF-Schema eine signifikant höhere Rate an hämatologischen Nebenwirkungen mit sich (5) (6).

2.5.4 Immuntherapie

Eine Form der Targeted Therapy (gezielte Krebstherapie) von Kopf-Hals-Karzinomen umfasst den Einsatz monoklonaler Antikörper. Der am häufigsten genutzte monoklonale Antikörper ist Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*). Der EGF-Rezeptor wird auf Tumorzellen im Verhältnis zu gesunden Zellen überexprimiert. Dies führt dazu, dass der Antikörper vor allem an Tumorzellen bindet und so zu weniger Nebenwirkungen führt als klassische Zytostatika (54).

Die randomisierte Multicenter-Studie von Bonner et al. stellte 2006 einen positiven Effekt der Zugabe von Cetuximab zu einer Radiotherapie fest. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom erhielten entweder eine alleinige Radiotherapie oder eine kombinierte Radioimmuntherapie mit Cetuximab, wobei 400 mg/m² Cetuximab als Initialdosis und dann wöchentlich 250 mg/m² Cetuximab verabreicht wurden. Die Kohorte mit Radioimmuntherapie hatte ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (49,0 vs. 29,3 Monate, $p = 0,03$). Außerdem waren das progressionsfreie Überleben und das lokoregionär rezidivfreie Überleben durch Zugabe von Cetuximab signifikant verbessert. Die Kohorte mit Radioimmuntherapie zeigte eine signifikant höhere Rate an positivem Ansprechen auf die Therapie (74 % vs. 64 %, $p = 0,02$). Im Gegensatz zur Radiochemotherapie zeigte sich beim Zusatz von Cetuximab keine höhere Inzidenz an schweren Nebenwirkungen, abgesehen von akneiformem Ausschlag und Infusionsreaktionen. Die bekannten Nebenwirkungen der Bestrahlung wurden durch die Immuntherapie nicht verstärkt (55).

2008 zeigte die randomisierte Studie von Vermorken et al., dass die Zugabe von Cetuximab zu einer Chemotherapie mit einem Platinderivat und 5-Fluoruracil bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom die Prognose verbesserte. Patienten mit einer stabilen Erkrankung im Studienarm mit Immunchemotherapie erhielten anschließend eine alleinige Therapie mit Cetuximab bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Gesamtüberleben wurde durch den Zusatz von Cetuximab verlängert (10,1 vs. 7,4 Monate, $p = 0,04$). Außerdem zeigte sich ein besseres medianes progressionsfreies Überleben (5,6 vs. 3,3 Monate, $p < 0,001$). Die bekannten Nebenwirkungen von Cetuximab in Form von Hautreaktionen und Infusionsreaktionen bestätigten sich (37).

Die Studienergebnisse führten zur Zulassung für Cetuximab als Erstlinientherapie in Form einer kombinierten Radioimmuntherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom und außerdem in Form einer alleinigen Immuntherapie bei rezidivierten oder metastasierten, platinrefraktären Kopf-Hals-Karzinomen (44).

In einer Metaanalyse von Petrelli et al. wurde die Standardtherapie, eine Radiochemotherapie mit Cisplatin, mit einer Radioimmuntherapie mit Cetuximab verglichen. Die Ergebnisse zeigten einen Überlebensvorteil für die Patienten mit cisplatinhaltiger Radiochemotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionär rezidivfreiem Überleben (56).

In der 2013 publizierte TREMPLIN-Studie von Lefebvre et al. erhielten Patienten mit Larynx- oder Hypopharynxkarzinom im Anschluss an eine ICT nach TPF-Schema entweder eine kombinierte Radioimmuntherapie mit Cetuximab (400 mg/m² als Initialdosis und im Anschluss 250 mg/m² wöchentlich für sechs Wochen) oder alternativ eine kombinierte Radiochemotherapie mit drei Zyklen Cisplatin 100 mg/m². In der Radioimmuntherapie-Kohorte konnte ein höherer Anteil der Patienten die Therapie nach Plan abschließen. In der Radiochemotherapiegruppe gab es hingegen einen höheren Anteil an nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen. Die Langzeitergebnisse offenbarten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und der Larynxerhaltungsrate. Jedoch stellte sich eine Reduktion des lokoregionären Versagens für die Patientengruppe mit Radiochemotherapie dar (13,3 % vs. 21,4 %) (8).

Neuere Studien wie die CheckMate 141-Studie und die KEYNOTE-012-Studie evaluierten die Therapieoptionen der sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren (9) (57). Dazu zählen die monoklonalen Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor (*programmed cell death protein 1 receptor*) Nivolumab und Pembrolizumab, die die Bindung von dessen Liganden PD-L1 (*programmed cell death 1 ligand 1*) an den Rezeptor verhindern. Wenn Tumorzellen den Liganden PD-L1 exprimieren, führt die Interaktion vom Liganden mit dem PD-1-Rezeptor, der sich auf T-Lymphozyten befindet, dazu, dass die Tumorzelle nicht vom Immunsystem erkannt und vernichtet wird. Durch die Blockade des Rezeptors wird so die Fähigkeit des Immunsystems die Tumorzellen zu eliminieren gesteigert (44).

Die Studien an Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom zeigten sowohl für Nivolumab in der Checkmate 141-Studie als auch für Pembrolizumab in der KEYNOTE-012-Studie eine akzeptable Verträglichkeit (9) (57).

In der Checkmate 141-Studie Studie von Ferris et al. erhielten Patienten mit platinrefraktärem, rezidiviertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor (*programmed cell death protein 1 inhibitor*) Nivolumab. In der Vergleichsgruppe wurde eine Single-Agent-Chemotherapie mit Methotrexat oder Docetaxel oder eine Immuntherapie mit Cetuximab durchgeführt. Ferris et al. zeigten ein besseres Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens für die Patienten, die eine Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab erhielten (9). 2016 erfolgte die Zulassung von Nivolumab und Pembrolizumab durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde als Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom mit Progress nach erfolgter platinbasierter Chemotherapie (58).

Die dreiarmlige Phase III-Studie KEYNOTE-048 von Burtneß et al., welche 2019 publiziert wurde, untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Kopf-Hals-Karzinom. Patienten wurden randomisiert drei Therapiearmen zugeordnet: einer Monotherapie mit Pembrolizumab, einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit 5-FU und einem Platinderivat, oder einer Therapie

mit Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie mit 5-FU und einem Platinderivat. Es stellte sich ein Überlebensvorteil für die Patientenkohorte mit Pembrolizumab plus Chemotherapie im Vergleich mit der Kohorte, die Cetuximab plus Chemotherapie erhielt, dar. Dies galt sowohl für die Subgruppe von Patienten, auf dessen Tumorzellen PD-L1 exprimiert wurde, als auch für das gesamte Patientenkollektiv. In der Patientengruppe mit Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben nach Monotherapie mit Pembrolizumab als für die Kohorte mit Cetuximab und Chemotherapie in der Patientengruppe mit Expression von PD-L1. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs stellte sich kein schlechteres Ergebnis im Gesamtüberleben nach Pembrolizumab-Monotherapie dar (59).

2019 erfolgte mit Pembrolizumab die erstmalige Zulassung eines Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Erstlinientherapie bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen, entweder in Kombination mit einer Chemotherapie, oder als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1-positiven Karzinomen (58).

2.6 Prognose

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom verbesserte sich in den letzten Jahrzehnten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 65,9 % bei Diagnosestellung zwischen 2002 und 2006, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Diagnosestellung zwischen 1992 und 1996 nur 54,7 % betrug (60). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten unterscheiden sich je nach UICC-Stadium bei Erstdiagnose. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen bei Diagnose im Stadium I bei 89 % und für Männer bei 77 %. Bei Diagnose im Stadium IV liegt sie nur noch bei 46 % für Frauen und bei 36 % für Männer. Generell erfolgt die Diagnosestellung meist erst in fortgeschrittenen Stadien. Bei Frauen wird die Diagnose tendenziell früher gestellt. Jedoch sind bereits 47 % der weiblichen Patienten bei Erstdiagnose in UICC-Stadium IV und bei Männern sind es laut Angaben des Robert-Koch-Instituts sogar 60 % (1).

Die günstigste Prognose haben Patienten mit Lippenkarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 95 %. Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinom haben die ungünstigste Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von lediglich 34 % bis 42 % (60).

Das Rauchverhalten stellt einen negativen prognostischen Faktor dar. Für Patienten ohne Raucheranamnese zeigen sich bessere Langzeitergebnisse als für Patienten mit Raucheranamnese, wobei sich die Prognose jeweils mit steigender Anzahl an Pack Years verschlechtert. Für Patienten mit einem persistierenden Nikotinabusus während der Therapie zeigt sich eine schlechtere Prognose. Weitere negative prognostische Faktoren sind ein höheres Alter bei Diagnosestellung, ein fortgeschrittenes Tumorstadium, Komorbiditäten, ein niedriger BMI und ein lediger Familienstand (61).

Das Risiko für einen schlechteren Krankheitsverlauf mit regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen steigt abhängig von der initialen Tumorgöße und der initialen Lymphknotenbeteiligung (27). Das Mortalitätsrisiko bleibt selbst 15 Jahre nach Erstdiagnose erhöht im Vergleich zu gleichgeschlechtlichen Menschen derselben Altersklasse. Ursächlich ist auch der Lebensstil der Patienten, der häufig von Nikotin- und Alkoholabusus geprägt ist und das Risiko für Komorbiditäten erhöht. Diese Komorbiditäten in Form von pulmonalen und kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund des Nikotinabusus und Lebererkrankungen aufgrund des Alkoholabusus sind ein wesentlicher Faktor für die höhere Mortalität von Langzeitüberlebenden mit Kopf-Hals-Karzinomen. Außerdem besteht für die Patienten das Risiko von Tumorrezidiven, welche vor allem in den ersten drei Jahren auftreten. Zudem besteht ein höheres Risiko ein Zweitkarzinom zu entwickeln. Zweitkarzinome werden größtenteils in den ersten zwei bis vier Jahren nach Diagnosestellung festgestellt. Am häufigsten finden sich Zweitkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts, vor allem von Lunge, Ösophagus, Mundhöhle und Oropharynx (62).

Einen wichtigen Prognosefaktor für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom stellt die Assoziation der Karzinome mit einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus dar. HPV-assoziierte Karzinome gelten hierbei als prognostisch günstiger als HPV-negative Karzinome. Es zeigten sich bessere Ergebnisse hinsichtlich Therapieansprechen, Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben. Bei einer insgesamt steigenden Inzidenz von HPV-assoziierten Karzinomen kann dies in der Zukunft zu einer Verbesserung der Prognose für Kopf-Hals-Karzinome insgesamt führen (18). Aufgrund der steigenden Inzidenz von HPV-Infektionen kommt der HPV-Impfung zur Prävention nicht nur der Zervixkarzinome oder anderer anogenitaler Karzinome, sondern auch der Kopf-Hals-Karzinome eine große Bedeutung zu (21).

Ang et al. untersuchten 2010 prognostische Faktoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, die entweder ein niedriges, ein mittleres oder ein hohes Risiko hatten aufgrund der Erkrankung zu versterben. Die Basis der Einteilung bildeten vier Faktoren: der HPV-Status, die Nikotinanamnese, das Tumorstadium und der regionäre Lymphknotenstatus (63).

3 Material und Methoden

3.1 Studiencharakteristika

In dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Längsschnittstudie an insgesamt 112 Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, die in der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz eine ICT erhielten. Die Patientendaten werden von Erstdiagnosestellung zwischen 2008 und 2014 bis hin zum 29.02.2020, dem Ende des Beobachtungszeitraumes, analysiert.

3.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Es wurden insgesamt 112 Patienten mit einem histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen.

Die Lokalisationen der Karzinome waren die Mundhöhle, der Oropharynx, der Hypopharynx und der Larynx. Bei sogenannten Mehretagenkarzinomen erstreckte sich der Tumor über mehrere dieser Lokalisationen.

Patienten mit einem Karzinom des Nasopharynx wurden ausgeschlossen.

Alle Patienten erhielten im Zeitraum von Juni 2008 bis März 2014 eine ICT nach TPF-Schema. Eine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war zudem, dass diese ICT die primäre Therapie der Kopf-Hals-Karzinome darstellte. Somit wurden Patienten mit bereits stattgefundener Therapie der Tumorerkrankung in der Vorgeschichte und Patienten mit einem Tumorrezidiv ausgeschlossen. Eine maligne Erkrankung an anderer Lokalisation in der Vorgeschichte galt nicht als Ausschlusskriterium. Der Einschluss in die Studie erfolgte unabhängig von Tumorstadium und Metastasierungsstatus.

Ein Einschlusskriterium war außerdem das Alter der Patienten über 18 Jahre.

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Tumorrezidive
- Bereits zuvor stattgehabte Therapien der Kopf-Hals-Karzinome
- Tumorlokalisierung Nasopharynx

3.3 Klassifikationssysteme

3.3.1 TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung

Anhand der TNM-Klassifikation, die von der *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* und des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* herausgegeben wird, lassen sich maligne Tumoren anhand ihrer lokalen Ausbreitung (T für Tumor), dem lokalen Lymphknotenbefall (N für Nodus) und der Fernmetastasierung (M für Metastasen) einteilen. Die Kombination der

TNM-Stadien ergibt das UICC-Stadium. Die Größe des Primärtumors wird von T0 bis T4 eingeteilt, die lokale Lymphknotenbeteiligung von N0 bis N3 und die Fernmetastasierung mit M0 (keine Fernmetastasen) bzw. M1 (Fernmetastasen). Für einen unbekanntem Status wird „T/N/M X“ vergeben.

Für jede Lokalisation gibt es eine klinische (cTNM) prätherapeutische Angabe und eine pathologische (pTNM) Angabe, in die der histopathologische Befund einfließt.

Die Patientenkohorte wurde anhand der 6. Auflage der UICC-Klassifikation eingeteilt bzw. ab 2010 anhand der 7. Auflage der UICC-Klassifikation (64). 2017 erschien die 8. Edition, in der es Veränderungen bei der Einteilung von Kopf-Hals-Karzinomen gab (65). Die Oropharynxkarzinome werden hier unterteilt in Karzinome, die mit dem Humanen Papillomavirus assoziiert sind und solche, die nicht HPV-assoziiert sind. Als Marker für den Nachweis des Humanen Papillomavirus dient der Tumormarker p16, welcher bei immunhistochemischem Nachweis mit der HPV-Infektion korreliert (66).

Es folgt eine Übersicht der 7. Auflage der UICC-Klassifikation der Kopf-Hals-Karzinome abhängig von den TNM-Stadien, da die neueste Auflage erst nach dem Diagnose- und Therapiezeitraum der Patienten der vorliegenden Studie erschien (67).

UICC-Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	
IVA	T1-T3	N2	M0
	T4a	N0-N2	
IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1: UICC-Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren (Ausnahme Nasopharynx) (67)

Eine detaillierte Stadieneinteilung des lokalen Lymphknotenbefalls, entsprechend der Kategorie N, ist in folgender Tabelle dargestellt. Die Einteilung der regionären Lymphknotenmetastasen in ipsilateral bzw. kontralateral gibt immer die Beziehung zum Primärtumor an. Hier werden exemplarisch die N-Stadien für Oro- und Hypopharynxkarzinome dargestellt.

N-Stadium	Definition
Nx	Nicht bekannt
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	LK-Metastase in einem ipsilateralen LK mit Durchmesser <3 cm
N2a	LK-Metastase in einem ipsilateralen LK mit Durchmesser 3-6 cm
N2b	LK-Metastase in mehreren ipsilateralen LK
N2c	LK-Metastasen in kontralateralen oder bilateralen LK mit Durchmesser < 6 cm
N3	LK-Metastase mit Durchmesser \geq 6 cm

Tabelle 2: N-Klassifikation bei Oro- bzw. Hypopharynxkarzinomen, „LK“ = Lymphknoten (67)

3.3.2 Differenzierungsgrad (Grading)

Dem Primärtumor kann histopathologisch ein Differenzierungsgrad (Grading) zugeordnet werden. Dabei bezeichnet ein Differenzierungsgrad von G1 (G für Grading) gut differenzierte, G2 mäßig differenzierte, G3 schlecht differenzierte und G4 undifferenzierte Tumoren (68).

3.3.3 Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)

Das Ansprechen von soliden Tumoren auf eine Therapie wird anhand der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)* evaluiert. In der vorliegenden Arbeit wurden die *RECIST* Version 1.1 genutzt, die 2009 veröffentlicht wurden (69) und die *RECIST* Version 1.0 ablöste (70).

Das Therapieansprechen der Tumore ergibt sich aus dem Ansprechen von sogenannten Zielläsionen (Target-Läsionen) und sogenannten Non-Target-Läsionen sowie einem Auftreten von neuen Tumoren.

Als Target-Läsionen gelten maximal zwei Tumore pro Organ, und maximal fünf Tumore insgesamt. Es sollen jeweils die Läsionen mit dem längsten Durchmesser ausgesucht werden, die gut reproduzierbar für die Vermessung sind. Auch Lymphknotenmetastasen können als Target-Läsion dienen. Alle restlichen Läsionen sind Non-Target-Läsionen. Die *RECIST* Version 1.1 für das Ansprechen der Zielläsionen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Beurteilung und Vermessung der Läsionen erfolgt meist computertomographisch (70) (69).

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme zum dritten Zyklus der ICT ein Restaging durchgeführt. Dazu gehörten eine Computertomographie der Halsweichteile und des Thorax und eine sonographische Untersuchung der zervikalen Lymphknoten, um metastasensuspikte Lymphknoten zu identifizieren. Zusätzlich wurden eine inspektorische und endoskopische Untersuchung der Mundhöhle und des Pharynx und eine Laryngoskopie

durchgeführt. Bei fehlendem Ansprechen wurde eine Umstellung auf eine andere Therapie erwogen, beispielsweise in Form einer operativen Resektion (Salvage Surgery).

Ansprechen	Kriterien für Zielläsionen (Target-Läsionen)
Vollremission	Verschwinden aller Zielläsionen. Alle pathologischen Lymphknoten (sowohl Target als auch Non-Target) müssen eine Reduktion der kurzen Achse auf < 10 mm haben.
Teilremission	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 30 % verglichen mit dem Basiswert gesunken.
Stabile Erkrankung (Stable Disease)	Weder ein suffizienter Rückgang für eine Teilremission noch eine suffiziente Vergrößerung für eine Progression.
Progression	Mindestens 20%ige Steigerung der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur niedrigsten erreichten Summe und zusätzlich mindestens Steigerung der Summe um 5 mm. Alternativ Auftreten von neuen Läsionen.

Tabelle 3: Kriterien für Zielläsionen zur Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; Version 1.1) (69)

3.3.4 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Die Einteilung der Toxizitäten wurde anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* Version 5.0 durchgeführt. Die Kriterien beinhalten eine separate Schweregradeinteilung für jede Art der Toxizität, die sich an der allgemeinen Einteilung der Schweregrade orientieren. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt.

Akute Nebenwirkungen sind ab Therapiebeginn bis zum 90. Tag nach der Behandlung definiert, späte Nebenwirkungen ab dem 91. Tag nach der Therapie (71).

Eine detaillierte Darstellung der Schweregradeinteilungen für die in der Dissertation untersuchten Toxizitäten (Leukopenie, Anämie, Erhöhung des Kreatininwerts, Erhöhung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) oder der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)) finden sich im Anhang.

Schweregrad	Definition
1	Mild; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht indiziert
2	Moderat; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert; eingeschränkte altersgemäße Aktivitäten des täglichen Lebens
3	Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht sofort lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung indiziert; Selbstversorgung eingeschränkt
4	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringliche Intervention indiziert
5	Tod verbunden mit Toxizität

Tabelle 4: Einteilung der Toxizitäten anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (71)

3.4 Datenerhebung

Zunächst erfolgte die retrospektive Auswertung der digitalen Patientenakten im klinikinternen digitalen Informationssystem.

Zu jedem Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht,
- Geburtsdatum, ggf. Todesdatum,
- Zeitpunkt der letzten Information,
- Karzinome in der Vorgeschichte,
- Datum der Erstdiagnosestellung, histologischer Befund, Grading,
- Tumorlokalisierung,
- Tumorstadium, Lymphknotenbefall, Metastasierungsstatus.

Informationen zum Verlauf der ICT waren:

- Anzahl der Zyklen, Zyklusausfälle,
- Beginn der Zyklen,
- Chemotherapeutika mit Dosierungen,
- Änderungen der Medikation, andere Abweichungen vom Chemotherapieprotokoll,
- Therapieansprechen (anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1),
- Akute Toxizitäten.

Bezüglich des weiteren Behandlungsverlaufs wurden Daten zu Anschlusstherapien nach der ICT erhoben:

- Art der Anschlusstherapie,
- Bestrahlungsdosis in Gray,
- Ggf. Dosierungen von systemischen Therapien simultan zur Radiotherapie,
- Neck Dissection, Anzahl der entnommenen Lymphknoten und Histologie, Zeitpunkt der Neck Dissection (vor ICT, vor/ nach Anschlusstherapie),

-
- Therapieansprechen nach Abschluss der gesamten Therapie,
 - Akute Toxizitäten.

Zur Tumornachsorge waren folgende Daten von Interesse:

- Lokale Rezidivierung,
- Metastasierung in lokale Lymphknoten,
- Fernmetastasierung,
- Progress,
- Zweittumoren,
- Tod.

Alle patientenbezogenen Daten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisiert.

Zur Ergänzung der Follow up-Daten der Patienten wurde ein Antrag beim *Krebsregister Rheinland-Pfalz* gestellt. Ziel war es Daten zu Todesfällen der Patienten, die lost to follow up waren, zu erhalten. Dazu wurden die Daten der Patienten über einen verschlüsselten Server an das *Krebsregister Rheinland-Pfalz* übermittelt. Es wurde ein Abgleich der laut der letzten Information lebendigen Studienpatienten mit dem Datenbestand des *Krebsregisters Rheinland-Pfalz* durchgeführt. Unter den Krebsregistern der Bundesländer findet ein Datenaustausch statt, sodass auch Ereignisse erfasst wurden, die sich außerhalb von Rheinland-Pfalz ereigneten. In 14 Fällen konnte ein Todesfall sowie das Datum des Versterbens verzeichnet werden. Informationen zu Krankheitsrezidiven konnten über das *Krebsregister Rheinland-Pfalz* nicht eruiert werden.

Für die Datenverwaltung und zur Erstellung von Tabellen, Abbildungen und Grafiken wurde das Programm *Microsoft® Excel* (Version 16.54 für *Mac OS*) verwendet. Zur Verfassung der Textdateien wurde das Programm *Microsoft® Word* (Version 16.43 für *Mac OS*) verwendet.

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbank *PubMed®* des *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine* und mithilfe der Suchmaschine *Google Scholar®*.

Für die Verwaltung der Literatur und die Anlage eines Literaturverzeichnisses wurde das Programm *Zotero®* (Version 5.0.96.3 für *Mac OS*) genutzt.

3.5 Therapieschema und supportive Medikation

Das Therapieschema der ICT beinhaltete die drei Zytostatika Cisplatin, 5-Fluoruracil und Docetaxel. Es waren drei Zyklen nach dem folgenden Schema vorgesehen: die Patienten erhielten an Tag 1 jedes Zyklus eine Infusion von 75 mg Docetaxel pro Quadratmeter Körperoberfläche über eine Stunde, im Anschluss eine Infusion von 100 mg Cisplatin pro Quadratmeter Körperoberfläche wiederum über eine Stunde. Danach wurde eine

Infusionspumpe angeschlossen, über die für eine Dauer von fünf Tagen kontinuierlich 5-Fluoruracil infundiert wurde. Insgesamt erhielten die Patienten 750 mg 5-Fluoruracil pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag.

Zur supportiven Medikation wurden Dexamethason, Granisetron, Dimetinden, Ranitidin und Aprepitant verabreicht, zudem erhielten die Patienten eine intravenöse Volumensubstitution mit Natriumchloridlösung und 5%-iger Glucoselösung.

Filgrastim als G-CSF wurde zur Prophylaxe und Therapie von Neutropenien eingesetzt.

Zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis wurden Mundspüllösungen mit Dexpanthenol und Chlorhexidin angewandt. Amphotericin B-Suspension wurde bei Mundsoor genutzt.

In Tabelle 5 ist das Therapieschema der ICT dargestellt, inklusive supportiver Medikation.

Medikament	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
Dexamethason 8 mg i.v.	x	x	x	x	x	x
Granisetron 3 mg i.v. als KI	x	x	x	x	x	x
Dimetinden 1 Ampulle i.v.	x					
Ranitidin 1 Ampulle i.v.	x					
Docetaxel 75 mg/m ² i.v. in 500 ml NaCl (über 1h)	x					
Aprepitant 125 mg p.o.	x	x (80 mg)	x (80 mg)			
NaCl 0,9 % 1500 ml (über 2h)	x					
Cisplatin 75 mg/m ² i.v. in 500 ml NaCl (über 1h)	x					
5-FU 750 mg/m ² i.v. über 24-h- Infusionspumpe in 500 ml NaCl	x	x	x	x	x	
Sterofundin 1000 ml i.v.	x	x	x	x	x	
Glucose 5 % 500 ml i.v.	x	x	x	x	x	
Sterofundin 2000 ml i.v.						x
Filgrastim 30 Mio. IE						x

Tabelle 5: Therapieschema ICT und supportive Medikamente, „x“ = Medikament wurde an diesem Tag verabreicht; „KI“ = Kurzinfusion

Im Anschluss an die ICT erhielten die Patienten unterschiedliche weitere Therapien. Diese beinhalteten in nahezu allen Fällen eine Radiotherapie.

Die geplante Bestrahlungsdosis lag bei 70 Gy. Die Radiotherapie wurde über sieben Wochen durchgeführt, wobei an fünf Tagen pro Woche mit jeweils zwei Gy bestrahlt wurde. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte eine Kombination einer Radiotherapie mit einer systemischen

Therapie. Hier erhielten die Patienten entweder eine Chemotherapie mit Cisplatin oder eine Immuntherapie mit Cetuximab begleitend zur Radiotherapie.

Für die simultane Chemotherapie waren zwei Zyklen mit Cisplatin 20 mg/m^2 für jeweils drei Tage vorgesehen. Der erste Zyklus fand in der ersten Bestrahlungswoche statt, der zweite Zyklus in der fünften Bestrahlungswoche. Insgesamt lag die Zieldosis von Cisplatin in der Radiochemotherapie bei 120 mg/m^2 .

Für die begleitende Immuntherapie erhielten die Patienten wöchentliche Therapien mit Cetuximab. Hier wurde zunächst in der ersten Woche der Radiotherapie eine Loading Dose von 400 mg/m^2 Cetuximab verabreicht. In den folgenden Wochen erfolgte die Gabe von 250 mg/m^2 pro Woche. Bei einer geplanten Bestrahlungsdauer von sieben Wochen entsprach dies also einer kumulierten Gabe von 1900 mg/m^2 Cetuximab.

3.6 Tumornachsorgeprogramm

Alle Patienten konnten zur Früherkennung von Rezidiven an einem Tumornachsorgeprogramm an der Poliklinik der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde teilnehmen. Die erste reguläre Nachsorge war drei Monate nach Beendigung der Radiotherapie geplant. In den ersten Jahren fanden die Nachsorgetermine im Abstand von jeweils drei Monaten, dann von sechs Monaten und von einem Jahr statt. Das reguläre Programm dauerte fünf Jahre, wobei Patienten auch nach Ablauf der fünf Jahre zu einer jährlichen Kontrolle erscheinen konnten.

3.7 Statistik

Die aus dem klinikinternen digitalen Informationssystem gewonnenen Daten wurden, nach Pseudonymisierung, in das Programm *Microsoft Excel*® (Version 16.54 für *Mac OS*) eingepflegt.

Die statistische Analyse der pseudonymisierten Daten erfolgte mithilfe der Statistiksoftware *Jamovi*® (Version 1.6.12.0 für *Mac OS*) und mithilfe der Software *IBM SPSS Statistics*® (Version 26 für *Windows*).

Eine Beratung hinsichtlich der durchzuführenden statistischen Tests und deren Auswertung sowie Hilfestellung bei der Erstellung der statistischen Abbildungen erfolgte durch die Mitarbeiter des *Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (IMBEI)*.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Gesamtüberleben festgesetzt. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, das metastasenfremes Überleben, das lokoregionär rezidivfreie Überleben, das Ansprechen auf die ICT und die Toxizität der Chemotherapie.

Als Ausgangszeitpunkt für die Berechnungen der Überlebenszeiten wurde jeweils das Datum der histologischen Sicherung der Diagnose des Kopf-Hals-Karzinoms verwendet. Als Ende des Beobachtungszeitraums wurde der Stichtag 29.02.2020 festgelegt.

Die Überlebenszeiten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es erfolgten Berechnungen zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, metastasenfrem Überleben und lokoregionär rezidivfreien Überleben.

Die grafische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte in Form von Überlebenskurven, den sogenannten Kaplan-Meier-Kurven. Hier wurde auf der x-Achse die Zeit in Monaten seit Diagnosestellung angegeben und auf der y-Achse die Überlebensrate.

Unterhalb jeder Überlebenskurve wurde die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu diesem Zeitpunkt jeweils unter Risiko, also noch am Leben, waren.

Zunächst erfolgte eine Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Gesamtpopulation und im weiteren Verlauf Subgruppenanalysen.

Die Daten, auf denen die Berechnung der Überlebensraten basierten, wurden zudem in Form von Überlebenstabellen dargestellt. Die Überlebenstabellen für die Überlebenszeitanalysen für die Gesamtpopulation sind im Anhang zu finden, mit jeweils separater Darstellung der Überlebenstabelle zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben, zum metastasenfrem Überleben und zum lokoregionär rezidivfreien Überleben.

Für das Gesamtüberleben wurden das Todesdatum (unabhängig von der Todesursache) oder der zuletzt dokumentierte Zeitpunkt, zu dem die Patienten lebendig waren, als Endpunkt gewählt. Patienten, bei denen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Ereignis eintrat, wurden zensiert. In den Überlebenskurven wurden diese zensierten Fälle als vertikale Striche dargestellt.

Der Endpunkt für das progressionsfreie Überleben war entweder der Zeitpunkt des Eintretens eines lokalen Rezidivs, von regionären Lymphknotenmetastasen, von Fernmetastasen, eines Progresses oder alternativ das Sterbedatum bzw. der letzte erfasste Zeitpunkt, zu dem keines dieser Ereignisse eingetreten war (zensierte Fälle).

Für das metastasenfrem Überleben war das Auftreten von Fernmetastasen oder das Todesdatum der Endpunkt, bzw. wiederum der Zeitpunkt des letzten Lebenszeichens, ohne dass Fernmetastasen diagnostiziert waren (zensierte Fälle).

Der Endpunkt für das lokoregionär rezidivfreie Überleben war der Zeitpunkt des Eintretens eines Lokalrezidivs oder eines regionären Lymphknotenrezidivs, dem Todeszeitpunkt oder der Tag des letzten Lebenszeichens ohne voriges Eintreten eines Ereignisses (zensierte Fälle).

Die mediane Überlebenszeit gibt den Zeitpunkt an, zu dem bei der Hälfte der Patienten ein Ereignis eingetreten ist.

In den Überlebenszeitanalysen in Form von Subgruppenanalysen wurden die Überlebenskurven von verschiedenen Subgruppen miteinander verglichen. Mithilfe des Log-

rank-Tests wurde das Mortalitätsrisiko zwischen verschiedenen Gruppen auf einen statistisch signifikanten Unterschied geprüft, wobei das Signifikanzniveau auf lokal $p < 0,05$ festgelegt wurde. Ein Ergebnis von $p < 0,05$ im Log-rank-Test zeigte an, dass es in den Überlebensraten einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen gab.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt erhielten im Zeitraum von 2008 bis 2014 112 Patienten mit erstdiagnostiziertem und nicht vortherapiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine ICT nach TPF-Schema an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik der Mainzer Universitätsmedizin.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 59,0 Jahren. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 41 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt.

Von den 112 Patienten waren 35 weiblich und 77 männlich, entsprechend einem Anteil der weiblichen Personen von 31,2 % und der männlichen von 68,8 %.

Die Alterspyramide in Abbildung 1 stellt die Geschlechter- und Altersverteilung bei Erstdiagnose dar.

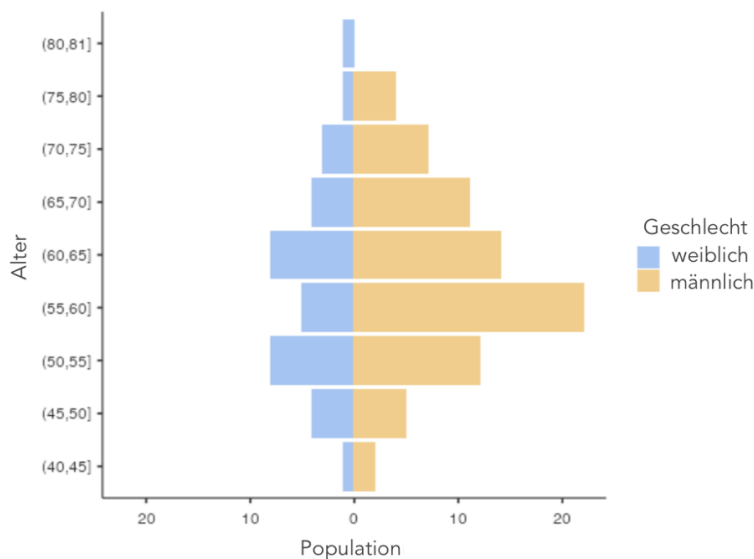


Abbildung 1: Darstellung der Geschlechter- und Altersverteilung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie in Form einer Alterspyramide

4.2 Tumorcharakteristika

4.2.1 Tumorklassifikation

Bei Erstdiagnose des Karzinoms wurde der Tumor klinisch anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt. Eine Übersicht über die Verteilung der Tumormerkmale bei Erstdiagnose bietet Tabelle 6. Zur detaillierten Darstellung der TNM- und UICC-Stadien siehe Abschnitt 3.3.1 *TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung* im Abschnitt Material und Methoden.

Die meisten Patienten präsentierten bei Diagnosestellung einen lokal fortgeschrittenen Primärtumor, mit 27,7 % Patienten im Stadium T3, 44,6 % der Patienten im Stadium T4a und 2,7 % der Patienten im Stadium T4b.

Bei 80,4 % der Patienten lag klinisch eine Lymphknotenbeteiligung vor, am häufigsten einem Status N2b oder N2c entsprechend (jeweils 31-32 %).

Eine Fernmetastasierung hatten bei Primärdiagnose lediglich 3,6 % der Patienten.

Bei Betrachtung der UICC-Stadien wird deutlich, dass die Erstdiagnose bei der Mehrzahl der Patienten in fortgeschrittenen Stadien erfolgte. In den frühen Stadien I und II befanden sich nur 8,0 % der Patienten, dagegen in den Stadien III und IV 92,0 % der Patienten.

Der Großteil der Karzinome mit 76,8 % war mittelgradig differenziert, entsprechend einem Status G2.

	Stadium	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
T	1	1	0.9 %
	2	27	24.1 %
	3	31	27.7 %
	4a	50	44.6 %
	4b	3	2.7 %
	N	0	22
1		8	7.1 %
2a		9	8.0 %
2b		35	31.3 %
2c		36	32.1 %
3		2	1.8 %
M	0	108	96.4 %
	1	4	3.6 %
UICC-Stadium	I	1	0.9 %
	II	8	7.1 %
	III	6	5.4 %
	IVA	88	78.6 %
	IVB	5	4.5 %
	IVC	4	3.6 %
Grading	unbekannt	4	3.6 %
	G1	4	3.6 %
	G2	86	76.8 %
	G3	18	16.1 %

Tabelle 6: Tumorcharakteristika (T-, N-, M-Status, UICC-Stadium, Grading) der Probanden bei Erstdiagnose, dargestellt in absoluter in relativer Häufigkeit

4.2.2 Tumorlokalisation

Alle Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs, wobei der Primärtumor der Patienten in der Mundhöhle, dem Oropharynx, dem Hypopharynx oder dem Larynx lokalisiert war (Patienten mit Nasopharynxkarzinom wurden ausgeschlossen). Ausgedehnte Tumoren über mehrere dieser Bereiche werden hier als Mehretagenkarzinome bezeichnet. Die Verteilung der Primärtumorlokalisationen ist in Abbildung 2 dargestellt. Die häufigste Tumorlokalisation mit 49,1 % (55 Patienten) bildete der Oropharynx.

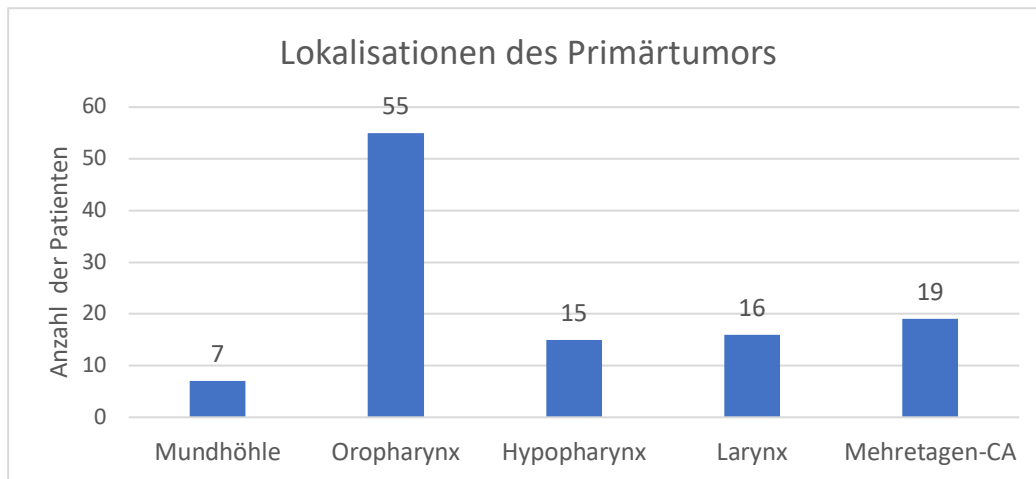


Abbildung 2: Häufigkeiten der Lokalisationen des Primärtumors

4.3 Induktionschemotherapie

4.3.1 Durchführbarkeit der ICT – Vorzeitige Therapieabbrüche

Laut Therapieschema sollten bei jedem Patienten drei Zyklen der ICT nach TPF-Schema erfolgen. In Abbildung 3 ist dargestellt, wie viele Patienten jeweils welche Zyklenanzahl der ICT erhielten. Die geplante Zykluszahl erreichten 94 Patienten (83,9 %). Bei einem Patienten wurde aufgrund des guten Ansprechens an die drei Zyklen der ICT ein weiterer Zyklus angehängt. Bei sechs (5,4 %) bzw. elf Patienten (9,8 %) erfolgten nur ein bzw. zwei Zyklen der ICT.

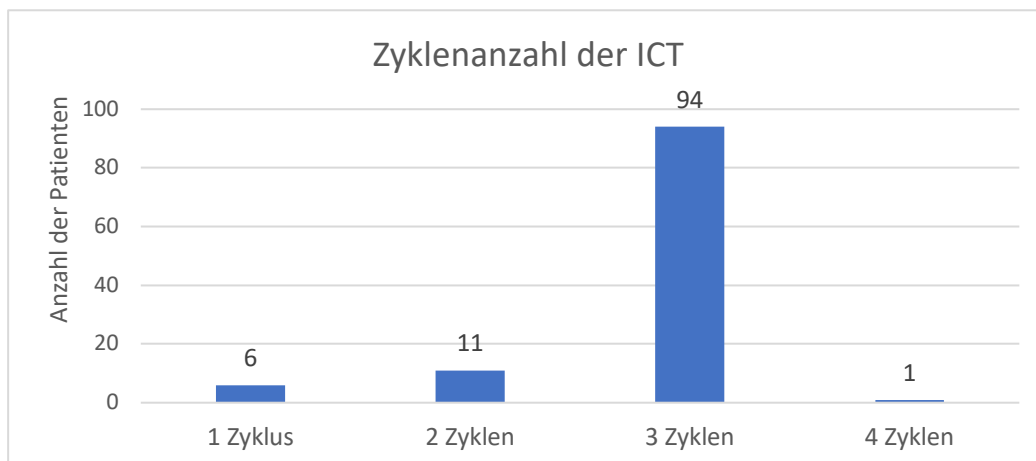


Abbildung 3: Zyklenanzahl der ICT

Bei 17 Patienten (15,2 %) wurde die ICT vorzeitig abgebrochen. In Abbildung 4 sind die Gründe für ein vorzeitiges Abbrechen der ICT dargestellt. Der häufigste Grund war davon bei neun Patienten (52,9 %) die Toxizität der Chemotherapie.

Ein Patient verstarb nach zwei Zyklen vor Beendigung der ICT. Als Todesursache wurde ein akutes Koronarsyndrom mit kardiogenem Schock dokumentiert.

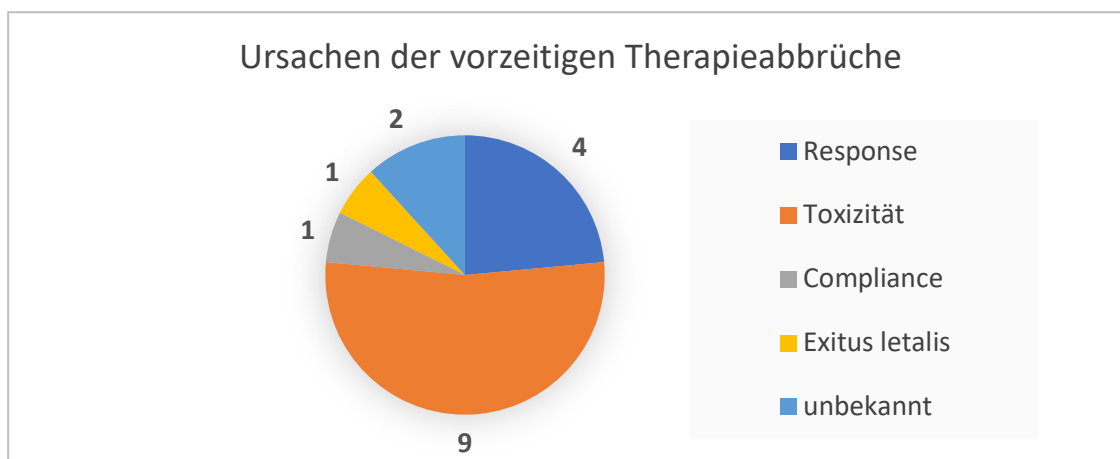


Abbildung 4: Ursachen für vorzeitige Therapieabbrüche der ICT (insgesamt bei 17 Patienten)

4.3.2 Änderungen des Therapieschemas der ICT

Bei 21 Patienten (18,75 %) waren während der ICT Dosisreduktionen einzelner oder mehrerer Zytostatika nötig. Die notwendigen Änderungen am Therapieschema sind in Abbildung 5 dargestellt. Die Dosisreduktionen fanden entweder aufgrund von erhöhter Toxizität in vorherigen Zyklen oder aufgrund einer eingeschränkten Organfunktion, vor allem der Nierenfunktion, vor Gabe der Therapie statt.

Cisplatin wurde mit Abstand am häufigsten (bei zwölf Patienten) dosisreduziert oder ausgespart. Bei neun dieser Patienten wurde Cisplatin durch Carboplatin ersetzt, ein anderes Platinderivat, welches sich durch eine geringere Nephrotoxizität auszeichnet.

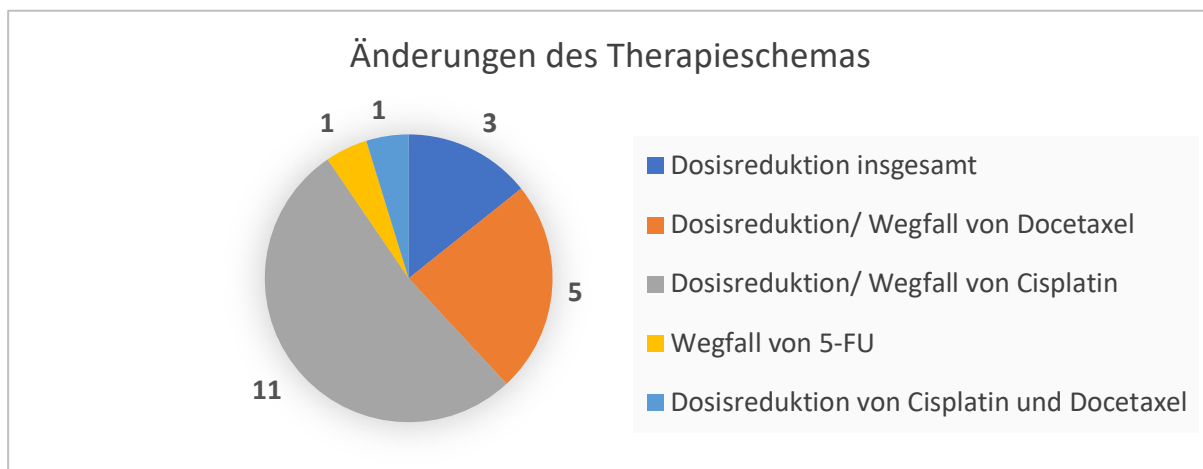


Abbildung 5: Änderungen des Therapieschemas der ICT (insgesamt bei 21 Patienten)

4.3.3 Therapieverzögerungen während der ICT

Im Rahmen der ICT waren drei Zyklen jeweils im Abstand von vier Wochen vorgesehen. Auf den ersten Tag des ersten Zyklus sollte an Tag 28 der zweite Zyklus folgen und an Tag 55 der dritte Zyklus.

Ein Boxplot stellt in Abbildung 6 die Dauer zwischen Beginn von erstem und zweitem bzw. drittem Zyklus grafisch dar.

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag der Median der Zeitdauer bis zum Beginn des zweiten Zyklus bei 29 Tagen, die minimale Dauer lag bei 23 Tagen und die maximale Dauer bei 153 Tagen. Der Patient, den dies betrifft, lehnte zwischenzeitlich eine Fortführung der Therapie ab.

Der Median der Zeitdauer bis zum dritten Zyklus lag bei 59 Tagen. Hier lag die minimale Dauer bei 49 Tagen und die maximale Dauer bei 130 Tagen.

Bei 14 Patienten (12,5 %) fand sich ein um mehr als sieben Tage verzögerter Beginn eines Zyklus.

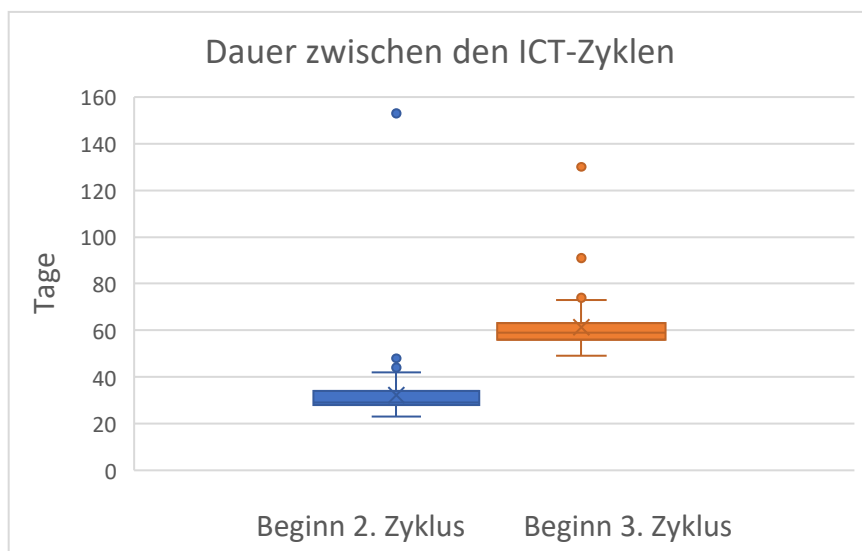


Abbildung 6: Tage zwischen Beginn des ersten und des zweiten bzw. dritten Zyklus der ICT

4.3.4 Toxizitäten während der ICT

Die Einteilung der akuten Toxizitäten der ICT erfolgte nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0* des *U.S. Department of Health and Human Service*. Zur genauen Definition der Grade null bis fünf siehe Abschnitt 3.3.4 *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* im Kapitel Material und Methoden.

Es wurde jeweils pro Zyklus notiert, welchem CTCAE-Grad sich der jeweilige Laborparameter zuordnen ließ. Für die Auswertung wurde jeweils der höchste Wert gewählt, den der Patient in einem der Zyklen aufwies.

An hämatologischen Toxizitäten waren vor allem Leukopenie und Anämie von Interesse. Bei den nicht-hämatologischen Toxizitäten wurden vor allem Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen betrachtet, wobei als Laborparameter der Kreatininwert für die Nierenfunktion und die Transaminasen Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) als Marker einer Leberparenchymschädigung betrachtet wurden. Die detaillierten Stadieneinteilungen der CTCAE-Grade der Parameter finden sich im Anhang. In Abbildung 7 ist aufgeführt, wie häufig und in welcher Ausprägung die genannten Nebenwirkungen auftraten.

Als hämatologische Nebenwirkung wurde am häufigsten eine Anämie beobachtet (bei 98,2 % der Patienten), in der Mehrheit der Fälle in Form einer milden Anämie (Grad 1) bei 63 Patienten (56,3 %). Schwere Ausprägungen waren selten (Grad 3 bei 1,8 % der Patienten, kein Fall eines Grad 4).

Leukopenien wurden insgesamt seltener beobachtet (bei 85,7 % der Patienten). In den dokumentierten Fällen waren diese allerdings häufig ausgeprägter, mit schweren Verläufen (Grad 3) bei 33,9 % der Patienten (38 Fälle) und in lebensbedrohlicher Form (Grad 4) bei 20,7 % der Patienten (23 Patienten).

Eine Nierenfunktionseinschränkung wurde bei 41 Patienten (36,6 %) dokumentiert, davon in den meisten Fällen (bei 28 Patienten) in leichter Form (Grad 1).

Eine Laborwerterhöhung der Transaminasen als Zeichen einer Schädigung des Leberparenchyms konnte bei 72 Patienten (64,3 %) in Form einer GPT-Erhöhung und bei 81 Patienten (72,3 %) in Form einer GOT-Erhöhung registriert werden, größtenteils einer erstgradigen Erhöhung entsprechend.

Insgesamt lagen in 24 Fällen (21,4 %) per Definition lebensbedrohliche Toxizitäten (entsprechend Grad 4), unabhängig von der Art der Nebenwirkung, vor.

Seltener Nebenwirkungen der ICT waren Thrombozytopenie, Diarrhö bei Colitis, Nausea, Erbrechen, Mukositis, Fieber, Thrombosen, Abszesse, abdominelle Schmerzen, Ileus, Dyspnoe und Tachykardie.

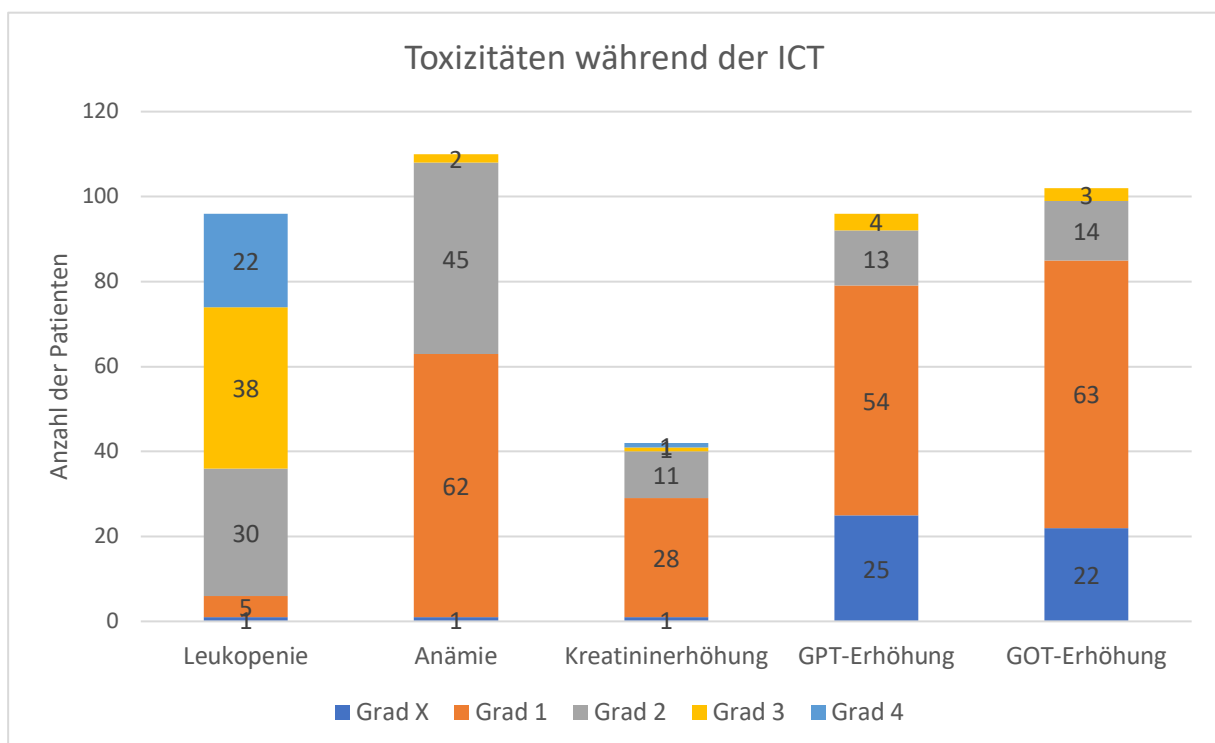


Abbildung 7: Toxizitäten während der ICT (CTCAE-Grade), „Grad X“ = Grad unbekannt

4.3.5 Therapieansprechen auf die ICT

Nach zwei Zyklen der ICT erfolgte ein Restaging, wobei das Therapieansprechen mithilfe der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)* evaluiert wurde, siehe Abschnitt 3.3.3 *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)* im Kapitel Material und Methoden für eine detaillierte Darstellung der Kriterien und für eine Erläuterung der diagnostischen Maßnahmen im Rahmen des Restaging. In Abbildung 8 ist das Ansprechen auf die ICT dargestellt.

Bei der Mehrheit der Patienten (82 Patienten, entsprechend 73,2 %) konnte eine Teilremission des Tumors, der regionären Lymphknotenmetastasen und der eventuell vorhandenen Fernmetastasen auf die ICT beobachtet werden. Eine Vollremission zeigte sich bei neun Patienten (8,0 %). Drei Patienten (2,7 %) befanden sich im Zustand einer Stablen Erkrankung (Stable Disease) und fünf Patienten (4,5 %) hatten einen Tumorprogress.

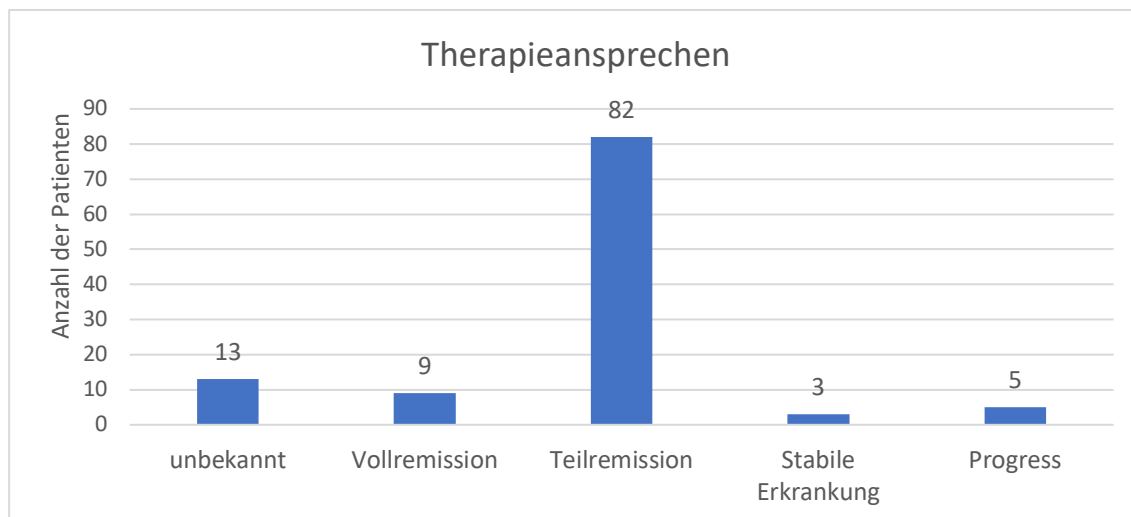


Abbildung 8: Therapieansprechen auf die ICT

4.4 Anschlusstherapie

4.4.1 Art der Anschlusstherapie nach der ICT

Eine Anschlusstherapie nach der ICT erfolgte bei 105 Patienten (93,7 %). Lediglich vier Patienten (3,6 %) erhielten keine Anschlusstherapie; ein Patient davon war während der ICT verstorben und drei weitere Patienten lehnten eine weitere Therapie ab. Abbildung 8 stellt die heterogenen Arten der erfolgten Anschlusstherapien dar.

Der Großteil der Patienten (102 Patienten, 91,1 %) erhielt eine Radiotherapie, mit Abstand am häufigsten in Form einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin (54 Patienten, entsprechend 48,2 %). Bei 20 Patienten (17,9 %) erfolgte eine kombinierte Radioimmuntherapie mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab. Bei neun Patienten (8,0 %) erfolgte zunächst eine Radiochemotherapie mit Cisplatin, die aufgrund von starker Toxizität abgebrochen und stattdessen in Form einer kombinierten Radioimmuntherapie mit Cetuximab weitergeführt wurde. Zehn Patienten (8,9 %) erhielten eine Radiotherapie vor oder nach einer operativen Tumorresektion. Eine alleinige Radiotherapie wurde bei neun Patienten (8,0 %) durchgeführt.

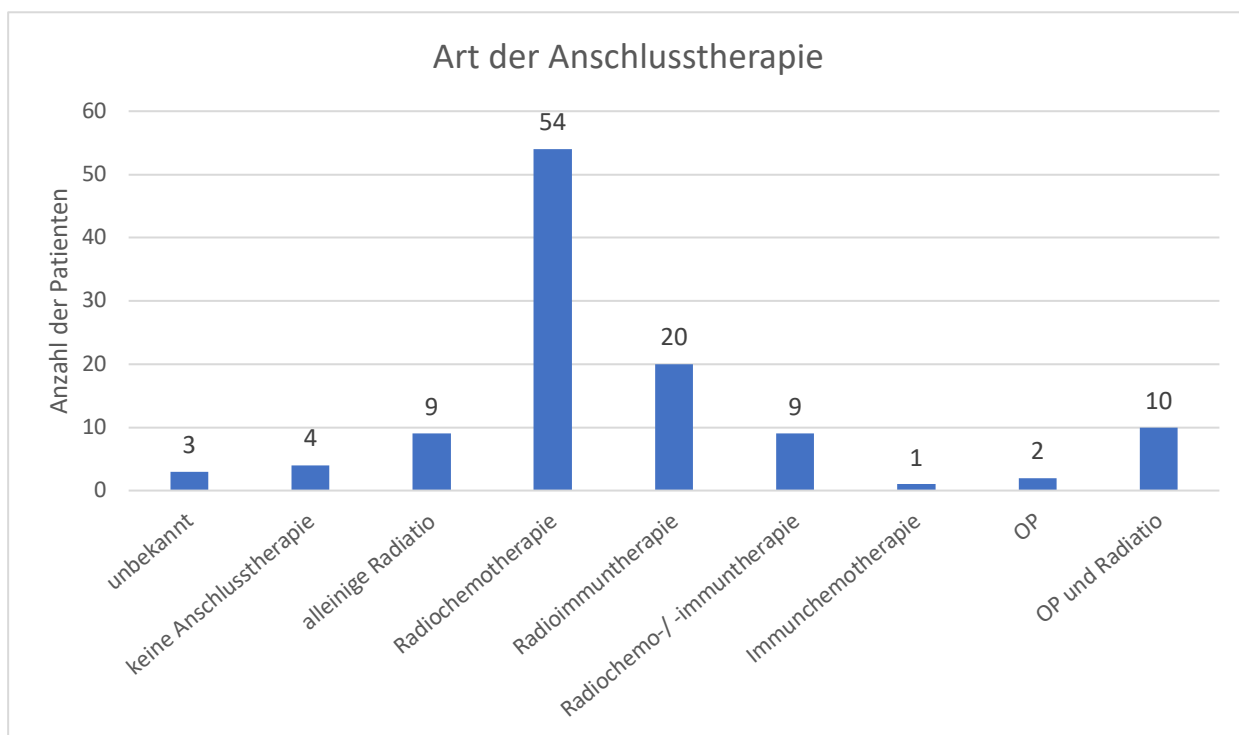


Abbildung 9: Art der Anschlusstherapie nach der ICT

4.4.2 Bestrahlungsdosis

Der Zielwert der Radiotherapie im Anschluss an die ICT betrug 70 Gy. Bei 58,9 % der Patienten, die sich einer Radiotherapie unterzogen, konnte die Strahlendosis eruiert werden. Die Höhe der applizierten Strahlendosis wird in Abbildung 10 dargestellt.

Der minimale Wert lag bei 28 Gy und der maximale bei 70 Gy. Die mittlere Strahlendosis betrug 67,8 Gy. Bei 51 Patienten (entspricht 77,3 % der Patienten, für die Angaben vorliegen), konnte der Zielwert von 70 Gy erreicht werden.

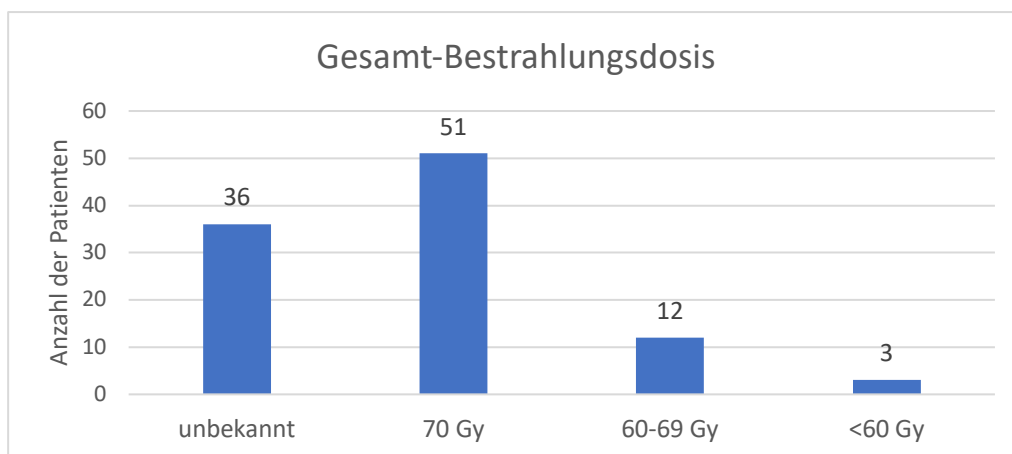


Abbildung 10: Gesamt-Bestrahlungsdosis der Radiotherapie in Gray

4.4.3 Durchführbarkeit von simultaner Chemotherapie bzw. Immuntherapie während der Radiotherapie

Während der Radiotherapie erfolgte bei 63 Patienten (56,3 %) eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin und bei 20 Patienten (17,9 %) eine simultane Immuntherapie mit Cetuximab. Die Cisplatin-Zieldosis lag bei 120 mg/m², die Cetuximab-Zieldosis bei 1900 mg/m², für genauere Details zur Durchführung der Radiochemo- / bzw. Radioimmuntherapie siehe Abschnitt 3.5 *Therapieschema und supportive Medikation*. In Abbildung 11 ist dargestellt, wie häufig es bei der jeweiligen Therapieform zu Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen kam.

Die Cisplatin-Zieldosis von 120 mg/m² konnte bei 24 Patienten (38,7 % der Fälle, für die Informationen vorliegen) appliziert werden. Bei neun Patienten musste die Radiochemotherapie toxisitätsbedingt nach einem Zyklus abgebrochen werden und auf eine kombinierte Radioimmuntherapie mit Cetuximab umgestellt werden. Häufigste Gründe für den Abbruch der Radiochemotherapie mit Cisplatin waren ein akutes Nierenversagen und hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie. Bei zwei Patienten musste aufgrund starker Toxizität der simultanen Chemotherapie eine Bestrahlungspause eingelegt werden.

Die Cetuximab-Zieldosis von 1900 mg/m² wurde bei acht Patienten erreicht (80,0 % der Fälle, für die Informationen vorliegen).

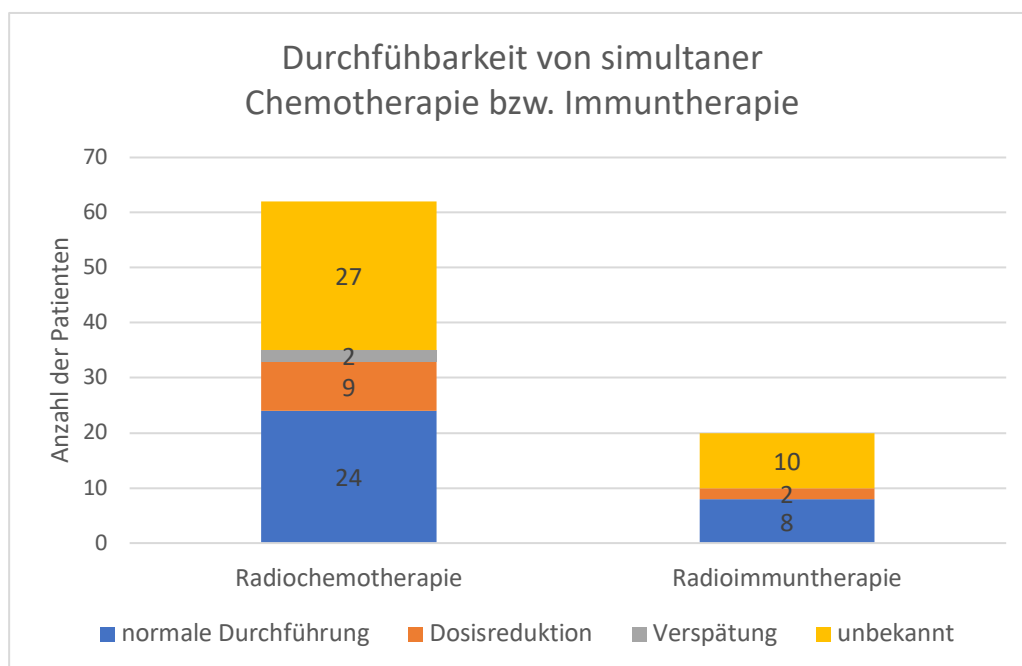


Abbildung 11: Durchführbarkeit von simultaner Chemotherapie bzw. Immuntherapie während der Radiotherapie

4.4.4 Toxizitäten während der Radiotherapie

Von 102 Patienten, die eine Radiotherapie im Anschluss an die ICT erhielten, konnten bei 47 Patienten (46,1 %) Angaben zu Nebenwirkungen der Radiotherapie ausgewertet werden.

Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen sind in Abbildung 12 dargestellt. Als häufigste Nebenwirkungen traten Mukositis (20 Patienten), Dermatitis oder Erythem (20 Patienten) und Xerostomie (18 Patienten) auf.

Es fiel auf, dass Dysphagie und Xerostomie in der Patientenkohorte, die eine Radiochemotherapie erhielt, häufiger auftraten als in den anderen Patientenkohorten.

In der Gruppe mit Radioimmuntherapie war die Inzidenz von dermatologischen Nebenwirkungen, insbesondere von akneiformen Ausschlägen, deutlich höher (50 % der Fälle, für die Informationen vorliegen).

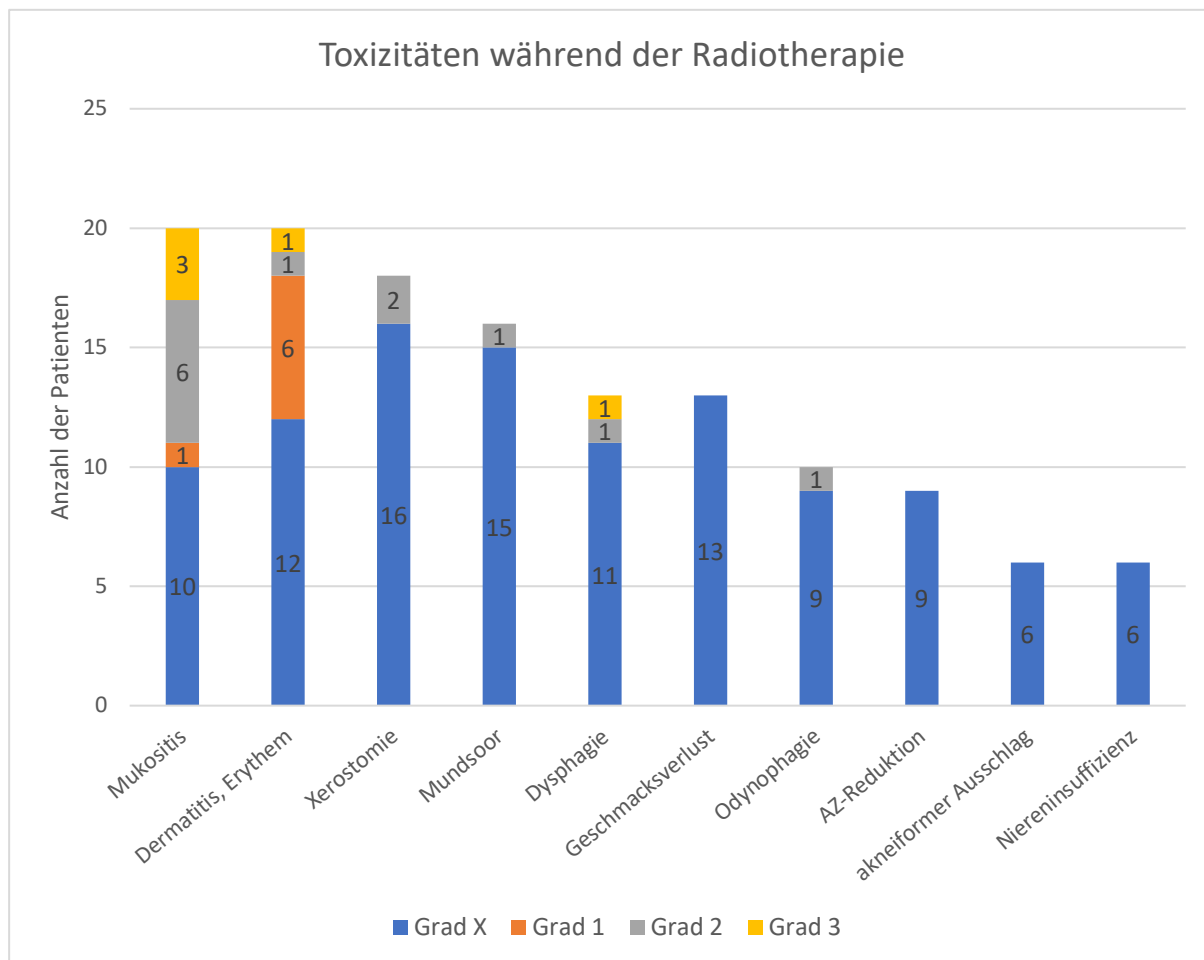


Abbildung 12: Häufigste Toxizitäten während der Radiotherapie (CTCAE-Grade), „Grad X“ = Grad unbekannt

4.4.5 Operative Therapie des Primärtumors

Bei zwölf Patienten (10,7 %) wurde eine operative Resektion des Primärtumors im Anschluss an die ICT durchgeführt, die so genannte Salvage Operation. Betrachtet werden hier nur die Operationen, die im Rahmen der Primärtherapie stattfanden. Operationen bei Rezidivtumoren werden nicht berücksichtigt.

Bei neun Patienten fand die Operation direkt im Anschluss an die ICT statt. In sieben Fällen wurde daraufhin eine Radiotherapie durchgeführt. Bei drei Patienten erfolgte die Operation nach Abschluss der Bestrahlung.

Bei sieben der insgesamt zwölf operierten Primärtumoren konnte ein Resektionsstatus ermittelt werden. In drei Fällen (25,0 %) gelang die Resektion des Tumors im Gesunden (R0) und in vier Fällen (33,3 %) waren die Resektionsränder histologisch nicht tumorfrei (R1).

4.4.6 Neck Dissection

Es werden hier nur die Patienten betrachtet, die eine Neck Dissection nach erfolgter Diagnosestellung der Tumorerkrankung erhielten. Keine Beachtung jedoch finden diejenigen Fälle, in denen vor Diagnosestellung die Entnahme einzelner Lymphknoten oder anderer Strukturen erfolgte, die dann zur Diagnose CUP (*Cancer of Unknown Primary*) führte. Dies war bei sechs Patienten der Fall.

Zur Detektion und Exstirpation von zervikalen Lymphknotenmetastasen wurde bei 52 Patienten (46,4 %) eine Neck Dissection durchgeführt. Eine Übersicht über die histologischen Ergebnisse der Neck Dissection ist in Abbildung 13 dargestellt. Zur genauen Einteilung der N-Stadien siehe Abschnitt 3.3.1 *TNM-Klassifikation und UICC-Stadieneinteilung* im Kapitel Material und Methoden.

Bei 15 Patienten (13,4 %) erfolgte der Eingriff nur einseitig und bei 37 Patienten (33,0 %) beidseitig. Der Zeitpunkt der Neck Dissection war bei 92,3 % der Patienten, die eine Neck Dissection erhielten, nach Abschluss der ICT und vor Beginn der Radiotherapie.

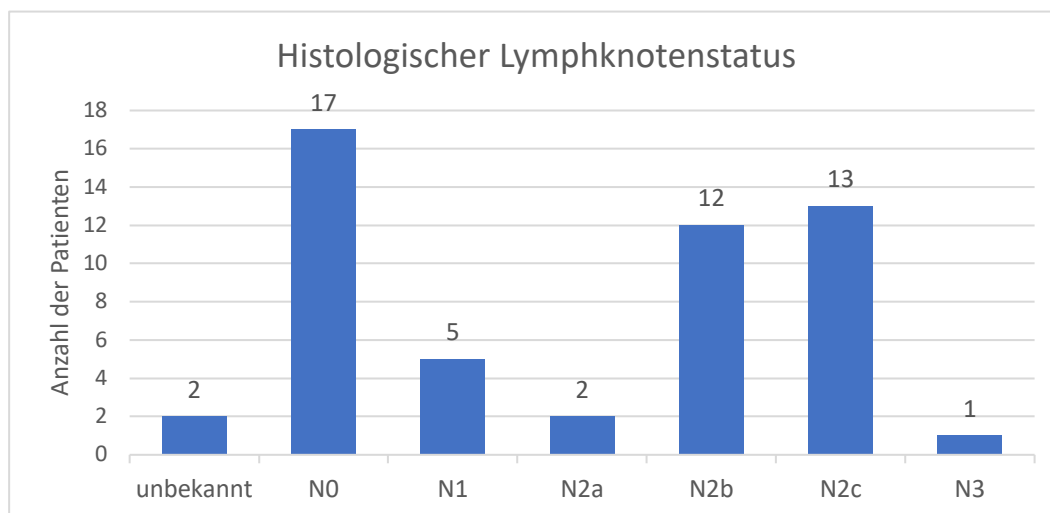


Abbildung 13: Histologischer Lymphknotenstatus nach erfolgter Neck Dissection (insgesamt bei 52 Patienten)

4.4.7 Therapieansprechen nach der Gesamttherapie

Ein Residualkarzinom wurde nach Beendigung von ICT und Anschlusstherapie bei 17 Patienten (15,2 %) festgestellt. Bei elf Patienten bedeutete das eine Persistenz des

Primärtumors nach Abschluss der primären Therapie. Bei vier Patienten handelte es sich um Patienten mit einer fernmetastasierten Tumorerkrankung, bei denen die Fernmetastasen nach Abschluss von ICT und Anschlusstherapie weiterhin nachweisbar waren.

Bei weiteren drei Patienten konnte aufgrund eines fehlenden Resektionsstatus der operativen Tumorsektion am Anschluss an die ICT nicht beurteilt werden, ob der Tumor im Ganzen reseziert werden konnte. Diese Patienten erhielten allesamt nach der ICT und der Operation eine Strahlentherapie. In zwei Fällen lehnten Patienten mit Residualkarzinom nach ICT eine Radiotherapie im Anschluss ab.

Ein Patient verstarb während der ICT und zwei weitere Patienten verstarben während der Radiotherapie.

Bei Patienten, die nach Abschluss der Therapie nicht weiter behandelt werden mussten, wurde das Ansprechen nach ICT und Anschlusstherapie als Vollremission gewertet. Dies betraf 89 Patienten (79,5 %).

4.5 Follow up

Allen Patienten wurden nach Beendigung der Therapie regelmäßige Nachsorgetermine angeboten. Das reguläre Tumornachsorgeprogramm dauerte bis fünf Jahre nach Therapiebeginn, genauere Details dazu finden sich im Abschnitt *3.6 Tumornachsorgeprogramm*.

Als letztes Datum des Follow up wurden hier nicht nur geplante Nachsorgetermine in der Ambulanz der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik gewertet, sondern der Tag der letzten Information bezüglich des Patienten. Die Dauer vom Erstdiagnosedatum bis hin zu diesem Tag wurde als Follow up-Zeit angegeben.

Die minimale Dauer des Follow ups lag bei zwei Monaten, die maximale Dauer bei 139 Monaten. Das mittlere Follow up betrug 46,4 Monate; der Median lag bei 33 Monaten.

4.5.1 Ereignisse im Verlauf

4.5.1.1 Tumorrezidive und Entwicklung von Fernmetastasen

Während der Nachbeobachtungszeit (bis zum Stichtag 29.02.2020) wurde bei 42 Patienten (37,5 %) ein Rezidiv beobachtet. Eine Darstellung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Rezidivarten bietet Abbildung 14.

Die häufigste Art eines Rezidivs waren Lokalrezidive bei 22 Patienten (19,6 %).

Von den Patienten mit initialem M0-Status entwickelten 15 Patienten (13,9 %) im Verlauf eine Fernmetastasierung, davon sieben Patienten in Form von isolierten Fernmetastasen, sechs Patienten mit einer Kombination aus Fernmetastasen und einem Lokalrezidiv und ein Patient mit kombiniert Fernmetastasen, Lokalrezidiv und regionärem Lymphknotenrezidiv.

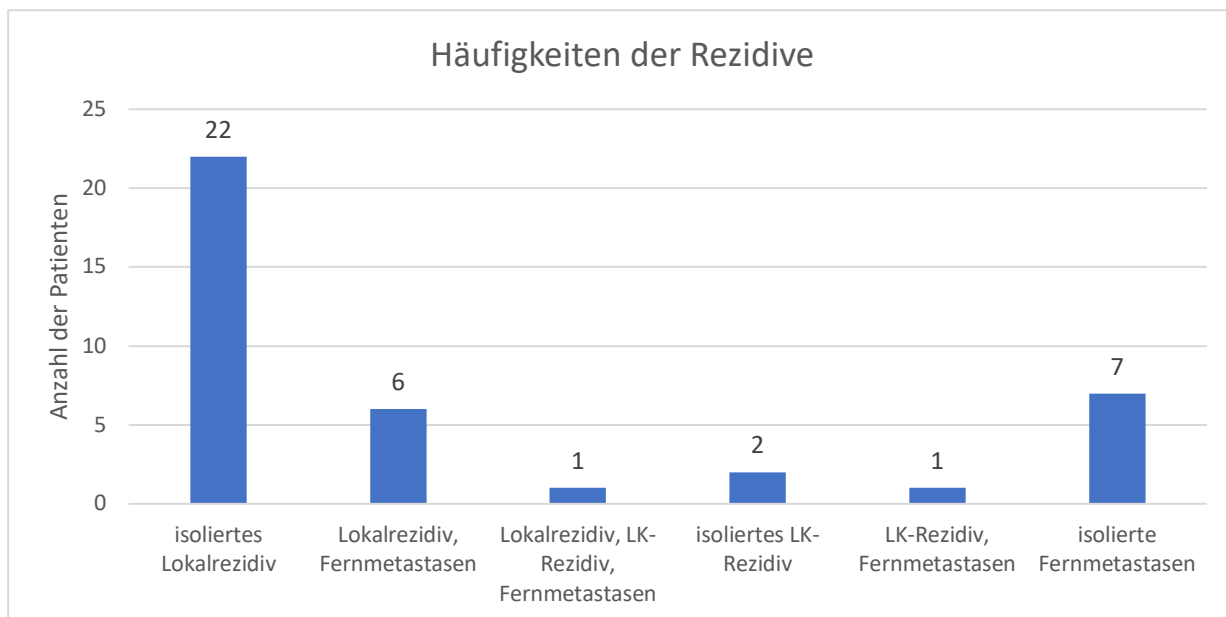


Abbildung 14: Häufigkeiten der Rezidive (Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive, Fernmetastasierung; insgesamt bei 42 Patienten)

Von den insgesamt 20 Patienten mit Metastasen im Verlauf hatten jeweils 25 % ein Oropharynx, Hypopharynx-, Larynx- oder Mehretagen-Karzinom. Anteilig an der Gesamtzahl der Patienten pro Lokalisation des Primärtumors zeigte sich ein höherer Anteil an Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinomen, die Fernmetastasen entwickelten. In diesen Gruppen waren es 33,3 % (Hypopharynx) bzw. 31,3 % (Larynx) mit einer Fernmetastasierung im Verlauf. In der Kohorte mit Oropharynxkarzinom entwickelten 9,1 % eine Fernmetastasierung und in der Gruppe mit Mehretagenkarzinom 26,3 % der Patienten.

4.5.1.2 Zweitkarzinome

Ein Zweitkarzinom entwickelten neun Patienten (8,0 %). Jeweils einmal kam es im Verlauf zur Erstmanifestation eines Adenokarzinoms der Lunge, eines dermalen Plattenepithelkarzinoms, eines Nierenzellkarzinoms und eines Hepatozellulären Karzinoms. Plattenepithelkarzinome des Gastrointestinaltrakts wurden in drei Fällen festgestellt, davon jeweils in einem Fall mit Lokalisation im Ösophagus, im Colon und im Rektum. Bei zwei Patienten wurde im Verlauf ein Prostatakarzinom diagnostiziert.

4.5.2 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode für die Gesamtpopulation

Die Überlebenszeitanalysen der Patienten der vorliegenden Studie erfolgten nach Kaplan-Meier-Methode. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mittels Überlebensfunktion dargestellt. Eine genauere Beschreibung des Aufbaus einer Kaplan-Meier-Kurve ist im Abschnitt 3.7. *Statistik* zu finden.

Es erfolgten separate Berechnungen zum Gesamtüberleben, zum progressionsfreien Überleben, zum metastasenfrem Überleben und zum lokoregionär rezidivfreien Überleben. Die genauen Definitionen der einzelnen Begriffe finden sich ebenfalls im Kapitel Material und Methoden in Abschnitt 3.7. *Statistik*.

Die Daten, auf deren Basis die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet wurden, wurden zusätzlich in Form von Überlebenstabellen dargestellt. Die Überlebenstabellen für die Berechnungen des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens, des metastasenfrem Überlebens und des lokoregionär rezidivfreien Überlebens für die Gesamtpopulation sind im Anhang dargestellt. Außerdem finden sich hier detaillierte Angaben zu Mittelwerten und Medianen für die Überlebenszeitanalysen der Gesamtpopulation.

Zunächst werden die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen für die Gesamtpopulation dargestellt. Im Abschnitt 4.5.3 *Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in Form von Subgruppenanalysen* folgen Berechnungen in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern. Diese wurden jeweils mit Hilfe des Log-rank-Tests auf einen statistisch signifikanten Unterschied geprüft.

Unterhalb jeder grafischen Darstellung der Überlebenskurve findet sich eine Darstellung der Anzahl der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt unter Risiko waren, das heißt, wieviele Patienten zu diesem Zeitpunkt noch lebendig waren.

4.5.2.1 Gesamtüberleben

Als Gesamtüberleben wird die Dauer von der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bis entweder zum Tod unabhängig von der Todesursache oder zum Tag der letzten Information bezeichnet (zensierte Fälle). Zensierte Fälle wurden in der Kaplan-Meier-Kurve mit einem vertikalen Strich angegeben.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Februar 2020 mit dem Stichtag 29.02.2020 wurden von den insgesamt 112 Patienten 43 Todesereignisse (38,4 %) verzeichnet. Die restlichen 69 Fälle, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Ereignis eintrat, waren zensierte Fälle.

Bei einem festgelegten Konfidenzintervall von 95 % betrug die mediane Überlebenszeit 89 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier-Methode betrug 89,7 %, die 2-

Jahres-Überlebensrate 76,3 %, die 3-Jahres-Überlebensrate 65,6 % und die 5-Jahres-Überlebensrate 59,0 %. Abbildung 15 stellt die Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens der gesamten Population, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode, dar. Im unteren Teil der Grafik findet sich zudem eine Darstellung der Patientenanzahl, die zum jeweiligen Zeitpunkt unter Risiko waren.

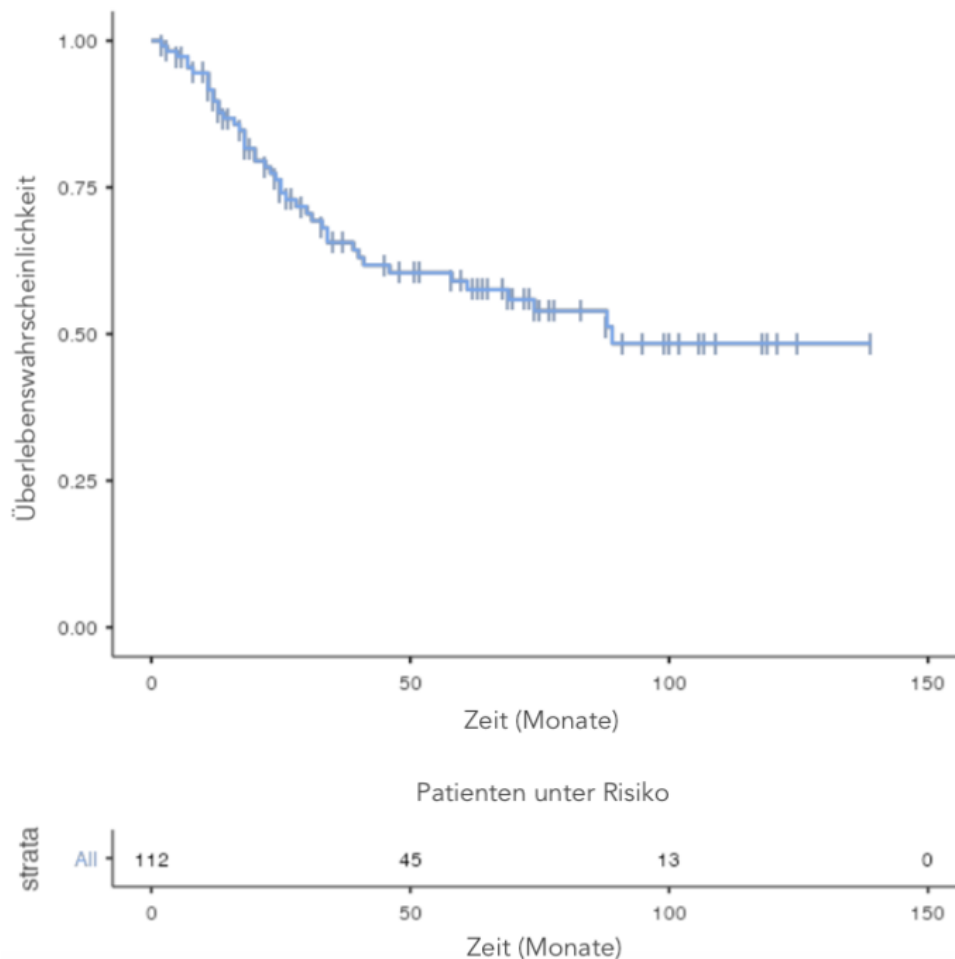


Abbildung 15: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation ($n = 112$); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode

4.5.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und entweder einem Tumorprogress, einem Rezidiv, regionären Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder dem Tod unabhängig von der Ursache des Versterbens. Alternativ, falls keines dieser Ereignisse eintrat, gilt der Tag des letzten Lebenszeichens des Patienten (zensierte Fälle).

Ein Ereignis wurde im Patientenkollektiv bis Februar 2020 in 66 Fällen (58,9 %) beobachtet. 46 Fälle wurden bei Ausbleiben eines Ereignisses zensiert. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei einem Konfidenzintervall von 95 % 31 Monate. Die

progressionsfreie Überlebensrate nach Kaplan-Meier-Verfahren lag bei 75,1 % nach einem Jahr, bei 55,8 % nach zwei Jahren, bei 47,3 % nach drei Jahren und bei 42,7 % nach fünf Jahren. Grafisch dargestellt ist die Überlebensfunktion des progressionsfreien Überlebens in Abbildung 16.

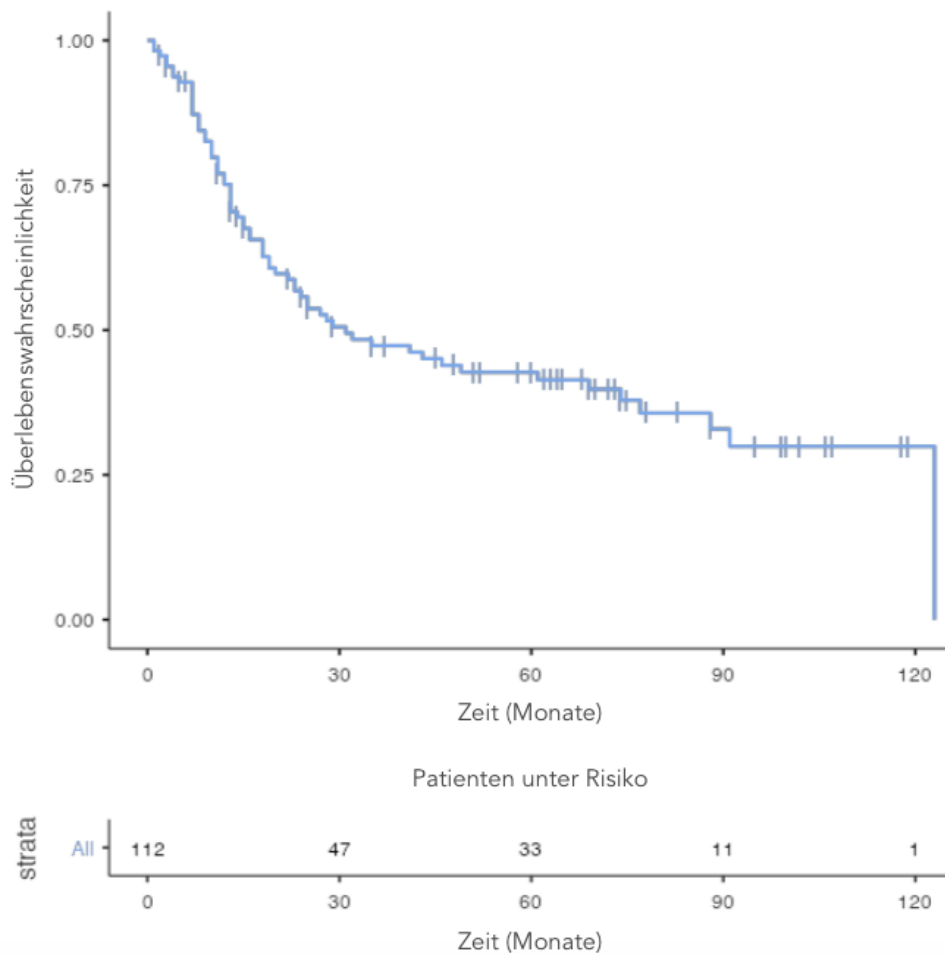


Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben der Gesamtpopulation ($n = 112$); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode

4.5.2.3 Metastasenfreies Überleben

Für die Berechnung des metastasenfreien Überleben wurden 108 Patienten betrachtet, da Patienten mit initialem Status M1 nicht einberechnet wurden. Das metastasenfreie Überleben ist definiert als entweder die Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Auftreten von Fernmetastasen, dem Todeszeitpunkt oder dem Tag der letzten Information bei Patienten ohne Eintreten eines Ereignisses (zensierte Fälle).

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Februar 2020 trat bei 15 Patienten (13,9 %) eine Fernmetastasierung auf. Ein Ereignis in Form von entweder Fernmetastasierung oder Tod wurde bei 44 Patienten (40,7 %) beobachtet. Zensiert wurden 64 Fälle. Das mediane metastasenfreie Überleben lag bei einem Vertrauensintervall von 95 % bei 89 Monaten. Die fernmetastasenfreie Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 84,6 %, nach zwei Jahren bei

73,3 %, nach drei Jahren bei 62,5 % und nach fünf Jahren bei 58,6 % (Kaplan-Meier-Funktion des metastasenfrenen Überlebens siehe Abbildung 17).

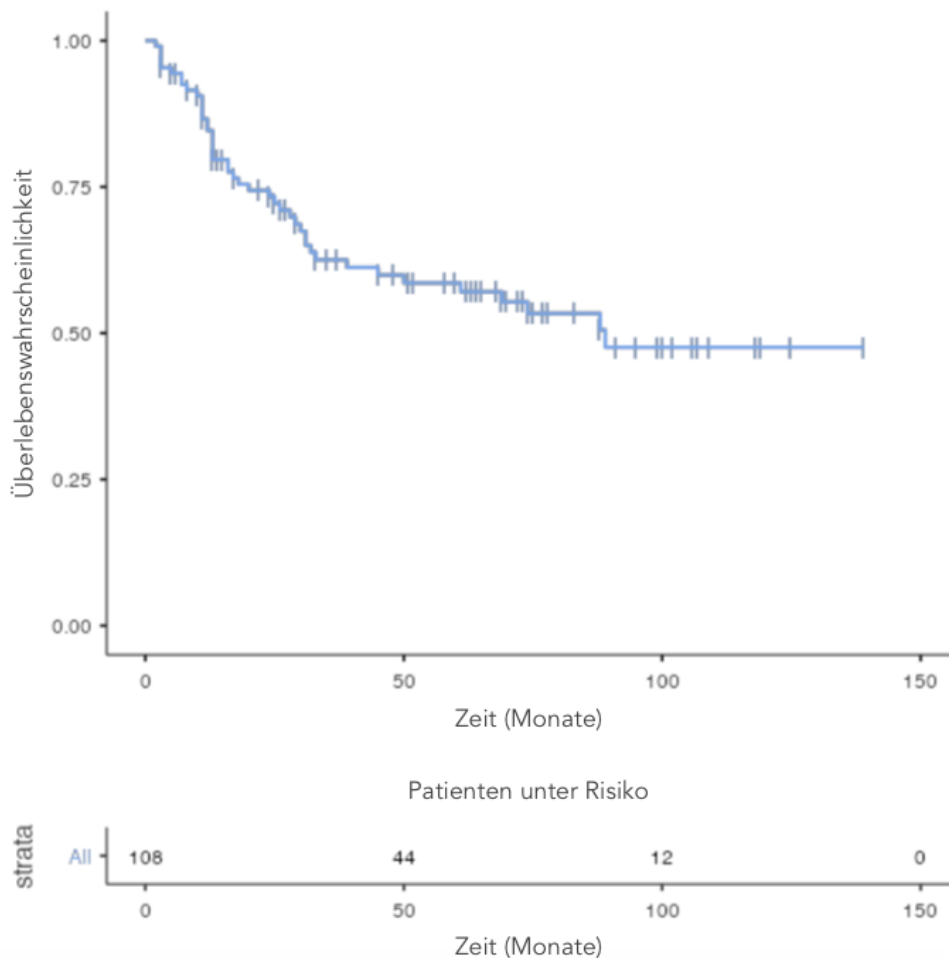


Abbildung 17: Metastasenfrees Überleben der Gesamtpopulation, Patienten mit initialem Status M1 ausgeschlossen ($n = 108$); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode

4.5.2.4 Lokoregionär rezidivfreies Überleben

Das lokoregionär rezidivfreie Überleben beschreibt die Dauer von Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder eines regionären Lymphknotenrezidivs, den Todeszeitpunkt oder den Tag, an dem das letzte Lebenszeichen des Patienten vorliegt und an dem kein Ereignis eingetreten ist (zensierte Fälle).

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Februar 2020 trat bei 29 Patienten ein Lokalrezidiv und bei drei Patienten ein regionäres Lymphknotenrezidiv auf. Sowohl ein Lokal- als auch Lymphknotenrezidiv hatte ein Patient. Zensiert wurden 52 Fälle. Das mediane lokoregionär rezidivfreie Überleben lag bei 41 Monaten. Die Überlebensraten für die lokoregionäre Rezidivfreiheit lagen nach einem Jahr bei 79,6 %, nach zwei Jahren bei 60,9 %, nach drei Jahren bei 50,1 % und nach fünf Jahren bei 46,6 %. Zur grafischen Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum lokoregionär rezidivfreien Überleben siehe Abbildung 18.

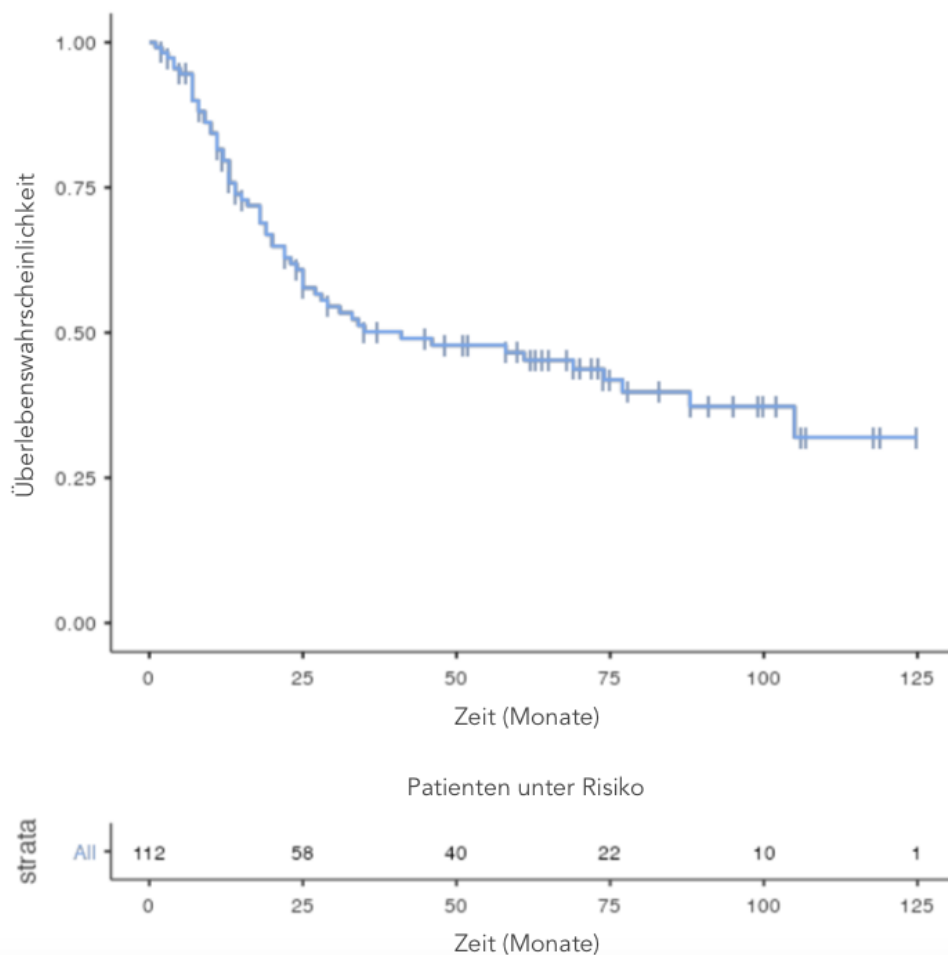


Abbildung 18: Lokoregionär rezidivfreies Überleben der Gesamtpopulation ($n = 112$); Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode

4.5.3 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in Form von Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern untersucht, einerseits in Abhängigkeit von Patienten- und Tumorcharakteristika und im Anschluss in Abhängigkeit von Merkmalen der Durchführbarkeit der ICT und in Abhängigkeit von den verschiedenen Anschlusstherapien. Ziel ist es, einen möglichen Überlebensvorteil der ICT für bestimmte Patientensubgruppen herauszufinden.

Es werden aus Gründen der Übersichtlichkeit jeweils nur die Kaplan-Meier-Kurven von Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Log-rank-Test zwischen den untersuchten Gruppen eingefügt. Im Anhang finden sich die Kaplan-Meier-Kurven zu den Überlebenszeitanalysen, die keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachten. Zu den Ergebnissen zum metastasenfrem Überleben und zum lokoregionär rezidivfreien Überleben erfolgt jeweils die Angabe des p-Werts ohne zusätzliche Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Kohorten mittels Überlebenskurve.

4.5.3.1 Altersgruppe

Die Beurteilung des Gesamtüberlebens abhängig vom Alter der Patienten bei Erstdiagnose erfolgte mithilfe der Einteilung der Patienten in vier Altersgruppen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier-Methode betrug bei den Patienten unter 50 Jahre 81,8 % für ein Jahr, 36,8 % für drei Jahre und 24,5 % für fünf Jahre. In der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre bei Erstdiagnose waren es 88,5 %, 58,3 % und 55,1 %. Die Kohorte zwischen 60 und 69 Jahren hatte eine Überlebensrate von 93,8 % nach einem Jahr, von 71,7 % nach drei Jahren und von 62,1 % nach fünf Jahren. Für die Patienten mit 70 Jahren und älter betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 90 % für ein Jahr, 84,4 % für drei Jahre und 78,3 % für fünf Jahre. Bei einem Signifikanzniveau von 95 % ergab sich im durchgeführten Log-rank-Test kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den verschiedenen Altersgruppen ($p = 0,23$). Für die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben siehe Anhang. Im progressionsfreien Überleben ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,57$), genauso im metastasenfrem Überleben ($p = 0,17$) und im lokoregionär rezidivfreien Überleben ($p = 0,5$).

4.5.3.2 Geschlecht

Die Überlebensrate für das Gesamtüberleben betrug nach Kaplan-Meier-Methode bei Männern nach einem Jahr 86,3 %, nach drei Jahren 62,4 % und nach fünf Jahren 58,5 %. Bei Frauen lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei 97,1 %, nach drei Jahren bei 72,7 % und nach fünf Jahren bei 61,0 %. Der Log-rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den beiden Geschlechtern ($p = 0,37$). Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben findet sich im Anhang. Auch bei Betrachtung des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,25$), des metastasenfrem Überlebens ($p = 0,36$) und des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ($p = 0,29$) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.5.3.3 Tumorklassifikation

Da dem UICC-Stadium I nur ein Patient zugeteilt wurde, wurden die Stadien I und II hier als eine Gruppe betrachtet. Nach einem Jahr lag hier die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier-Methode bei 100 %, nach drei Jahren waren es 63,5 % und nach 5 Jahren 47,6 %. Die Patienten im UICC-Stadium III hatten eine Überlebensrate von 83,3 % nach einem Jahr und von 66,7% nach drei und fünf Jahren. Im UICC-Stadium IV lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 89,1 %, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 65,8 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 59,9 %. Der Log-rank-Test ergab bei einem Signifikanzniveau von 95 %

keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Subgruppen ($p = 0,78$). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist im Anhang aufgeführt. Der Log-rank-Test ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beim progressionsfreien Überleben ($p = 0,94$), metastasenfrem Überleben ($p = 0,85$) und lokoregionär rezidivfreien Überleben ($p = 0,76$).

4.5.3.4 Tumordifferenzierungsgrad

In der Patientenkohorte mit G1-differenzierten Karzinomen trat kein Todesfall ein. Die Überlebensrate betrug zu jeder Zeit während des Follow up 100 %. In der Gruppe der Patienten mit G2-differenzierten Tumoren ergaben sich Überlebensraten nach einem Jahr von 86,6 %, nach drei Jahren von 58,1 % und nach fünf Jahren von 51,6 %. In der G3-Gruppe lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier-Methode nach einem Jahr bei 100 %, nach drei und fünf Jahren jeweils bei 85,6 %. Es zeigte sich somit tendenziell eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Differenzierungsgrad G2. Dieser Unterschied stellte sich als statistisch nicht signifikant dar (Log-rank-Test in der Überlebenszeitanalyse des Gesamtüberlebens $p = 0,093$). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist im Anhang zu finden. In der Betrachtung des progressionsfreien Überlebens konnte mittels Log-rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden ($p = 0,2$), ebenso wenig im metastasenfrem Überleben ($p = 0,088$) und im lokoregionär rezidivfreien Überleben ($p = 0,14$).

4.5.3.5 Tumorlokalisation

Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei Mundhöhlentumoren bei 85,7 %, 68,6 % und 45,7 %. Bei Oropharynx Tumoren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr bei 88,7 % und nach drei und fünf Jahren jeweils bei 72,1 %. Bei Karzinomen des Hypopharynx war die Überlebensrate nach einem Jahr 92,9 %, nach drei Jahren 61,9 % und nach fünf Jahren 54,2 %. Von den Patienten mit Larynxkarzinom ergaben sich Überlebensraten von 100 % nach einem Jahr, von 65,8 % nach drei Jahren und von 38,4 % nach fünf Jahren. Für Patienten mit Mehretagenkarzinom ergab sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 81,2 % und eine 3-Jahres-Überlebensrate und 5-Jahres-Überlebensrate von 49,2 %. Der Log-rank-Test erbrachte bei einem Signifikanzniveau von 95 % keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,26$) zwischen den verschiedenen Kohorten. Auch hier ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben im Anhang zu finden. Für das progressionsfreie Überleben, metastasenfrem Überleben und lokoregionär rezidivfreie Überleben ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen ($p = 0,35$ für das progressionsfreie Überleben, $p = 0,28$ für das metastasenfrem Überleben und $p = 0,27$ für das lokoregionär rezidivfreie Überleben).

4.5.3.6 Vorzeitige Abbrüche der ICT

Bei 95 der 112 Patienten (84,8 %) wurden wie geplant drei Zyklen der ICT durchgeführt. Bei 17 Patienten (15,2 %) erfolgte ein vorzeitiger Abbruch der ICT.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Gruppe mit drei Zyklen ICT nach einem Jahr 92,2 %, nach drei Jahren 67,4 % und nach fünf Jahren 61,2 %. In der Kohorte mit weniger als drei durchgeführten Zyklen betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr 75,6 %, nach drei Jahren 56,7 % und nach fünf Jahren 47,3 %. Im Log-rank-Test zeigte sich eine Tendenz ($p = 0,11$) hinsichtlich einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patientenkohorte mit einem vorzeitigen Abbruch der ICT, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Für die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben siehe Anhang.

Für das progressionsfreie Überleben stellte sich im Log-rank-Test ein signifikanter Nachteil für die Patientengruppe mit einem vorzeitigen Abbruch der ICT dar ($p = 0,023$; entsprechende Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 19). Auch beim lokoregionär rezidivfreien Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$). Für das metastasenfreie Überleben ergab sich im Log-rank-Test kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,12$).

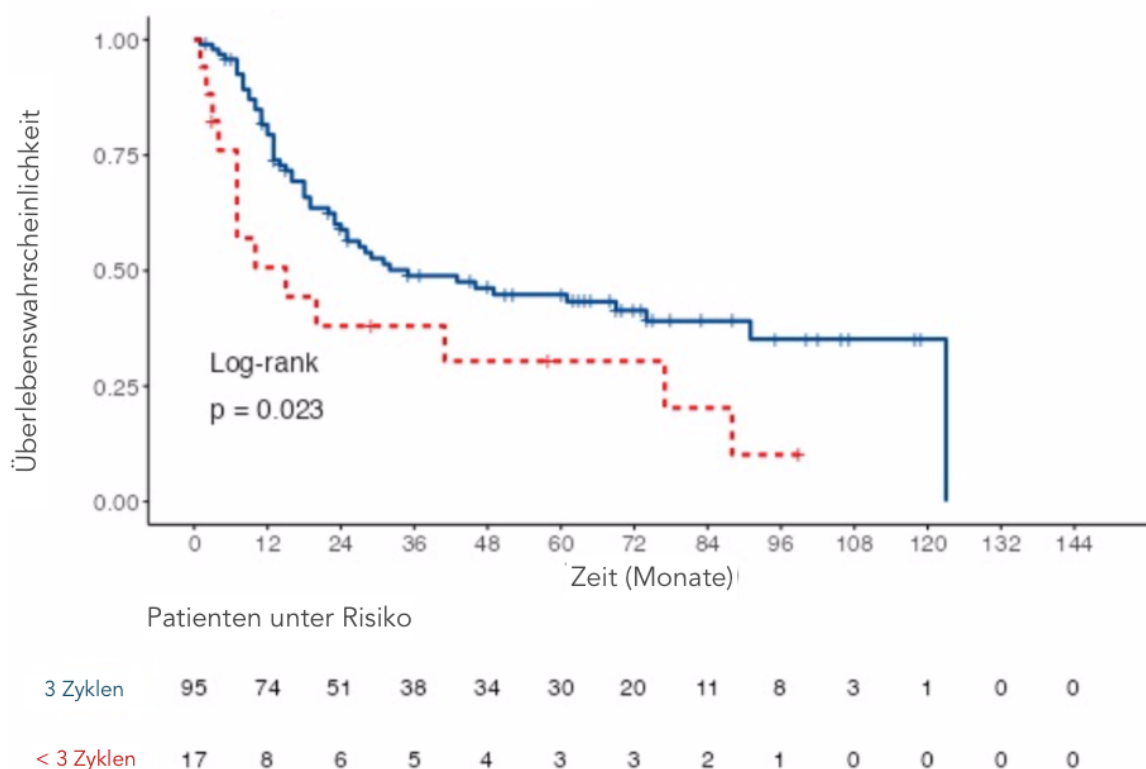


Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Anzahl der durchgeführten Zyklen der ICT

4.5.3.7 Änderungen des Therapieschemas während der ICT

Bei 91 Patienten (81,3 %) konnten die Zytostatika während jedes Zyklus der ICT nach Plan verabreicht werden. Bei den restlichen 21 Patienten (18,7 %) fand eine Dosisreduktion einzelner oder mehrerer der Zytostatika statt oder es mussten toxizitätsbedingt einzelne Medikamente weggelassen werden.

Es ergaben sich Überlebensraten von 89,6 % nach einem Jahr, von 65,3 % nach drei Jahren und von 57,1 % nach fünf Jahren für diejenigen Patienten, bei denen eine Medikamentengabe nach Plan erfolgen konnte. Für die restlichen Patienten ergaben sich Überlebensraten von 90,0 % nach einem Jahr und von 67,5 % nach drei und nach fünf Jahren. Beim Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen nach Kaplan-Meier-Methode stellte sich kein signifikanter Unterschied dar ($p = 0,7$). Für die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben siehe Anhang. In der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,18$), ebenfalls nicht hinsichtlich des metastasenfrem Überlebens ($p = 0,41$) oder des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ($p = 0,37$).

4.5.3.8 Therapieverzögerungen während der ICT

Bei 84,8 % der Patienten konnten die drei geplanten Zyklen der Chemotherapie durchgeführt werden. Planmäßig sollte der zweite Zyklus 28 Tage und der dritte Zyklus 55 Tage nach Start des ersten Zyklus beginnen. Bei einem Median der Zeitspanne zwischen erstem und drittem Zyklus von 59 Tagen wurden zum besseren Vergleich zwei Gruppen gebildet: Patienten mit einer Zeitdauer bis zum Beginn des dritten Zyklus von 59 Tagen und kürzer bzw. von mehr als 59 Tagen.

Für die Gruppe mit Beginn des letzten Zyklus nach 59 Tagen oder weniger ergaben sich Überlebensraten von 94,0 % nach einem Jahr, von 73,2 % nach drei Jahren und von 65,0 % nach fünf Jahren. Für die Gruppe mit einer Dauer länger als 59 Tage waren die Überlebensraten niedriger: 89,7 % nach einem Jahr, 58,8 % nach drei Jahren und 55,0 % nach fünf Jahren. Der Log-rank-Test erbrachte ein signifikant besseres Gesamtüberleben für die Gruppe ohne Therapieverzögerungen während der ICT (Log-rank-Test $p = 0,037$; siehe Abbildung 20). Für das progressionsfreie Überleben ergab sich mit einem Ergebnis im Log-rank-Test von $p = 0,06$ kein statistisch signifikanter Unterschied. Sowohl für das metastasenfrem Überleben ($p = 0,048$) als auch für das lokoregionär rezidivfreie Überleben ($p = 0,033$) ergaben sich im Log-rank-Test signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

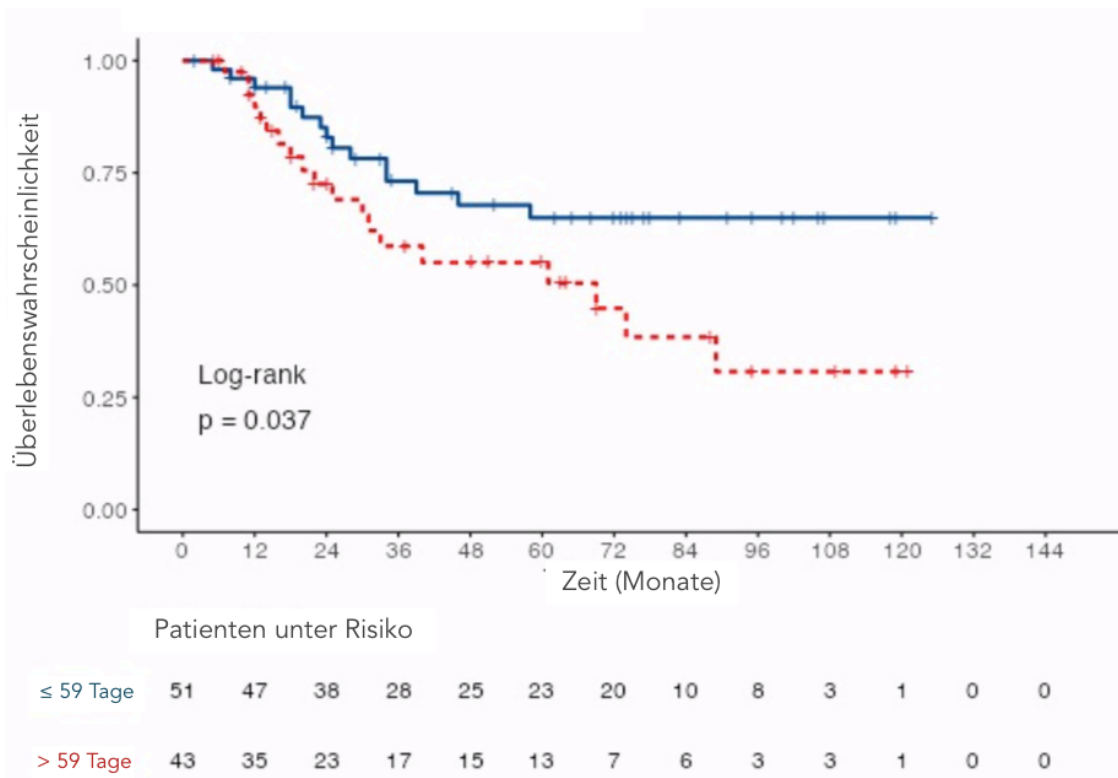


Abbildung 20: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Dauer der ICT (Tage zwischen Beginn des ersten und des dritten Zyklus)

4.5.3.9 Anschlusstherapie an die ICT: Radiotherapie vs. keine Radiotherapie

Insgesamt 99 Patienten (88,4 %) erhielten als Anschlusstherapie eine Form der Bestrahlung. Im direkten Vergleich der Patientengruppen mit Radiotherapie mit der Kohorte ohne Radiotherapie zeigte sich eine höhere Überlebensrate für die Gruppe mit Radiotherapie. Diese hatten eine 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 91,6 %, 67,8 % und 60,7 %, während die Patienten ohne Radiatio Überlebensraten von 80,0 % für ein Jahr und 46,7 % für drei und fünf Jahre aufwiesen. Dieser Unterschied stellte sich im Log-rank-Test als nicht signifikant dar ($p = 0,12$). Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve findet sich im Anhang.

Zudem zeigte der Log-rank-Test einen signifikanten Unterschied für das progressionsfreie Überleben ($p = 0,0012$) mit einem deutlichen Vorteil im für die Patientenkohorte, die eine Form der Bestrahlung erhielt. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 21 dargestellt. Mit einem Signifikanzwert von $p = 0,19$ war der Unterschied im metastasenfrem Überleben zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, wobei hingegen im lokoregionär rezidivfreien Überleben ein signifikanter Unterschied erhoben werden konnte ($p = 0,0013$).

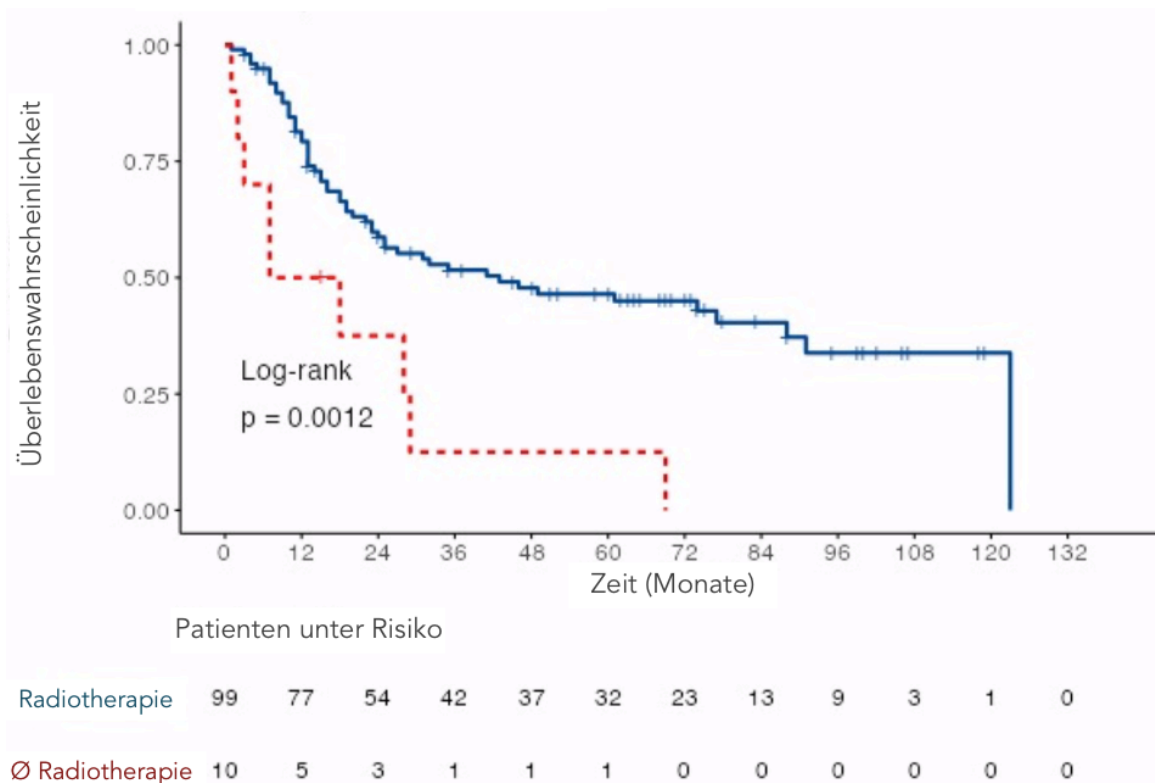


Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nachdem, ob im Anschluss an die ICT eine Radiotherapie durchgeführt wurde

4.5.3.10 Bestrahlungsdosis

Bei 51 Patienten wurde das Bestrahlungsziel von insgesamt 70 Gy in der Radiotherapie im Anschluss an die ICT erreicht. Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Gruppe von Patienten, die eine Strahlendosis von weniger als 70 Gy erhielt, mit der Gruppe von Patienten, die den Zielwert von 70 Gy erreichte, verglichen.

Nach einem Jahr lag die Überlebensrate in der Kohorte mit erreichtem Bestrahlungsziel bei 94 %, nach drei Jahren bei 69 % und nach fünf Jahren bei 62,1 %. In der Kohorte der Patienten, die eine reduzierte Strahlendosis erhielten, waren es 93,3 % nach einem Jahr, 76,4 % nach drei Jahren und 65,5 % nach fünf Jahren.

Im Log-rank-Test konnte kein Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt werden ($p = 0,73$). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben findet sich im Anhang. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,99$), des metastasenfrem Überlebens ($p = 0,66$) und des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ($p = 0,78$) stellte sich im Log-rank-Test kein statistisch signifikanter Unterschied dar.

4.5.3.11 Art der Radiotherapie im Anschluss an die ICT

Mögliche Anschlusstherapien an die ICT waren eine alleinige Radiotherapie, eine kombinierte Radiochemotherapie, eine kombinierte Radioimmuntherapie oder eine Kombination aus operativer Tumoresektion und Radiotherapie.

Für die Patienten mit alleiniger Radiotherapie zeigte sich eine 1-Jahres-Überlebensrate von 76,2 %, und eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 40,6 %. Für die Gruppe mit Radiochemotherapie ergaben sich Werte von 92,6 %, 75,7 % und 68,3 %; für die Gruppe mit Radioimmuntherapie waren es 89,4 % nach einem Jahr und jeweils 64,4 % nach drei und fünf Jahren. Für die Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten, die aber aufgrund von zu starker Toxizität abgebrochen und stattdessen im weiteren Verlauf eine Radioimmuntherapie durchgeführt wurde, ergab sich eine Überlebensrate von 100 % nach einem Jahr, von 28,6 % nach drei Jahren und von 14,3 % nach fünf Jahren. Letztendlich in der Gruppe der Patienten, bei denen zusätzlich zu einer Bestrahlung eine operative Tumoresektion erfolgte, lag die Überlebensrate nach einem Jahr bei 90,0 %, nach drei Jahren bei 78,8 % und nach fünf Jahren bei 67,5 %.

Insgesamt ergaben sich niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie im Vergleich zu den Kohorten, die eine kombinierte Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie, Immuntherapie oder Operation erhielten. Außerdem zeigte sich eine schlechtere Prognose für die Patienten, bei denen eine Radiochemotherapie begonnen, aber toxizitätsbedingt abgebrochen werden musste. Der Log-rank-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen ($p = 0,0062$; siehe Abbildung 22) mit einem Nachteil im Gesamtüberleben für diejenigen Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie oder einer begonnenen und im Verlauf abgebrochenen Radiochemotherapie. Zusätzlich ergab sich in der Betrachtung des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,0011$) und des lokoregionär rezidivfreien Überlebens ($p = 0,0014$) ein signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den Kohorten. Mit einem Signifikanzwert von $p = 0,051$ zeigte der Log-rank-Test bezogen auf das metastasenfremes Überleben keinen statistisch signifikanten Unterschied.

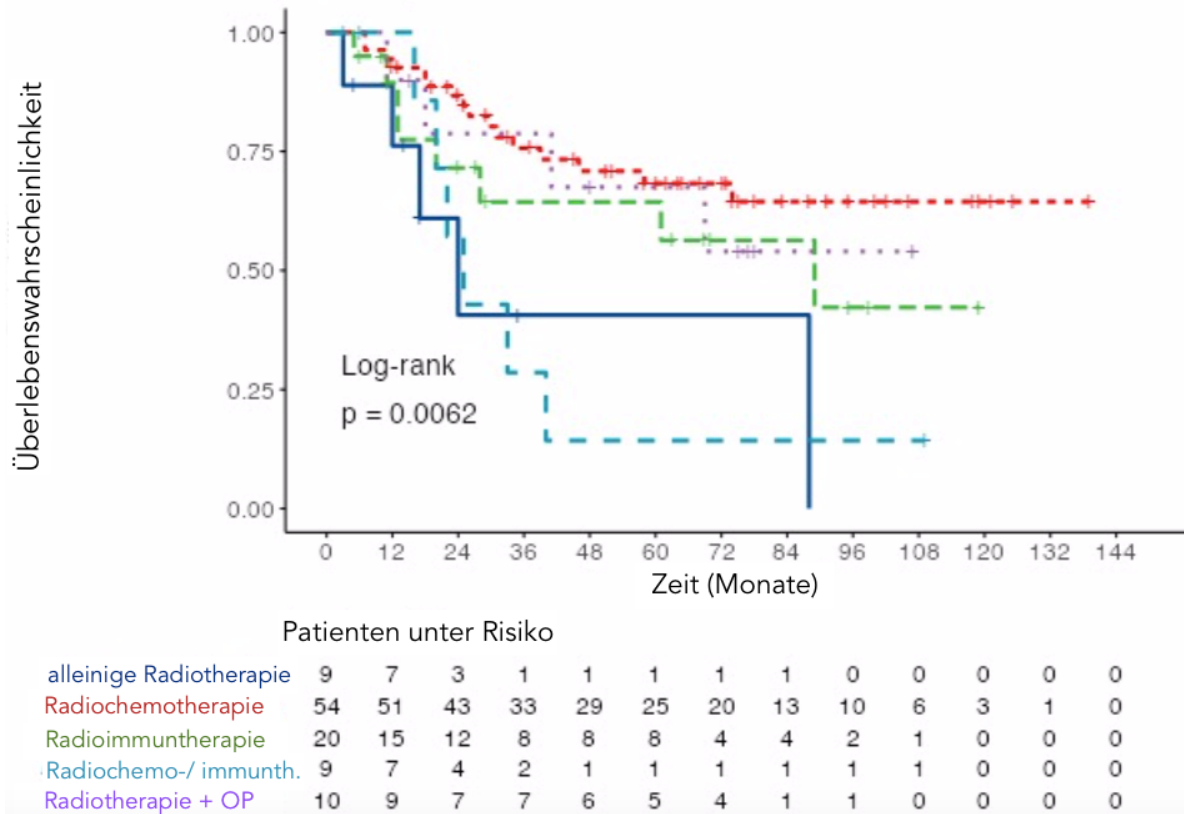


Abbildung 22: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Art der Radiotherapie als Anschlussstherapie nach der ICT; („OP“ = Operation)

5 Diskussion

Im Folgenden soll eine kritische Diskussion zunächst der genutzten Methoden und später der Ergebnisse erfolgen, wobei ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit großen, randomisierten Studien mit prospektivem Studiendesign durchgeführt wird.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign und Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die retrospektive Analyse von 112 Patienten mit erstdiagnostiziertem Kopf-Hals-Karzinom, die an der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz eine ICT nach TPF-Schema zwischen 2008 und 2014 erhielten. Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Längsschnittstudie, wobei Informationen verarbeitet wurden, die im Therapieverlauf der Patienten von den behandelnden Ärzten dokumentiert wurden. Daher sind möglicherweise Informationen, die zwar für die Studie, aber nicht für den damaligen Therapieverlauf relevant sind, aus Gründen der Übersichtlichkeit und des Zeitmangels nicht dokumentarisch festgehalten worden. Beispielsweise im Falle von Toxizitäten aufgrund der Chemotherapie kann deshalb rückblickend nicht beurteilt werden, ob eine bestimmte Nebenwirkung nicht aufgetreten ist oder nicht dokumentiert wurde. Die Nichterhebung von studienrelevanten Informationen betrifft auch die Laborbefunde. Da während der Zyklen häufig nur ein kleines und kein Differenzialblutbild bestimmt wurde, kann beispielsweise eine Neutropenie als hämatologische Nebenwirkung nicht adäquat beurteilt werden. Stattdessen werden die Ausprägungen der Leukopenie als hämatologische Nebenwirkung der Chemotherapie untersucht.

Die relevanten Informationen für die Studie wurden ambulanten und stationären Arztbriefen, radiologischen und histologischen Befunden, Laborbefunden, Befunden der Funktionsdiagnostik und OP-Berichten aus dem klinikinternen digitalen Informationssystem entnommen. Da während des Behandlungszeitraums der Patienten allerdings noch nicht alle Daten digital erfasst wurden, führt dies zu Lücken in der Datenlage. Teilweise wurden analoge Patientenakte später digitalisiert und ins SAP eingepflegt, jedoch nicht alle Patientenakten. Das Fehlen von Arztbriefen zu den Zyklen der ICT von einzelnen Patienten führt zu lückenhaften Angaben bezüglich Nebenwirkungen, Therapieansprechen und der weiteren Therapieplanung.

Nach der ICT erhielt der Großteil der Patienten eine Anschlusstherapie, die eine Strahlentherapie beinhaltete. Diese wurde meist in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, bei einigen Patienten auch heimatnah in anderen Kliniken. In einigen Fällen gibt es nur lückenhafte oder fehlende Angaben zur Durchführung der Radiotherapie, weshalb in diesen Fällen zur Dauer der Therapie und Nebenwirkungen teilweise keine adäquate Aussage gemacht werden kann.

Um die Follow up-Daten der Patienten zu ergänzen, erfolgte eine Antragsstellung beim Krebsregister Rheinland-Pfalz. Diese führten einen Abgleich der laut der letzten Information lebendigen Studienpatienten mit ihrem Datenbestand durch und konnten zu 14 Patienten das Versterben und das Todesdatum übermitteln. Auf bundesweiter Ebene findet ein Austausch unter den Krebsregistern der Länder statt, jedoch gibt es für Patienten, die ins Ausland umgezogen sind, aufgrund fehlenden internationalen Austausches, keine Möglichkeit Follow up-Daten über das Krebsregister zu erhalten. Informationen zu Krankheitsrezidiven konnten über das Krebsregister nicht übermittelt werden, was zu einer Verfälschung des progressionsfreien, lokoregionär rezidivfreien und metastasenfremen Überlebens führen kann.

5.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden 112 Patienten mit Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, die eine ICT mit Cisplatin, Docetaxel und 5-FU erhielten. Der Einschluss in die Studie erfolgte unabhängig vom Tumorstadium, weshalb im Patientenkollektiv alle UICC-Stadien von I bis IV vertreten sind. Auch Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung wurden eingeschlossen. Das führt zu einem sehr heterogenen Patientenkollektiv, welches das Patientengut mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich widerspiegelt. Diese Heterogenität kann dazu führen, dass möglicherweise Unterschiede zwischen Patientengruppen und Korrelationen aufgrund anderer Faktoren überdeckt und somit nicht erkannt werden. Außerdem erschwert es den Vergleich mit großen Studien, weil in diesen meist nur Patienten mit ähnlichem UICC-Stadium und nicht-metastasierter Erkrankung eingeschlossen wurden.

Der Behandlungszeitraum der eingeschlossenen Patienten erstreckte sich von 2008 bis 2014. Über diesen Zeitraum traten zahlreiche Änderungen hinsichtlich Einteilungen und Klassifikationen ein. Ein Beispiel dafür ist eine neue Einteilung der TNM-Stadien der *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* und des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, die 2010 in Form der 7. Auflage veröffentlicht wurde. Hier wurden Änderungen in der T-Kategorie von Oropharynxkarzinomen vorgenommen und es ist bei der Auswertung der TNM-Stadien aus den Arztbriefen der Patienten nicht ersichtlich, welche Auflage zur Einteilung verwendet wurde (67).

In der 2009 veröffentlichten neuen Auflage 1.1 der RECIST-Kriterien gibt es ebenfalls kleine Änderungen hinsichtlich der Definitionen des Tumoransprechens bezogen auf Target- und Nicht-Target-Läsionen, wobei auch hier unklar ist, welche Einteilung verwendet wurde (70) (69).

Aufgrund des langen Einschlusszeitraums von 2008 bis 2014 ist die Nachbeobachtungsdauer der Patienten unterschiedlich lang. Mit Ende des Beobachtungszeitraums am 29.02.2020 konnte jedoch bei allen Patienten ein Zeitraum von fünf Jahren zur Nachbeobachtung gewährleistet werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv zeigt hinsichtlich verschiedener Punkte Ähnlichkeiten mit den in der Literatur und in anderen Studien beschriebenen Patientencharakteristika.

Mit einem medianen Alter von 59 Jahren bei Diagnosestellung war das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie insgesamt jünger als das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom, welches im Bericht „*Krebs in Deutschland 2015/2016*“ des Robert Koch-Instituts angegeben wird. Das mediane Erkrankungsalter betrug hier 66 Jahre für Frauen und 63 Jahre für Männer (1). Ein möglicher Grund für den jüngeren Altersdurchschnitt in der vorliegenden Arbeit ist, dass eher Patienten mit einem guten Performance Status eine ICT erhielten und für multimorbide, gebrechliche Patienten, die entsprechend häufig höheren Alters sind, eher ein weniger intensives Therapieschema ausgewählt wurde.

In den meisten randomisierten Studien über Therapien für Kopf-Hals-Karzinome ist der ECOG Performance Status (*ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group*) ein Einschlusskriterium. Die wegweisenden Studien zur ICT nach TPF-Schema TAX 323 und TAX 324 schlossen nur Patienten mit einem guten bis exzellenten ECOG Performance Status ein. Hier waren die Patienten, wie in der vorliegenden Studie, ebenfalls durchschnittlich jünger als im Bericht des RKI mit einem medianen Alter von 55 Jahren bei TAX 324 (5) und von 53 Jahren bei TAX 323 (6).

Das Patientengut in der vorliegenden Arbeit bestand zu 31,2 % aus Frauen und zu 68,8 % aus Männern. Dies gleicht der Geschlechterverteilung, die im Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland des RKI angegeben wurde. Dort waren von den erstdiagnostizierten Mundhöhlen- und Pharynxkarzinompatienten 30,1 % weiblich und 69,8 % männlich (1). Ein noch größerer Anteil an männlichen Patienten zeigte sich in den TAX 323- und 324-Studien mit 89,7 % (6) bzw. 84 % (5).

Bei Erstdiagnose befanden sich in der vorliegenden Studie mit 86,6 % der Großteil der Patienten im UICC-Stadium IV und zudem 5,4 % in Stadium III, was einem Anteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung von 92,0 % entspricht. Dieses Überwiegen der fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung des Kopf-Hals-Karzinoms stellte sich ebenfalls im Bericht zum Krebsgeschehen des Robert Koch-Instituts dar, jedoch in geringerem Ausmaß. Hier wurde eine fortgeschrittene Erkrankung bei 63 % der Frauen und 75 % der Männer angegeben, davon einem UICC-Stadium IV entsprechend bei 47 % bzw. 60 % (1). Da vor allem Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren von einer multimodalen Therapie mit

Chemotherapie und Bestrahlung profitieren, erklärt dies die Dominanz von höhergradigen UICC-Stadien in der vorliegenden Studienpopulation.

Die häufigste Tumorlokalisation im Patientengut bildete der Oropharynx bei 49,1 % der Patienten. Danach folgten in absteigender Reihenfolge Mehretagenkarzinome und Karzinome von Larynx, Hypopharynx und der Mundhöhle. Eine ähnliche Verteilung mit einer Dominanz von Oropharynxkarzinomen fand sich in der TAX 323-Studie mit einem Anteil von 46,1 % (6) und in der TAX 324-Studie mit 52 % (5).

Die häufigste Lokalisation der Karzinome im Kopf-Hals-Bereich stellt die Mundhöhle inklusive der Lippen dar (11). Da Neoplasien der Mundhöhle, insbesondere der Lippen, besser zugänglich sind als Malignome im Pharynx- bzw. Larynxbereich, kann eine mögliche Erklärung für den in der Studie niedrigeren Anteil an Mundhöhlenkarzinomen als in der Literatur sein, dass diesen häufiger eine operative als eine systemische Therapie zuteilwird. Außerdem erfolgt die Behandlung der Mundhöhlenkarzinome häufig durch Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen. Da in der vorliegenden Arbeit lediglich Patienten erfasst wurden, die in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik therapiert wurden, kann dies ein weiterer Erklärungsansatz für den niedrigen Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom sein.

5.2.2 Therapieschemata der ICT

Die vorliegende Studie untersucht das Therapieprinzip einer ICT nach TPF-Schema bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom. Die ICT nach TPF-Schema, welche die drei Zytostatika Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluoruracil beinhaltet, stellt den heutigen Therapiestandard der ICT bei Kopf-Hals-Karzinomen dar (2). Hinsichtlich der optimalen Dosierung der einzelnen Zytostatika und der optimalen Zyklenanzahl bestehen kontroverse Meinungen. In den zahlreichen Studien diesbezüglich existieren zahlreiche verschiedene Therapieschemata, wobei jeweils zwei bis vier Zyklen der ICT geplant waren. Zum Vergleich sind in Tabelle 7 die Studienschemata der wichtigsten Studien zur ICT nach TPF-Schema dargestellt.

Das in Mainz genutzte Therapieschema sah drei Zyklen der ICT vor mit jeweils Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-FU 750 mg/m² (pro Tag für 5 Tage), für genauere Details siehe auch Abschnitt 3.5 *Therapieschema und supportive Medikation*.

Studie	Therapie- zyklen	Docetaxel- Dosis (mg/m ²)	Cisplatin- Dosis (mg/m ²)	5-FU-Dosis (mg/m ² /Tag), (Dauer)
Posner et al. 2007 (TAX 324) (5)	3	75	100	1000 (4 Tage)
Vermorken et al. 2007 (TAX 323) (6)	4	75	75	750 (4 Tage)
Pointreau et al. 2009 (47)	3	75	75	750 (5 Tage)
Cohen et al. 2012 (DeCIDE) (72)	2	75	75	750 (5 Tage)
Haddad et al. 2013 (PARADIGM) (50)	3	75	100	1000 (4 Tage)
Lefebvre et al. 2013 (TREMPLIN) (8)	3	75	75	750 (5 Tage)
Hitt et al. 2014 (TTCC) (52)	3	75	75	750 (5 Tage)
Driessen et al. 2016 (CONDOR) (7)	4	75	75	750 (5 Tage)
Ghi et al. 2017 (53)	3	75	80	800 (4 Tage)
Geoffrois et al. 2018 (GORTEC 2007-02) (51)	3	75	75	750 (5 Tage)
Universitätsmedizin Mainz 2008-2014	3	75	75	750 (5 Tage)

Tabelle 7: Therapieschemata der ICT nach TPF-Schema der verschiedenen Studien im Überblick

5.2.3 Durchführbarkeit der ICT - Vorzeitige Therapieabbrüche

In der Mainzer Studie konnten 84,8 % der Patienten die drei geplanten Zyklen der ICT abschließen. Ein vorzeitiger Abbruch der ICT erfolgte bei 15,2 % der Patienten, in den meisten Fällen toxizitätsbedingt. Ein Patient verstarb während der ICT an einem akuten Koronarsyndrom, also am ehesten nicht toxizitätsbedingt.

In der randomisierten TAX 323-Studie von Vermorken et al. von 2007 brachen 22,0 % die ICT nach TPF-Schema vorzeitig ab, wobei 7,5 % geplante Abbrüche bei Tumorprogress unter der ICT waren. Bei 6,4 % der Patienten war die therapieassoziierte Toxizität ursächlich, außerdem ereigneten sich sechs Todesfälle (3,5 %). Somit war in der Studie von Vermorken et al. der

Anteil an Therapieabbrüchen höher als in der vorliegenden Arbeit. Erklärung dafür könnten die Unterschiede in den Einschlusskriterien der Studien sein, da in TAX 323 nur Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Erkrankung teilnahmen, die schon aufgrund dessen eine schlechtere Prognose hatten. Dies könnte auch ein Ansatzpunkt sein, um den höheren Anteil an Todesfällen zu erklären. Außerdem kann aufgrund des Therapieschemas, in dem vier Zyklen der ICT geplant waren, die längere Therapiedauer zu einer höheren Rate an Abbrüchen und Todesfällen geführt haben (6).

In der 2013 publizierte randomisierte Studie von Hitt et al. kam es bei 18,3 % der Patienten zum vorzeitigen Beenden der ICT nach TPF-Schema. Wie in der Mainzer Studie war auch hier das Toxizitätsprofil der häufigste Grund für den Therapieausstieg (9,8 %). Zusätzlich kam es zu frühzeitigen Therapieausstiegen bei 12,4 % der Patienten zwischen ICT und geplanter Radiotherapie. Es zeigte sich eine höhere Anzahl von Todesfällen (3,9 %) während der ICT. Da auch in diese Studie nur Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht rezidierbarem Tumor aufgenommen wurden, könnte der progrediente Erkrankungszustand eine Begründung für die höhere Inzidenz an Therapieabbrüchen und Todesfällen liefern (52).

In der GORTEC 2007-02 Studie von Geoffrois et al. brachen 17 % der Patienten die ICT frühzeitig ab, was einer höheren Rate entspricht verglichen mit der Mainzer Studie. Während der ICT kam es bei 6,6 % der Patienten zu Todesfällen, von denen 6,1 % toxizitätsbedingt waren. Die häufigste Todesursache waren Infektionen im Rahmen einer Neutropenie, obwohl alle Patienten eine prophylaktische Gabe von G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) und eine prophylaktische Antibiose mit Ciprofloxacin erhielten. In die GORTEC 2007-02 Studie wurden lediglich Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung mit einem Status N2b, N2c oder N3 eingeschlossen, was eine mögliche Begründung für die höhere Mortalität als in der vorliegenden Studie sein kann (51).

Insgesamt zeigte sich im Vergleich der vorliegenden Therapie mit anderen randomisierten Studien eine tendenziell etwas niedrigere, insgesamt aber ebenfalls hohe Anzahl an Therapieabbrüchen während der ICT.

Außerdem zeigte sich in der Studie der Universitätsmedizin Mainz eine niedrigere Mortalitätsrate während der ICT, was möglicherweise durch die Unterschiede in den Einschlusskriterien zu erklären ist, da in der Mainzer Studie auch Patienten in den UICC-Stadien I und II eingeschlossen wurden, die aufgrund einer geringeren Progredienz der Tumorerkrankung wahrscheinlich in einem besseren Allgemeinzustand waren.

In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in der vorliegenden Arbeit ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Patienten mit vorzeitig abgebrochener ICT hinsichtlich progressionsfreien Überlebens und lokoregionär rezidivfreiem Überleben.

5.2.4 Änderungen des Therapieschemas der ICT

Bei 18,8 % der Patienten kam es in der vorliegenden Studie während der ICT zu Abweichungen in der Zusammensetzung der Zytostatika oder zu Dosisreduktionen. Am häufigsten wurde Cisplatin aufgrund von starker Nephrotoxizität dosisreduziert, gestrichen oder durch Carboplatin ersetzt.

In der randomisierten DeCIDE-Studie von Cohen et al. erhielten 79 % der Patienten in jedem Zyklus die vollständige Chemotherapie-Dosis. Die drei Zytostatika wurden jeweils in etwa 15 % bis 20 % der Fälle dosisreduziert, wobei dies als Gabe von weniger als 90 % der Zieldosis definiert wurde. Eine mögliche Begründung für die tendenziell höhere Anzahl an notwendigen Dosisreduktionen in der Studie von Cohen et al. ist, dass die geplante Zykluslänge der ICT nur 21 Tage betrug, während es in der vorliegenden Studie 28 Tage waren. Somit bestand in der DeCIDE-Studie für die Patienten eine kürzere Zeit zur Regeneration vor dem nächsten Zyklus der ICT (49).

Vermorken et al. gaben für die TAX 323-Studie an, dass bei 10 % der Patienten in der TPF-Gruppe eine Dosisreduktion während der ICT notwendig war, also deutlich weniger als in der vorliegenden Studie. Da jedoch keine genaueren Angaben gemacht wurden, welches Medikament mit welchem Anteil dosisreduziert wurde, ist hier ein genauer Vergleich nicht möglich (6).

In der Analyse der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier-Methode zeigte sich für die Patientenkohorte, bei denen Dosisreduktionen von Zytostatika während der ICT nötig waren, kein statistisch signifikanter Nachteil.

Eine Studie von Ahn et al., die sich mit Dosisveränderungen während der ICT nach TPF-Schema befasste, zeigte ebenfalls keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben für die Patientenkohorte, bei der eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika erfolgte (73).

5.2.5 Therapieverzögerungen während der ICT

Unregelmäßigkeiten im Ablauf der ICT waren teilweise auf eine fehlende Einhaltung der Terminvorgaben zurückzuführen. Laut Plan sollte in der vorliegenden Studie auf den ersten Zyklus nach 28 Tagen der zweite und nach 55 Tagen der dritte Zyklus folgen. Der Median der Zeitspanne bis zum Beginn des zweiten Zyklus lag bei 29 Tagen und bis zum Beginn des dritten Zyklus bei 59 Tagen. Bei 14 Patienten (12,5 %) fand sich ein um mehr als sieben Tage verzögerter Start eines Zyklus.

In der Studie TAX 323 von Vermorken et al. wurde angegeben, dass es insgesamt bei 22 % zu zeitlichen Verzögerungen während der TPF-ICT kam. Bei 9 % der Patienten war eine Verspätung von über einer Woche zu vermelden, was in etwa dem Anteil in der vorliegenden Arbeit entspricht (6).

In der TAX 324-Studie von Posner et al. wurden bei 29 % der Patienten Verspätungen im Therapieablauf angegeben, wobei hier nicht explizit definiert wurde, ab welcher Dauer eine Verspätung gewertet wurde (5).

In der vorliegenden Studie ergaben sich in den Überlebenszeitanalysen statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem, metastasenfreiem und lokoregionär rezidivfreiem Überleben für die Patientenkohorte, bei der es zu einer zeitlichen Verzögerung während der ICT kam. Verglichen wurde die Patientenkohorte mit einem Beginn des dritten Chemotherapiezyklus bis 59 Tage nach Beginn des ersten Zyklus, (da dies dem Median der Dauer zwischen Beginn des ersten und dritten Zyklus entspricht) mit der Kohorte mit einem Beginn des dritten Zyklus länger als 59 Tage nach Beginn der ICT.

5.2.6 Toxizitäten während der ICT

Die Toxizitäten während der ICT wurden nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 eingeteilt (71).

Schwerwiegende Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3 oder 4) ereigneten sich insgesamt bei 61 Patienten (54,5 %).

An hämatologischen Nebenwirkungen trat am häufigsten (98,3 % der Patienten) eine Anämie auf, wobei diese meist nur mild oder moderat ausgeprägt waren (kumuliert bei 96,5 %).

Leukopenien wurden insgesamt bei 84,4 % der Patienten festgestellt, wobei diese meist in schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung auftraten (33,9 % Grad 3; 20,5 % Grad 4).

Eine schwere Anämie (CTCAE Grad 3-4) wurde in der Studie von Hitt et al. bei 2,7 % der Patienten dokumentiert. Die niedrige Rate an schweren Anämien stellte sich damit bei Hitt et al. analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie dar.

Bei Hitt et al. wurde bei 15,7 % eine schwerwiegende Leukopenie beobachtet (9,2 % Grad 3; 6,5 % Grad 4). Es wurden keine Angaben zu milden und moderaten Nebenwirkungen gemacht. Im Vergleich zur Mainzer Studie zeigte sich hier also ein geringerer Anteil an schwerwiegenden Leukopenien. Im Verlauf der Studie von Hitt et al. wurde eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) und eine Antibiotikatherapie mit Ciprofloxacin implementiert, um Leukopenien vorzubeugen und die Gefahr von Infektionen zu reduzieren. Auch in der Studie der Universitätsmedizin Mainz war an Tag 6 jedes Zyklus eine einmalige Gabe von 30 Millionen Einheiten G-CSF geplant. Dass in der vorliegenden Studie eine deutlich höhere Anzahl an schwerwiegenden Leukopenien zu finden war, kann auf eine niedrigere Dosis oder einen späteren Zeitpunkt der Gabe zurückzuführen sein. Genauere Angaben zu Dosis und Zeitpunkt der G-CSF-Gabe wurden in der Studie von Hitt et al. nicht gemacht. Außerdem wurde nicht dargestellt, wie sich die

Leukopenieraten nach Einführung der prophylaktischen G-CSF-Therapie veränderten, weshalb die Vergleiche diesbezüglich eingeschränkt sind (52).

In der DeCIDE-Studie von Cohen et al. zeigte sich eine ähnliche Verteilung von Anämien bei Patienten, die hauptsächlich eine milde (59 %) oder moderate (26 %) Anämie entwickelten. Eine schwere Ausprägung war wie in der vorliegenden Arbeit sehr selten (0,9 %).

In der DeCIDE-Studie entwickelten 70 % der Patienten eine Leukopenie, welche bei 28 % der Patienten schwergradig (Grad 3 oder 4) war. Im Vergleich war die Prävalenz insgesamt geringer und die aufgetretenen Leukopenien waren leichtgradiger als in der Mainzer Studie. Auch in der DeCIDE-Studie wurde eine prophylaktische G-CSF-Gabe durchgeführt, ohne detaillierte Angaben zu Dosis oder Zeitpunkt der Gabe (72).

Eine Studie, in der eine Primärprophylaxe mit G-CSF explizit nicht zulässig war, war die TAX 324-Studie von Posner et al. Hier gab es bei einem sehr hohen Anteil von 83 % der Patienten im TPF-Arm eine schwere Neutropenie. Da hier die Zahl der neutrophilen Granulozyten und nicht der Leukozyten betrachtet wurde, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Jedoch kann von einer gleichen Tendenz ausgegangen werden, da die neutrophilen Granulozyten als Untergruppe den größten Anteil der Leukozyten bilden. Die höheren Inzidenzen schwerer Neutropenien und zudem schwerer Anämien (bei 12 % der Patienten) können außerdem durch das amerikanische Therapieschema der ICT erklärt werden, welches drei Zyklen Docetaxel (75 mg/m²), Cisplatin (100 mg/m²) und 5-FU (1000 mg/m² pro Tag für vier Tage) vorsah. Im Vergleich zum Therapieschema in der vorliegenden Studie (drei Zyklen Docetaxel (75 mg/m²), Cisplatin (75 mg/m²) und 5-FU (750 mg/m² pro Tag für fünf Tage) waren in der TAX 324-Studie also deutlich höheren Dosierungen von Cisplatin und 5-FU geplant mit einer potenziell stärkeren Toxizität (5).

An nicht-hämatologischen Nebenwirkungen traten im Patientenkollektiv der Mainzer Studie vor allem Beeinträchtigungen der Nieren- und Leberfunktion auf. Eine Nierenfunktionseinschränkung mit Erhöhung des Kreatininwerts trat bei 36,6 % der Patienten auf, jedoch bei nur 1,8 % der Patienten in schwerer Form.

In der DeCIDE-Studie von Cohen et al. wurden bei 22,4 % der Patienten Kreatininwerterhöhungen dokumentiert, wobei diese bei nur 0,7 % der Patienten schwergradig waren. Das entspricht einem geringeren Anteil an Patienten mit erhöhten Nierenretentionsparametern als in der vorliegenden Studie bei einer ähnlichen Tendenz hinsichtlich einer größtenteils eher moderaten Einschränkung der Nierenfunktion (72).

In der Studie von Hitt et al. zeigte sich ein im Vergleich zur vorliegenden Studie höherer Anteil an schwergradigen Nierenfunktionseinschränkungen (Grad 3/4) von 6,5 % (52).

Auch bei Geoffrois et al. wurde ein höherer Anteil von 3,5 % an schwerwiegenden Einschränkungen der Nierenfunktion angegeben (51).

Somit lagen die Ergebnisse der Mainzer Studie zum Auftreten von Erhöhungen der Nierenretentionsparameter im Mittelfeld zwischen den Ergebnissen der großen randomisierten Studien.

Eine Erhöhung der Transaminasen als Zeichen einer Leberparenchymschädigung gab es in der Mainzer Studie bei 72,3 % der Patienten, davon bei 4,5 % der Patienten in schwerer Ausprägung.

In einer randomisierten Studie von Ghi et al. von 2017 wurde angegeben, dass es bei 2 % der Patienten während der TPF-ICT zu schweren Leberfunktionseinschränkungen kam; es wurden keine Angaben zu milden oder moderaten Ausprägungen gemacht. Dies entspricht einer höheren Rate an schweren Leberparenchymschäden als in der vorliegenden Studie (53). In einer Studie von Geoffrois et al. traten während der ICT in der TPF-Kohorte in keinem Fall Leberwerterhöhungen in schwerer Ausprägung auf (51).

5.2.7 Therapieansprechen auf die ICT

Ein positives Tumoransprechen nach der ICT lag in der vorliegenden Studie bei 81,2 % der Patienten vor. Von diesen hatte der Großteil eine Teilremission (72,3 %) und nur ein kleinerer Anteil eine Vollremission (8,0 %). Bei 2,7 % der Patienten zeigte sich eine stabile Erkrankung und bei 4,5 % der Patienten wurde ein Tumorprogress nach der ICT festgestellt.

In der Tabelle 7 sind zum Vergleich Ansprechraten nach der ICT bei großen randomisierten Studien dargestellt.

Es zeigten sich positive Ansprechraten von 64-68 % bei Cohen et al. und bei Vermorken et al. (72) (6) bis zu 80 % bei Pointreau et al. und Hitt et al. (47) (52). Der schlechteste Wert für ein positives Therapieansprechen fand sich bei Geoffrois et al. mit lediglich 44,5 % (51).

Damit lässt sich die Ansprechraten der ICT in der Mainzer Studie im Vergleich mit den genannten prospektiven Studien mit 81,2 % im oberen Feld einordnen. Teilremissionen machten in der vorliegenden Studie und in den meisten der aufgeführten Studien jeweils den größten Anteil an den Fällen mit positivem Ansprechen aus. In der vorliegenden Studie wurden Vollremissionen bei 8% der Patienten festgestellt, was vergleichbar ist mit dem Ergebnis der TAX 323-Studie (6) und der DeCIDE-Studie (72). Der mit Abstand höchste Wert mit 41,8 % Vollremissionen wurde von Pointreau et al. angegeben (47), an zweiter Stelle folgte eine Rate von 33 % bei Hitt et al. (52).

Alle in der Tabelle aufgeführten Studien schlossen nur Patienten im UICC-Stadium III bis IV ein, was die teilweise erheblich schlechteren Werte für das positive Ansprechen erklären kann, da in der vorliegenden Studie Patienten in den UICC-Stadien I bis IV eingeschlossen wurden.

Lediglich bei Geoffrois et al. war ein Einschlusskriterium ein Lymphknotenstatus N2b, N2c oder N3, entsprechend einem UICC-Status IVA oder IVB (51).

Es gilt erneut zu betonen, dass in den Studien unterschiedliche Therapieschemata für die ICT genutzt wurden (siehe Tabelle 8). Dasselbe Therapieschema wie in der Studie der Universitätsmedizin Mainz wurde auch in den Studien von Pointreau et al. (47), Hitt et al. (52) und Geoffrois et al. (51) verwendet. In den anderen Studien gab es jeweils Diskrepanzen hinsichtlich Zytostatikadosierungen und/ oder Anzahl der Therapiezyklen. Dies erschwert den Vergleich der Ansprechraten.

Studie	Positives Ansprechen	Vollremission	Teilremission	Kein Ansprechen	Stabile Erkrankung	Tumorprogress
Posner et al. 2007 (TAX 324) (5)	72 %	17 %	55 %	19 %	12 %	7 %
Vermorken et al. 2007 (TAX 323) (6)	67,8 %	8,5 %	59,3 %	k.A.	k.A.	k.A.
Pointreau et al. 2009 (47)	80,0 %	41,8 %	38,2 %	15,0 %	11,8 %	3,2 %
Cohen et al. 2012 (DeCIDE) (72)	64 %	8,8 %	55,2 %	27,4 %	23 %	4,4 %
Hitt et al. 2014 (TTCC) (52)	80 %	33 %	47 %	15 %	11 %	4 %
Geoffrois et al. 2018 (GORTEC 2007-02) (51)	44,5 %	4 %	40,5 %	44,5 %	39 %	5,5 %
Universitätsmedizin Mainz 2008-2014	81,2 %	8,0 %	72,3 %	7,2 %	2,7 %	4,5 %

Tabelle 8: Ansprechen auf die ICT in den verschiedenen Studien im Vergleich, „k.A.“ = keine Angabe

5.2.8 Anschlusstherapie nach der ICT

Die Wirksamkeit und die Langzeitergebnisse der ICT nach TPF-Schema können für sich allein nicht bewertet werden, da im Anschluss an die ICT stets eine Anschlusstherapie, meist in Form einer Radiotherapie, geplant war. In Tabelle 9 werden die verschiedenen Schemata der Anschlusstherapien an die ICT in den großen randomisierten Studien zur ICT nach TPF-

Schema dargestellt. Es fällt eine außerordentliche Heterogenität der Therapiemöglichkeiten auf.

In der vorliegenden Studie erfolgte bei 91,1 % der Patienten im Anschluss an die ICT eine Radiotherapie, wobei die Art der Radiotherapie verschieden war. Am häufigsten (bei 48,2 % der Patienten) fand eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin statt. Andere durchgeführte Anschlusstherapien waren eine Radioimmuntherapie mit Cetuximab (17,9 %), eine operative Therapie teilweise in Kombination mit einer Bestrahlung, eine alleinige Radiotherapie bzw. eine Immunchemotherapie.

Studie	Anschluss therapie nach ICT
Posner et al. 2007 (TAX 324) (5)	Radiochemotherapie (Carboplatin)
Vermorken et al. 2007 (TAX 323) (6)	Alleinige Radiotherapie
Ahn et al. 2007 (73)	Radiochemotherapie (Cisplatin)
Pointreau et al. 2009 (47)	Alleinige Radiotherapie <i>oder</i> Radiochemotherapie (Cisplatin)
Cohen et al. 2012 (DeCIDE) (72)	Radiochemotherapie (5-FU, Docetaxel und Hydroxyurea)
Haddad et al. 2013 (PARADIGM) (50)	Radiochemotherapie (Carboplatin oder Docetaxel)
Lefebvre et al. 2013 (TREMPLIN) (8)	Radiochemotherapie (Cisplatin) <i>oder</i> Radioimmuntherapie (Cetuximab)
Hitt et al. 2014 (TTCC) (52)	Radiochemotherapie (Cisplatin)
Driessen et al. 2016 (CONDOR) (7)	Radiochemotherapie (Cisplatin)
Ghi et al. 2017 (53)	Radiochemotherapie (Cisplatin und 5-FU) <i>oder</i> Radioimmuntherapie (Cetuximab)
Geoffrois et al. 2018 (GORTEC 2007-02) (51)	Radioimmuntherapie (Cetuximab)

Tabelle 9: Schemata der Anschluss therapien nach der ICT der verschiedenen Studien im Vergleich

Die hohe Anzahl an unterschiedlichen Möglichkeiten der Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer systemischen Therapie, nach der ICT nach TPF-Schema wirft die Frage auf, welche von diesen die optimale Anschluss therapie darstellt. Hier soll zunächst auf die Durchführbarkeit der Bestrahlung an sich und der systemischen Therapie während der Bestrahlung und später auf Langzeitergebnisse der Studien eingegangen werden.

5.2.9 Durchführbarkeit der Radiotherapie

In der Mainzer Studie lag die mittlere Bestrahlungsdosis bei 67,8 Gy bei einer Zieldosis von 70 Gy. 97,0 % der Patienten, bei denen eine Angabe zur Strahlendosis vorlag, konnten mit über 90 % der geplanten 70 Gy bestrahlt werden.

In der CONDOR-Studie von Driessen et al. erhielten die Patienten nach einer ICT nach TPF-Schema im Anschluss eine Radiochemotherapie mit Cisplatin, wobei die Patienten hier entweder dreimalig 100 mg/m² oder alternativ 40 mg/m² Cisplatin wöchentlich für sechs Wochen erhielten. Es wurde festgestellt, dass in beiden Patientenkohorten bei der Mehrheit der Patienten die Strahlendosis vollständig verabreicht werden konnte. Die mittleren Bestrahlungsdosen in beiden Gruppen lagen bei 68,3 und 69,0 Gy bei einem Zielwert von 70 Gy. Insgesamt erhielten 96,4 % der Patienten über 90 % der geplanten Strahlendosis (7). In der GORTEC 2007-02 Studie von Geoffrois et al. lag die mittlere Bestrahlungsdosis in der Kohorte mit TPF-ICT und anschließender Radioimmuntherapie bei 69,2 Gy bei einem Zielwert von 70 Gy (51).

Somit zeigte sich in der vorliegenden Studie, wie auch in der CONDOR- und GORTEC 2007-02 Studie, dass bei nahezu allen Patienten die Bestrahlung planmäßig durchgeführt werden konnte, unabhängig von der simultanen systemischen Therapie.

5.2.10 Durchführbarkeit der systemischen Therapie während der Radiotherapie

In der vorliegenden Arbeit konnte die simultane Chemotherapie während der Bestrahlung bei 66,7 % der Patienten, von denen Informationen vorlagen, wie geplant mit zwei Zyklen Cisplatin mit jeweils 60 mg/m² Cisplatin durchgeführt werden. Insgesamt war somit eine Therapie mit 120 mg/m² Cisplatin geplant. Bei 27,8 % Patienten wurde die Radiochemotherapie nach einem Zyklus beendet und auf eine wöchentliche Immuntherapie mit Cetuximab umgestellt. Bei weiteren 3,2 % der Patienten musste die Radiotherapie aufgrund von starken Nebenwirkungen der simultanen Chemotherapie pausiert werden.

Die simultane Immuntherapie mit Cetuximab bestand laut Protokoll aus einer Therapie mit kumulativ 1900 mg/m² Cetuximab. Cetuximab konnte bei 80,0 % der Patienten, von denen Daten diesbezüglich vorlagen, vollständig verabreicht werden.

Die TREMP LIN-Studie von Lefebvre et al. untersuchte 2013, inwiefern sich Unterschiede in den Therapieergebnissen zeigten bei Patienten mit Larynx- oder Hypopharynxkarzinom, die zunächst eine ICT nach TPF-Schema erhielten und im Anschluss entweder eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie oder eine Cetuximab-basierte Radioimmuntherapie. Es ergaben sich deutliche Differenzen in der Durchführbarkeit der verschiedenen Anschlusstherapien. Während bei 71 % der Patienten die simultane Immuntherapie mit Cetuximab während der Radiotherapie nach Protokoll durchgeführt werden konnte, waren es bei den Patienten mit

simultaner Chemotherapie mit Cisplatin nur 43 %, bei denen der Cisplatin-Zielwert erreicht wurde (8).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, analog zur TREMPLIN-Studie, dass nach einer TPF-ICT während der Radiotherapie häufiger die simultane Immuntherapie mit Cetuximab als die simultane Chemotherapie mit Cisplatin vollständig verabreicht werden konnte. Die Durchführbarkeit der simultanen Chemotherapie war in der vorliegenden Studie besser als in der Studie von Lefebvre et al., da hier mit 120 mg/m² von vornherein eine niedrigere Dosis von Cisplatin geplant war, im Vergleich zu 300 mg/m² bei Lefebvre et al. (8). Eine weitere Studie, die die Ausführbarkeit der systemischen Therapien während der Bestrahlung nach erfolgter ICT untersuchte, war die CONDOR-Studie von Driessen et al., in der Patienten nach der TPF-ICT einer Radiochemotherapie unterzogen wurden, entweder mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin für 6 Wochen (Cis40-Arm) oder mit einer dreimaligen Gabe von 100 mg/m² Cisplatin (Cis100-Arm). Es zeigte sich, dass aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen nur ein Bruchteil der Patienten die angestrebte Cisplatin-Dosis während der Radiotherapie erhalten konnte; im Cis100-Arm waren es 22 % und im Cis40-Arm 41 %. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine Cisplatin-haltige Radiochemotherapie nach einer ICT nach TPF-Schema keine geeignete Therapie ist, vor allem nicht in Form einer Hochdosis-Cisplatin-Therapie mit einer Cisplatin-Gesamtdosis von 300 mg/m².

Die vorliegende Studie bestätigte die Ergebnisse der CONDOR-Studie mit einer hohen Rate an nötigen Therapiemodifikationen während der Cisplatin-basierten Radiochemotherapie. Im Vergleich kam es in der CONDOR-Studie zu deutlich mehr nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen und Dosisreduktionen. In der CONDOR-Studie erhielten lediglich 22 % bzw. 41 % der Patienten die Cisplatin-Zieldosis, während es in der Mainzer Studie 66,7 % der Patienten waren. Eine mögliche Erklärung für die bessere Durchführbarkeit der Cisplatin-basierten Radiochemotherapie in der Mainzer Studie ist die niedrigdosierte Cisplatintherapie mit einer Cisplatin-Dosis von 120 mg/m² im Vergleich zu 240 mg/m² bzw. 300 mg/m² in der CONDOR-Studie (7).

5.2.11 Toxizitäten während der Radiotherapie

Die häufigsten Toxizitäten unter der Radiotherapie waren in der vorliegenden Studie Mukositis (42,6 %), Dermatitis oder Erythem (42,6 %) und Xerostomie (31,6 %).

In der Radiochemotherapie-Kohorte gab es eine höhere Rate an Dysphagie und Xerostomie, während in der Radioimmuntherapie-Kohorte die Inzidenz von dermatologischen Nebenwirkungen deutlich höher war.

In der TREMPLIN-Studie, in der Patienten nach der TPF-ICT entweder eine Radiochemotherapie mit Cisplatin oder eine Radioimmuntherapie mit Cetuximab erhielten, waren die beiden häufigsten Nebenwirkungen ebenfalls Mukositis und dermatologische

Nebenwirkungen. Hierbei trat eine Mukositis in beiden Kohorten mit derselben Inzidenz auf (45-46 %), entsprechend einer vergleichbaren Rate wie in der vorliegenden Arbeit. Auch bei Lefebvre et al. traten dermatologische Nebenwirkungen gehäuft in der Cetuximab-Kohorte auf (57 % der Patienten). In der Cisplatin-Kohorte gab es eine höhere Inzidenz an akuten Nierenschädigungen (15,5 %) sowie an hämatologischen Nebenwirkungen (14 %), sodass hier bei einem höheren Anteil an Patienten (57 % vs. 34 %) eine Dosisreduktion der Chemotherapie aufgrund der ausgeprägten Toxizität nötig wurde (8).

In der CONDOR-Studie von Driessen et al., in der im Anschluss an die ICT eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie geplant war, fanden sich ebenfalls unter den häufigsten Nebenwirkungen Mukositis (87,5 %) und Dysphagie (85,7 %). An erster Stelle stand hier jedoch die Fatigue (92,9 %) als unerwünschte Wirkung der Bestrahlung. Die Nebenwirkungen traten damit insgesamt in erheblich mehr Fällen als in der Mainzer Studie auf. Auch hier ist eine mögliche Erklärung die Durchführung der Radiochemotherapie in Form einer Hochdosistherapie mit Cisplatin bei Driessen et al.. Patienten erhielten entweder dreimalig 100 mg/m² oder wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin für sechs Wochen. Die Zielwerte für Cisplatin in der Radiochemotherapie lagen bei Driessen et al. damit bei 300 mg/m² bzw. 240 mg/m² und damit deutlich höher als in der vorliegenden Arbeit mit einer Zieldosis von 120 mg/m² (7).

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Studie eine vergleichbare Inzidenz der Nebenwirkungen der Radiotherapie wie in den genannten randomisierten Studien. Bezüglich der Verträglichkeit der simultanen systemischen Therapien zeigte sich in der Cetuximab-Kohorte lediglich eine höhere Inzidenz an akneiformen Ausschlägen. In der Cisplatin-Kohorte gab es häufigere Fälle von Dysphagie und Xerostomie und aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen kam es bei einem höheren Anteil der Patienten zu Abbrüchen der Cisplatin-Therapie. Aufgrund der niedrigeren geplanten Cisplatin-Dosis kam es in der Mainzer Studie insgesamt zu einer tendenziell niedrigeren Inzidenz an schweren Nebenwirkungen als in der CONDOR-Studie.

Somit ergab sich in Bezug auf die Langzeitergebnisse die Frage nach der bestmöglichen Anschlusstherapie nach der ICT nach TPF-Schema. Darauf soll später eingegangen werden, siehe Abschnitt 5.2.15 *Frage nach der optimalen Anschlusstherapie nach TPF-ICT*.

5.2.12 Rezidive und Metastasierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien

Studie	Rezidiv insgesamt	Lokoregionäres Rezidiv	Fernmetastasen	Kombiniert lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	Zweitkarzinom
Posner et al. 2007 (TAX 324) (5)	35 %	30 % - PT 17 % - LK 9 % - PT und LK kombiniert 5 %	4 %	1 %	4 %
Vermorken et al. 2007 (TAX 323) (6)	57,1 %	k.A.	12,9 %	k.A.	k.A.
Pointreau et al. 2009 (47)	k.A.	PT 18,6 % LK 14,7 %	10,9 %	k.A.	3,6 %
Cohen et al. 2012 (DeCIDE) (49) (72)	k.A.	9 %	13,4 %	k.A.	k.A.
Lefebvre et al. 2013 (TREMPLIN) (8) (Cisplatin-Arm)	k.A.	PT 13,3 % LK 6,7 %	8,3 %	k.A.	11,7 %
Driessen et al. 2016 (CONDOR) (7) (Cis100-Arm)	k.A.	20 %	10 %	k.A.	7,1 %
Ghi et al. 2017 (53)	k.A.	k.A.	13 %	k.A.	k.A.
Universitätsmedizin Mainz 2008-2014	35,2 %	21,4 % - PT 19,6 % - LK 1,8 %	6,4 % (M1 initial ausgenommen)	7,4 % (M1 initial ausgenommen)	8,0 %

Tabelle 10: Rezidive und Metastasierung bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien. „PT“ = Primärtumor, „LK“ = regionäre Lymphknoten, „k.A.“ = keine Angabe

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten (maximale Nachbeobachtungszeit 139 Monate) bei 35,2 % der Patienten ein Rezidiv festgestellt. Am häufigsten trat ein Rezidiv in Form eines isolierten Lokalrezidivs auf (19,6 % der Patienten). Isolierte zervikale Lymphknotenmetastasen waren selten (1,8 % der Patienten). Fernmetastasen entwickelten 13,9 % der Patienten mit initial nicht metastasierter Erkrankung, davon bei 6,4 % der Patienten in Form von isolierten Fernmetastasen und bei 7,4 % in Form einer Kombination aus lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasen.

In Tabelle 10 sind die Rezidivraten der vorliegenden Studie im Vergleich mit großen randomisierten Studien dargestellt, wobei die Häufigkeiten im Auftreten von lokoregionären Rezidiven, regionären Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sowie Zweitkarzinomen angegeben sind. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind für die TREMPLIN-Studie von

Lefebvre et al. lediglich die Ergebnisse des Studienarms mit einer Cisplatin-basierter Radiochemotherapie im Anschluss an die ICT angegeben statt Cetuximab-basierter Radioimmuntherapie im Vergleichsarm. Für die CONDOR-Studie von Driessen et al. sind nur die Werte des Studienarms angegeben, der während der Radiochemotherapie eine dreimalige Gabe von 100 mg/m² Cisplatin erhielt (statt sechsmal 40 mg/m² Cisplatin im Vergleichsarm). Für einige Studien wurden Angaben zu Rezidivhäufigkeiten in Form von relativen Häufigkeiten gemacht, wie in Tabelle 9 dargestellt. Dabei wird jeweils detailliert gezeigt, welcher Anteil der Patienten jeweils ein Lokalrezidiv, ein regionäres Lymphknotenrezidiv, Fernmetastasen oder eine Kombination von mehreren dieser Rezidivarten entwickelte. Bei anderen Studien wurden nicht die einzelnen Formen der Rezidivarten angegeben, sondern nur die davon abgeleiteten Daten zum progressionsfreien Überleben, lokoregionär rezidivfreiem Überleben und metastasenfremem Überleben. Diese Werte sind in Tabelle 10 angegeben.

Wie auch in der vorliegenden Studie stellten bei den meisten der genannten großen Studien lokoregionäre Rezidive die häufigste Form dar. Hierzu zählten sowohl Lokalrezidive als auch Rezidive der lokalen, zervikalen Lymphknotenmetastasen.

Eine auffallend hohe Rezidivrate mit 57,1 % zeigte sich bei Vermorken et al. in der TAX 323-Studie. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei TAX 323 im Anschluss an die ICT eine alleinige Bestrahlung vorgesehen war und keine simultane Chemotherapie oder Immuntherapie (6). Die Metaanalyse MACH-NC von Pignon et al. von 2009 zeigte eine Verbesserung der Prognose für Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie verglichen mit Patienten, die lediglich eine Radiotherapie erhielten (42).

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass im direkten Vergleich die Patientenkohorten, die im Anschluss an die ICT eine Radiochemotherapie oder Radioimmuntherapie erhielten, einen Überlebensvorteil sowie eine Verbesserung von progressionsfreiem und lokoregionär rezidivfreiem Überleben gegenüber der Patientenkohorte hatte, die sich einer alleinigen Radiotherapie unterzog.

Die Rate an lokoregionären Rezidiven der Mainzer Studie ließ sich mit 28,8 % im Vergleich mit den großen randomisierten Studien im oberen Mittelfeld einordnen. Mit einer lokoregionären Rezidivrate von 33,3 % gaben Pointreau et al. den höchsten Wert an (47), gefolgt von 30 % bei Posner et al. in der TAX 324-Studie (5). Der niedrigste Wert für lokoregionäre Rezidive wurde mit 9 % bei Cohen et al. verzeichnet (49).

Bezogen auf den Anteil der Patienten, der im Verlauf der Studien Fernmetastasen entwickelte, waren die Angaben der Mainzer Studie mit 13,9 % tendenziell höher als in den großen aufgeführten Studien. Da in die vorliegende Studie auch Patienten eingeschlossen wurden,

bei denen bereits Fernmetastasen diagnostiziert waren, gilt hier erneut zu betonen, dass diese Patienten nicht in die Berechnungen zur Häufigkeit von Fernmetastasierungen eingeschlossen wurden. Ein ähnlicher Anteil an Patienten mit einer Fernmetastasierung von etwa 13 % wurde bei Vermorken et al. (6), Cohen et al. (49) und Ghi et al. (53) angegeben. Deutlich niedrigere Fernmetastasierungsraten fanden sich bei Posner et al. mit 4 % (5) und bei Lefebvre et al. mit 8,3 % (6).

Obwohl das mediane Follow up in der Mainzer Studie mit 33 Monaten eher im unteren Bereich lag, war die Dauer des maximalen Beobachtungszeitraum mit 139 Monaten sehr lang. Das Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom ist in den ersten eineinhalb bis sechs Jahren nach Erstdiagnose am größten, danach aber weiterhin deutlich erhöht. Deshalb stieg aufgrund der langen Nachbeobachtungszeit die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung in der Population an (27).

Ein weiteres Risiko für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom besteht in der Entwicklung von Zweitkarzinomen. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Patienten, die im Verlauf ein Zweitkarzinom entwickelten, bei 8,0 %. Im Vergleich mit den in der Tabelle 9 angegebenen Studien lag dieser Wert im mittleren Bereich.

Eine deutlich niedrigere Rate von etwa 4 % gaben Vermorken et al. (6) und Pointreau et al. (47) an. Die CONDOR-Studie zeigte mit einer Rate von 7,1 % an Zweitkarzinomen ein ähnliches Ergebnis wie das in der vorliegenden Arbeit (7), wohingegen bei Lefebvre et al. bei einem höheren Anteil mit 11,7 % der Patienten (8) während des Follow up ein Zweitkarzinom diagnostiziert wurde.

In einer großen retrospektiven Längsschnittstudie an 2550 Patienten von Spector et al. wurde bei Patienten mit Hypopharynx- und Larynxkarzinom ein Anteil von 8,9 % angegeben, der im Verlauf ein Zweitkarzinom entwickelte (27). Am häufigsten fanden sich Zweitkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts, allen voran erneute Kopf-Hals-Karzinome wie Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome, sowie Bronchialkarzinome und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus (62). In der Mainzer Studie wurden bei zwei Patienten während des Follow up Zeitraums Zweitkarzinome des oberen Aerodigestivtrakts festgestellt, davon in einem Fall ein Bronchialkarzinom und in einem anderen Fall ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In den großen randomisierten Studien, die in Tabelle 9 dargestellt sind, wurden keine genauen Angaben gemacht, welche Arten von Zweitkarzinomen bei den Patienten diagnostiziert wurden.

Aufgrund des hohen Risikos für Zweitkarzinome ist, vor allem in den ersten Jahren nach Diagnosestellung des Kopf-Hals-Karzinoms, eine engmaschige Nachsorge notwendig, um sowohl Rezidive als auch Zweitkarzinome frühzeitig zu erkennen.

5.2.13 Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Lokoregionär rezidivfreies Überleben	Metastasenfreies Überleben	Follow up (Monate)
Posner et al. 2007 (TAX 324) (5)	Median: 71 Mon. 1-JÜR: 80 % 2-JÜR: 67 % 3-JÜR: 62 %	Median: 36 Mon. 1-JÜR: 64 % 2-JÜR: 53 % 3-JÜR: 49 %	k.A.	k.A.	Median: 42
Vermorken et al. 2007 (TAX 323) (6)	Median: 18,8 Mon. 1-JÜR: 72 % 2-JÜR: 43 % 3-JÜR: 37 %	Median: 11 Mon. 1-JÜR: 48 % 2-JÜR: 25 % 3-JÜR: 17 %	k.A.	k.A.	Median: 51,5
Pointreau et al. 2009 (47) (48)	Median: 60 Mon. 1-JÜR: 88 % 2-JÜR: 74 % 3-JÜR: 62 % 5-JÜR: 50,9 % 10-JÜR: 30,2 %	Median: 49 Mon. 1-JÜR: 78 % 2-JÜR: 62 % 3-JÜR: 55 % 5-JÜR: 42,4 % 10-JÜR: 25,0 %	Median: 56 Mon. 1-JÜR: 79 % 2-JÜR: 65 % 3-JÜR: 58 % 5-JÜR: 46,6 % 10-JÜR: 27,9 %	k.A.	Median: 105
Cohen et al. 2012 (DeCIDE) (49) (72)	Median: k.A. 1-JÜR: 90 % 2-JÜR: 82 % 3-JÜR: 77 % 5-JÜR: 68 %	Median: k.A. 1-JÜR: 82 % 2-JÜR: 73 % 3-JÜR: 68 % 5-JÜR: 62 %	k.A.	Median: k.A. 1-JÜR: 85 % 2-JÜR: 76 % 3-JÜR: 70 % 5-JÜR: 63 %	k.A.
Haddad et al. 2013 (PARADIGM) (50)	Median: k.A. 1-JÜR: 87 % 2-JÜR: 76 % 3-JÜR: 71 % 5-JÜR: 71 %	Median: k.A. 1-JÜR: 77 % 2-JÜR: 69 % 3-JÜR: 67 % 5-JÜR: 64 %	k.A.	k.A.	Median: 49
Lefebvre et al. 2013 (TREMPLIN) (8) (Cisplatin-Arm)	Median: k.A. 1-JÜR: 92 % 2-JÜR: 84 % 3-JÜR: 75 % 5-JÜR: 67 %	k.A.	k.A.	k.A.	Median: 36
Hitt et al. 2014 (TTCC) (52)	Median: 27,0 Mon. 1-JÜR: 71 % 2-JÜR: 53 % 3-JÜR: 41 %	Median: 14,6 Mon. 1-JÜR: 59 % 2-JÜR: 40 % 3-JÜR: 37 %	k.A.	k.A.	Median: 23,8
Driessen et al. 2016 (CONDOR) (7) (Cis100-Arm)	Median: k.A. 1-JÜR: 90 % 2-JÜR: 77 % 3-JÜR: 70 %	Median: k.A. 1-JÜR: 82 % 2-JÜR: 69 % 3-JÜR: 69 %	k.A.	k.A.	Median: 38
Ghi et al. 2017 (53)	Median: 54,7 Mon. 1-JÜR: 82 % 2-JÜR: 64 %	Median: 30,5 Mon. 1-JÜR: 72 % 2-JÜR: 55 %	Median: k.A. 1-JÜR: 77 % 2-JÜR: 65 %	k.A.	Median: 44,8

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Lokoregionär rezidivfreies Überleben	Metastasenfreies Überleben	Follow up (Monate)
	3-JÜR: 57,5 % 5-JÜR: 47 %	3-JÜR: 47 % 5-JÜR: 42 %	3-JÜR: 59 % 5-JÜR: 56 % (*)		
Geoffrois et al. 2018 (GORTEC 2007-02) (51)	Median: k.A. 1-JÜR: 72 % 2-JÜR: 49 % 3-JÜR: 37 % 5-JÜR: 28 %	Median: k.A. 1-JÜR: 52 % 2-JÜR: 38 % 3-JÜR: 33 % 5-JÜR: 26 %	Median: k.A. 1-JÜR: 56 % 2-JÜR: 43 % 3-JÜR: 40 % 5-JÜR: 38 %	Median: k.A. 1-JÜR: 86 % 2-JÜR: 78 % 3-JÜR: 75 % 5-JÜR: 71 %	Median: 33,6
Universitätsmedizin Mainz 2008-2014	Median: 89 Mon. 1-JÜR: 89,7 % 2-JÜR: 76,3 % 3-JÜR: 65,6 % 5-JÜR: 59,0 %	Median: 31 Mon. 1-JÜR: 75,1 % 2-JÜR: 55,8 % 3-JÜR: 47,3 % 5-JÜR: 42,7 %	Median: 41 Mon. 1-JÜR: 79,6 % 2-JÜR: 60,9 % 3-JÜR: 50,1 % 5-JÜR: 46,6 %	Median: 89 Mon. 1-JÜR: 84,6 % 2-JÜR: 73,3 % 3-JÜR: 62,5 % 5-JÜR: 58,6 % (M1 initial ausgenommen)	Median: 33

Tabelle 11: Überlebenszeiten von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom nach TPF-ICT im Vergleich mit großen randomisierten Studien. 1-JÜR = 1-Jahres-Überlebensrate; „k.A.“ = keine Angabe; „Mon.“ = Monate; *Tod aufgrund anderer Ursache als der Tumorerkrankung wird zensiert

Die Überlebenszeiten der vorliegenden Studie in Relation zu den Ergebnissen von großen prospektiven, randomisierten Studien sind in Tabelle 11 dargestellt. Dabei werden jeweils separat die Ergebnisse für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das lokoregionär rezidivfreie Überleben und das metastasenfreie Überleben angegeben. Auch hier sind, wie in Tabelle 9, für die TREMLIN-Studie von Lefebvre et al. lediglich die Ergebnisse des Studienarms mit einer cisplatinbasierten Radiochemotherapie im Anschluss an die ICT dargestellt (statt Radioimmuntherapie mit Cetuximab) (8). Außerdem werden für die CONDOR-Studie von Driessen et al. die Werte des Studienarms angegeben, der während der Radiochemotherapie eine dreimalige Gabe von 100 mg/m² Cisplatin erhielt (statt sechsmaliger Gabe von 40 mg/m² Cisplatin im Vergleichsarm) (7).

Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate der vorliegenden Arbeit von 65,6 % lag im oberen Mittelfeld zwischen den in Tabelle 10 dargestellten randomisierten Studien, bei denen der minimale Wert mit 37 % in der TAX 323-Studie (6) und in der GORTEC 2007-02 Studie von Geoffrois et al. (51) angegeben wurde. Der maximale Wert für die Gesamtüberlebensrate nach drei Jahren fand sich in der DeCIDE-Studie mit 77 % (49).

Für die 5-Jahres-Überlebensrate war das Ergebnis der Mainzer Studie mit 59 % im Vergleich mit den genannten Studien im mittleren Bereich. Hier wurde das beste Ergebnis mit 68 % ebenfalls in der DeCIDE-Studie angegeben (49), während sich der schlechteste Wert mit 28 % in der Publikation von Geoffrois et al. fand (51).

Auch die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben, das in der vorliegenden Studie nach drei Jahren 47,3 % betrug, lagen im Vergleich mit den Daten aus großen randomisierten Studien im mittleren Bereich. Es fanden sich sowohl deutlich bessere Werte mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 69 % in der CONDOR-Studie (7), als auch deutlich schlechtere Raten mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 17 % in der TAX 323-Studie (6).

Bei der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten für das progressionsfreie Überleben ergaben sich vergleichbare Werte. Auch hier lagen die Mainzer Ergebnisse im Mittelfeld mit einem Wert von 42,7 %; hier fand sich der höchste Wert mit 64 % in der Publikation von Haddad et al. (50), während der niedrigste Wert bei Geoffrois et al. mit 26 % verzeichnet wurde (51).

Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist durch Unterschiede im Patientenkollektiv und in den Einschlusskriterien der Studien eingeschränkt sowie durch Unterschiede in den Therapieschemata und eine außerordentliche Heterogenität in der Art der Anschlusstherapien nach der ICT. Diese Unterschiede können mögliche Einflussfaktoren für Divergenzen in den Überlebenszeitanalysen sein.

Die unterschiedlichen möglichen Therapieschemata für die ICT wurden bereits im Abschnitt *5.2.2 Therapieschemata der ICT* dargestellt. Die Heterogenität in den im Anschluss an die ICT folgenden Therapien soll in Abschnitt *5.2.15 Frage nach der optimalen Anschlusstherapie nach TPF-ICT* betrachtet werden.

Zunächst soll auf Unterschiede im Patientenkollektiv mit möglicher Auswirkung auf die Überlebenszeiten eingegangen werden.

Ang et al. untersuchten 2010 anhand der RTOG 0129-Studie verschiedene prognostische Faktoren bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, die entweder ein niedriges, ein mittleres oder ein hohes Risiko hatten aufgrund der Erkrankung zu versterben. Die Basis der Einteilung bildeten vier Faktoren: der HPV-Status, die Nikotinanamnese, das lokale Tumorstadium und der Lymphknotenstatus. In Abhängigkeit von der sich daraus ergebenden Risikogruppe wurden die 3-Jahres-Überlebensraten für das Gesamtüberleben angegeben. Für die Hochrisikogruppe ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 46,2 %, für die Gruppe mit mittlerem Risiko 70,8 % und für die Niedrigrisikogruppe 93,0 % (63).

In der vorliegenden Studie der Universitätsmedizin Mainz wurden nicht nur Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Karzinomen eingeschlossen wie in den meisten der genannten randomisierten Studien. Es erfolgte sowohl ein Einschluss von Patienten mit einer lokal begrenzten Erkrankung mit einem kleinen Primärtumor (UICC-Stadien I und II), als auch

von Patienten mit einem Karzinom im UICC-Stadium IVC, was einer Erkrankung mit Fernmetastasen entspricht. Der größte Teil der Patienten mit 92 % befand sich in einem fortgeschrittenen UICC-Stadium von III oder IV, wobei lediglich 3,6 % der Patienten initial einen Status M1 hatten. Bei 8 % der Patienten mit einem UICC-Stadium von I oder II konnte hier im Vergleich zu den großen genannten Studien, bei denen allesamt ein Einschlusskriterium ein fortgeschrittenes UICC-Stadium von III oder IV (ohne Fernmetastasen) war, ein prognostischer Vorteil für die Patientenpopulation der vorliegenden Studie bestehen. Eine lokal fortgeschrittene Erkrankung erhöht sowohl das Risiko für eine regionäre Lymphknotenmetastasierung als auch für eine Fernmetastasierung im Verlauf (27).

Auch ein fortgeschrittener regionärer Lymphknotenbefall hat einen negativen prognostischen Einfluss auf die Langzeitergebnisse, da hier ein höheres Risiko für eine progrediente regionäre Lymphknotenbeteiligung und für eine Fernmetastasierung besteht (27). In der Mainzer Studie fanden sich im Patientenkollektiv Patienten mit einem heterogenen regionären Lymphknotenstatus. Sowohl Patienten ohne lokale Lymphknotenmetastasen, als auch Patienten mit einer fortgeschrittenen lokalen Lymphknotenmetastasierung wurden eingeschlossen.

Bei einigen der großen genannten Studien war der regionäre Lymphknotenstatus ein Ein- bzw. Ausschlusskriterium. Beispielsweise die 2018 von Geoffrois et al. publizierte Studie schloss lediglich Patienten mit einer fortgeschrittenen regionären Lymphknotenmetastasierung ein, entsprechend einem Status N2b, N2c oder N3 (51).

Auch in die Studie von Cohen et al. wurden Patienten mit einem fortgeschrittenen regionären Lymphknotenstatus N2 oder N3 eingeschlossen (49).

Im Vergleich könnte hier ein zu erwartender Vorteil für das Patientengut der Mainzer Studie vorliegen, der zu besseren Langzeitergebnissen führte.

Der HPV-Status als prognostischer Faktor kann aufgrund fehlender immunhistochemischen Untersuchungen der Karzinome in der Mainzer Klinik nur eingeschränkt evaluiert werden. Da nur bei einem Bruchteil der Patienten bestimmt wurde, ob der Tumor HPV-assoziiert war, kann keine Aussage zum Anteil der HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome in der vorliegenden Studie gemacht werden.

Patienten mit positivem HPV-Status haben eine bessere Prognose und es zeigte sich ein besseres Ansprechen auf die Therapie sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen Kopf-Hals-Karzinomen. Die Inzidenz von HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen steigt kontinuierlich an (18). 2015 gaben Saraiya et al. einen Anteil von HPV-assoziierten Fällen von 70,1 % bei Oropharynxkarzinomen an, bei Larynxkarzinomen von 20,9 % und bei Mundhöhlenkarzinomen von 32,0 % (17).

Ein insgesamt relativ hoher Anteil an HPV-positiven Tumoren von 35,1 % der Patienten in der CONDOR-Studie könnte eine Begründung für die im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie besseren Werte im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben sein (7).

Bei Geoffrois et al. hingegen wurde bei lediglich 21 % der Patienten im ICT-Arm eine HPV-Positivität nachgewiesen. Die Langzeitergebnisse in dieser Studie waren hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionär rezidivfreiem Überleben durchweg schlechter als in der Mainzer Studie (51).

Der vierte prognostische Faktor zum Krankheitsverlauf bei Kopf-Hals-Karzinomen, den Ang et al. nennen, ist der Nikotinkonsum der Patienten (63). Auch hier kann aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und fehlender Dokumentation keine Aussage zur Ausprägung des Nikotinkonsums gemacht werden, was den Vergleich zu anderen Studien einschränkt.

In der DeCIDE-Studie von Cohen et al. wurde ein Raucheranteil von 81,8 % angegeben (49). In der GORTEC 2007-02 Studie fand sich ein sehr hoher Anteil von 90 % der Patienten mit Nikotinkonsum (51).

Da sich die Prognose bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom bei Nikotinanamnese verschlechtert, könnte eine hohe Anzahl an Langzeitrauchern im vorliegenden Patientenkollektiv eine mögliche Ursache für schlechtere Ergebnisse im Langzeitüberleben sein (61). Ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten und Zweitkarzinome durch langjährigen Nikotinkonsum sorgt letztendlich für ebenfalls geringere Überlebenschancen (62),

Ein weiterer Einflussfaktor ist der Allgemeinzustand der Patienten vor Therapiebeginn, der in der Regel durch den ECOG-Status angegeben wurde. In den meisten großen Studien zur ICT bei Kopf-Hals-Karzinom war ein Einschlusskriterium ein guter bis exzellenter Performance Status, entsprechend einem ECOG-Status 0 bis 1. Hier zeigten sich unterschiedliche Verteilungen, mit möglichem Einfluss auf Therapieergebnisse. In der vorliegenden Studie erfolgte keine digitale Dokumentation des ECOG-Status vor Therapiebeginn.

In der Studie von Hitt et al. hatten 29 % der Patientin zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie einen ECOG-Performance Status 0, also einen exzellenten Allgemeinzustand, und 69,7 % einen Status 1, also einen guten Allgemeinzustand (52). Bei Geoffrois et al. wurde ein Anteil von 39 % der Patienten mit einem exzellenten ECOG-Status angegeben (51).

In der CONDOR- und TREMLIN-Studie wurde jeweils bei über 75 % der Patienten ein exzellenter Performance Status dokumentiert (7) (8). Im Vergleich der Langzeitergebnisse zeigten sich bei Hitt. et al. und Geoffrois et al. deutlich schlechtere Überlebensdaten, was zumindest teilweise dem insgesamt schlechteren Allgemeinzustand des Patientenkollektivs geschuldet sein könnte (52) (51).

Hitt et al. führten eine post-hoc Analyse durch, welche in Abhängigkeit vom ECOG-Status der Patienten signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und in der Time to treatment failure zeigte. Für die Kohorte mit ECOG-Status 0 ergab sich eine mediane Gesamtüberlebensrate von 26,6 Monaten, eine mediane progressionsfreie Überlebensrate von 14,4 Monaten und eine mediane Time to treatment failure von 43,6 Monaten, während die entsprechenden Ergebnisse in der Kohorte mit ECOG-Status 1 deutlich schlechter waren. Hier zeigte sich eine mediane Gesamtüberlebensrate von 12,4 Monaten, eine mediane progressionsfreie Überlebensrate von 6,8 Monaten und eine mediane Time to treatment failure von 20,0 Monaten (52).

Für das lokoregionär rezidivfreie Überleben fanden sich nicht in allen genannten Studien Angaben, da in einigen die relativen Rezidivhäufigkeiten angegeben wurden (siehe Tabelle 9), jedoch wurde keine Berechnung der lokoregionär rezidivfreien Überlebensraten nach Kaplan-Meier-Methode durchgeführt.

Mit einer lokoregionär rezidivfreien Überlebensrate von 46,6 % nach fünf Jahren befanden sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie im unteren Mittelfeld im Vergleich mit den aufgeführten Studien, die diesbezügliche Angaben machten.

In der Studie von Ghi et al. ergab sich mit einer lokoregionär rezidivfreien Rate von 56 % nach fünf Jahren ein besseres Ergebnis. Allerdings ist zu beachten, dass in die Berechnung des lokoregionär rezidivfreien Überlebens bei Ghi et al. als Ereignis ein lokales oder regionäres Rezidiv oder ein Progress der Erkrankung oder der Tod aufgrund der Tumorerkrankung gewertet wurde. Im Gegensatz zur Mainzer Studie wurde also das Versterben eines Patienten aufgrund von anderen Ursachen als der Krebserkrankung nicht als Ereignis gezählt, sondern der Patient wurde stattdessen zensiert. Das erklärt zumindest teilweise die vermeintlich besseren Ergebnisse zur lokoregionären Kontrolle (53).

In der Studie von Pointreau et al. hingegen wurde das lokoregionär rezidivfreie Überleben wie in der Mainzer Studie definiert. Dieses beschreibt die Dauer von der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs oder eines regionären Lymphknotenrezidivs, dem Todeszeitpunkt unabhängig von der Todesursache oder dem Tag, an dem das letzte Lebenszeichen des Patienten vorlag und an dem kein Ereignis eingetreten war. Die Fälle, bei denen bis zuletzt kein Ereignis eintrat, waren zensierte Fälle. Hier zeigte sich in den ersten drei Jahren eine höhere Rate an lokoregionären Rezidiven als in der vorliegenden Studie. In den Langzeitergebnissen nach fünf Jahren zeigte sich mit einer Rate von 46,6 % zum lokoregionär rezidivfreien Überleben ein vergleichbarer Wert wie in der Mainzer Studie (47).

Bei Geoffrois et al. ergab sich mit 38 % nach fünf Jahren ein schlechteres Ergebnis für die lokoregionäre Rezidivfreiheit als in der Mainzer Studie, wobei bei Geoffrois et al. unklar war, wie genau das lokoregionär rezidivfreie Überleben definiert wurde (51).

Zudem wurde analysiert, inwiefern sich die im Anschluss an die ICT durchgeführten Therapien auf die Überlebenszeiten auswirkten. In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die eine Radiotherapie im Anschluss an die ICT erhielten, einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Kohorte hatten, die keine Bestrahlung erhielt ($p = 0,0012$). Dabei zeigte sich kein signifikanter Effekt von notwendigen Reduktionen der Bestrahlungsdosis ($p = 0,73$).

In der Gegenüberstellung der verschiedenen Formen der Radiotherapie zeigten sich signifikante Unterschiede in den Langzeitergebnissen. Für die Patientenkohorte mit alleiniger Radiotherapie zeigte sich ein schlechteres Outcome im Vergleich zu den Kohorten mit simultaner systemischer Therapie, sowohl Chemotherapie als auch Immuntherapie, während der Bestrahlung. Außerdem konnte ein statistisch signifikanter Nachteil für die Patienten festgestellt werden, bei denen toxisitätsbedingt ein frühzeitiger Abbruch der simultanen Chemotherapie während der Radiotherapie erfolgen musste und stattdessen eine Umstellung auf eine simultane Immuntherapie stattfand ($p = 0,0062$).

5.2.15 Frage nach der optimalen Anschlusstherapie nach TPF-ICT

Im Anschluss an die ICT nach TPF-Schema sollte eine Radiotherapie simultan mit einer systemischen Therapie erfolgen.

Dass eine alleinige Radiotherapie am Anschluss für ein schlechteres Outcome sorgte, wurde bereits oben ausgeführt. Die TAX 323-Studie sah im Anschluss an die ICT eine alleinige Radiotherapie vor. In den Langzeitergebnissen zeigten sich die schlechtesten Ergebnisse verglichen mit anderen großen randomisierten Studien (siehe Tabelle 10) (6).

In den Überlebenszeitanalysen nach Subgruppen konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, dass die Patientengruppe mit einer alleinigen Radiotherapie nach der ICT signifikant schlechtere Ergebnisse im Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und lokoregionär rezidivfreiem Überleben hatte verglichen mit den Kohorten, die eine simultane systemische Therapie erhielten. Somit ergibt sich die Frage, ob die beste Anschlusstherapie nach TPF-ICT eine kombinierte Radiochemo- oder eine kombinierte Radioimmuntherapie darstellt. Die Radiochemotherapie stellt die mit Abstand am besten untersuchte Therapieoption im Anschluss an die TPF-ICT dar.

In der TREMPIN-Studie untersuchten Lefebvre et al. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Hypopharynx- oder Larynxkarzinom, die eine ICT nach TPF-Schema erhielten und anschließend entweder eine Radiochemotherapie mit Cisplatin oder eine Radioimmuntherapie mit Cetuximab. Es zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und in der Larynxerhaltungsrate zwischen den beiden Kohorten. Für die Kohorte

mit kombinierter Radiochemotherapie zeigte sich eine geringere Rate an lokoregionären Rezidiven als für die Radioimmuntherapie-Kohorte (13,3 % vs. 21,4 %) (74).

Ebenso wie in der TREMPLIN-Studie zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Analyse der Überlebenszeiten zwischen der Patientenkohorte mit im Anschluss an die ICT durchgeführter Radiochemotherapie bzw. Radioimmuntherapie.

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Nachteil für diejenigen Patienten, bei denen eine begonnene Radiochemotherapie mit Cisplatin toxisitätsbedingt abgebrochen und stattdessen auf eine Radioimmuntherapie mit Cetuximab umgestellt werden musste. Das Therapieschema der Radiochemotherapie in der Mainzer Studie sah eine Cisplatin-Zieldosis von 120 mg/m² vor, entsprechend einer Niedrigdosis-Cisplatin-Therapie im Vergleich zur TREMPLIN- und CONDOR-Studie, in denen die Zieldosis bei 240 bis 300 mg/m² Cisplatin lag (8) (7). Aufgrund der niedrigeren Cisplatinosis zeigten sich in der Studie der Universitätsmedizin Mainz im Vergleich etwas niedrigere Inzidenzen an schwergradigen Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen als in den genannten Studien mit einer Hochdosis-Cisplatin-Therapie, insgesamt aber deutlich schlechtere Langzeitergebnisse.

Ang et al. untersuchten den Einfluss der Cisplatinosis hinsichtlich der lokoregionären Kontrolle und kamen zum Schluss, dass für einen optimalen Effekt eine Cisplatinosis von mindestens 200 mg/m² benötigt wird (75).

Wie im Abschnitt 5.2.10 *Durchführbarkeit der systemischen Therapie während der Radiotherapie* ausgeführt, konnte die simultane Cisplatintherapie der Radiochemotherapie häufig nicht vollständig verabreicht werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten die der TREMPLIN-Studie und der CONDOR-Studie bestätigen, in denen die Cisplatin-Zieldosis in nur 22-41 % (CONDOR) (7) bzw. 43 % (TREMPLIN) (8) erreicht wurde, bei immens hohen Raten an schweren Toxizitäten und Therapieabbrüchen. Die cisplatinhaltige ICT führte zu einer erheblich reduzierten Cisplatinintoleranz während der Radiochemotherapie (7) (8). Driessen et al. kamen daher zum Schluss, dass eine hochdosierte Cisplatintherapie im Anschluss an die ICT keine sinnvolle Therapieoption darstellt (7).

Insgesamt zeigte sich also kein Vorteil für die Radiochemotherapie mit Cisplatin im Anschluss an die ICT, weder in einer niedrig- noch in einer hochdosierten Form. Die Radioimmuntherapie mit Cetuximab als weniger toxische Therapieoption könnte somit insgesamt die sinnvollere Therapie im Anschluss an die ICT darstellen (8). Hier zeigten sich bessere Ergebnisse zur Durchführbarkeit der simultanen Cetuximab-Therapie während der Radioimmuntherapie mit einem Erreichen der Zieldosis in 80 % der Fälle in der vorliegenden Studie und einem vergleichbaren Ergebnis von 71 % in der Studie von Lefebvre et al. (8).

Die Wirksamkeit einer primären Radioimmuntherapie mit Cetuximab im Vergleich zum Therapiestandard einer primären Cisplatin-basierten Radiochemotherapie wurde in einer Metaanalyse von Petrelli et al. 2014 untersucht. Es ergaben sich statistisch signifikant bessere

Ergebnisse für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokoregionär rezidivfreies Überleben für die Patientenkohorte, die eine Radiochemotherapie erhielt (56). Somit zeigte sich, dass die Radioimmuntherapie der Radiochemotherapie unterlegen war, wenn sie in Form einer primären Radiotherapie mit systemischer Komponente durchgeführt wurde und nicht wie in der vorliegenden Studie als Anschlusstherapie nach der ICT.

Bei Durchführung einer Cetuximab-basierten Radioimmuntherapie bzw. einer cisplatinhaltigen Radiochemotherapie im Anschluss an eine TPF-ICT, zeigte sich keine eindeutige Überlegenheit einer der beiden Therapievarianten.

Zusammenfassend ergaben sich Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit und eine bessere Durchführbarkeit der Radioimmuntherapie mit Cetuximab nach ICT nach TPF-Schema. Dies führte zu einer geringeren Quote an Therapieabbrüchen, welche langfristig ein schlechteres Outcome nach sich zogen.

Es zeigte sich also die Relevanz für weitere Studien, um die optimale Anschlusstherapie an die ICT zu evaluieren. Alternativen zur regelhaft eingesetzten kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin sollten untersucht werden, da die Möglichkeit besteht, nebenwirkungsärmere Methoden als die Cisplatin-basierte Radiochemotherapie zu finden. Im Raum stehen, wie bereits eruiert, Immuntherapeutika wie der EGFR-Antikörper Cetuximab, andere Zytostatika wie beispielsweise andere Platinderivate, oder neue Therapieoptionen wie die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (76). Auf die Relevanz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen wird in Abschnitt 5.2.17 *Ausblick* eingegangen.

Eine vielversprechende Alternative im Bereich der klassischen Zytostatika für den Einsatz in einer Radiochemotherapie im Anschluss an eine ICT nach TPF-Schema ist Carboplatin als weiteres Platinderivat. Carboplatin wurde bereits erfolgreich in einigen der großen randomisierten Studien zur TPF-ICT eingesetzt, im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie im Anschluss an die ICT. Dieses Therapiekonzept wurde beispielsweise von Posner et al. in der TAX 324-Studie (5) und von Haddad et al. in der PARADIGM-Studie genutzt (50). Hier sind zur genaueren Evaluation von Verträglichkeit und Wirksamkeit weitere größere Studien mit prospektivem Studiendesign nötig.

Weitere mögliche Anschlusstherapiekonzepte nach erfolgter ICT könnten Kombinationen aus Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie darstellen.

5.2.16 ICT mit anschließender konsolidierender Radiotherapie vs. primäre Radiochemotherapie

Die aktuelle Standardtherapie beim nicht-operablen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich stellt die primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin dar (2). Ob die ICT vor der

definitiven Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil mit sich bringt, wird kontrovers diskutiert.

In der randomisierten Studie von Ghi et al. ergab sich für die Kohorte mit TPF-ICT vor der Radiochemotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens sowie der lokoregionären Kontrollrate im Vergleich zur Kohorte mit primärer Radiochemotherapie (53). Die Tendenz einer Verbesserung der lokoregionären Kontrolle durch die ICT konnte in der Studie der Mainzer Universitätsmedizin nicht bestätigt werden.

Sowohl in der DeCIDE-Studie von Cohen et al., als auch in der PARADIGM-Studie von Haddad et al. stellte sich im Vergleich zur primären Radiochemotherapie mit Cisplatin kein Überlebensvorteil durch eine vorherige ICT nach TPF-Schema dar. Da in beiden Studien nicht die geplante Fallzahl erreicht wurde, war die Aussagekraft eingeschränkt (49) (50).

Eine Metaanalyse von Budach et al. von 2016 fasste die Ergebnisse von mehreren randomisierten Studien, die die primäre Radiochemotherapie und die ICT nach TPF-Schema mit darauffolgender Radiochemotherapie als Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom gegenüberstellten, zusammen. Insgesamt zeigte sich kein Überlebensvorteil durch eine ICT vor der Bestrahlung. Aufgrund der erheblich längeren Therapiedauer der ICT mit anschließender Radiochemotherapie und der deutlich höheren Inzidenz an schwerwiegenden hämatologischen Nebenwirkungen wurde keine routinemäßige Empfehlung dieses Therapieregimes ausgesprochen (4).

Die starke Toxizität der TPF-ICT konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden, siehe Abschnitte 5.2.3. *Durchführbarkeit der ICT – Vorzeitige Therapieabbrüche*, 5.2.4. *Änderungen des Therapieschemas der ICT*, 5.2.5. *Therapieverzögerungen während der ICT* und 5.2.6. *Toxizitäten während der ICT*. Aufgrund der hohen Toxizität kam es gehäuft zu Therapieabbrüchen, notwendigen Reduktionen der Zytostatikadosis und Verzögerungen im Therapieablauf. In einigen Studien führte die TPF-ICT toxizitätsbedingt zu einer erhöhten Mortalitätsrate (52) (51). Um das Risiko von schweren Verläufen und Komplikationen durch Leukopenien zu reduzieren, sollte eine prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.

Außerdem kann die Intensität der ICT die Compliance für die im Anschluss notwendige Radiotherapie reduzieren. Eine im schlimmsten Fall compliancebedingte Ablehnung der Bestrahlung sorgte für fatale Konsequenzen und sollte dringend vermieden werden. Die ICT stellt nur die initiale Therapie dar, auf die immer im Anschluss eine Radiotherapie folgen sollte. In den Überlebenszeitanalysen der vorliegenden Studie stellte sich bei den Patienten, bei denen auf eine Radiotherapie nach ICT verzichtet wurde, eine signifikante Verschlechterung im Gesamtüberleben dar.

Aufgrund der Invasivität der ICT sollte diese Therapieoption generell nur für Patienten mit einem guten bis exzellenten Performance Status erwogen werden (52).

Ein Vorteil der ICT, der sich in mehreren Studien herausstellte, waren die hohen Ansprechraten der Therapie. Hitt et al. gaben beispielsweise ein positives Ansprechen auf die TPF-ICT bei 80 % der Patienten an, was einer signifikant besseren Ansprechrate als in der Vergleichsgruppe mit primärer Radiochemotherapie entsprach (52). Diese Tendenz konnte in der Mainzer Studie bestätigt werden mit einem Anteil von 81,2 % mit einem positiven Ansprechen auf die ICT.

Trotz der hohen Ansprechraten auf die ICT zeigte sich jedoch bei Hitt et al. in den Langzeitergebnissen keine Verbesserung im Gesamtüberleben oder im progressionsfreien Überleben verglichen mit den Patienten, die eine primäre Radiochemotherapie erhielten (52).

Bei insgesamt fehlendem Nachweis eines Überlebensvorteils oder einer Verbesserung der lokalen Kontrolle bleibt die primäre Radiochemotherapie Therapie der ersten Wahl (2).

In Einzelfällen kann die ICT vor der Radiochemotherapie einen Vorteil für die Patienten mit sich bringen. Eine Patientengruppe mit möglichem Überlebensvorteil durch die ICT sind Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor, bei denen der Organerhalt im Vordergrund steht. Außerdem kann die ICT eine sinnvolle Therapie bei Patienten sein, bei denen eine schnelle Reduktion der Tumormasse notwendig ist (53). Ein Beispiel hierfür sind Patienten mit inoperablem Kopf-Hals-Karzinom und einer Atemwegskompression durch den Tumor. Zudem ist eine ICT eine Option bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Bestrahlung, beispielsweise wenn aufgrund von vorherigen Bestrahlungen die maximale Strahlendosis erreicht ist oder bei fehlender Durchführbarkeit der Radiotherapie, zum Beispiel bei fehlender Möglichkeit einer flachen Lagerung aufgrund von Dyspnoe.

Eine weitere Patientengruppe, die von einer ICT profitieren kann, sind Patienten mit einem hohen Risiko für eine Fernmetastasierung, beispielsweise aufgrund einer ausgeprägten regionären Lymphknotenmetastasierung (27). In der 2018 publizierte Studie von Geoffrois et al. wurden Patienten mit einer fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasierung eingeschlossen, entsprechend einem Status N2b, N2c oder N3. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Fernmetastasierungsrate für Patienten mit ICT und anschließender Bestrahlung im Vergleich zu Patienten mit primärer Radiochemotherapie (51). Ähnliche Ergebnisse wurden von Cohen et al. in der DeCIDE-Studie publiziert. Auch hier zeigte sich durch die Hinzunahme einer TPF-ICT eine signifikant niedrige Rate an Fernmetastasen bei Patienten mit regionärer Lymphknotenmetastasierung. In die DeCIDE-Studie wurden Patienten mit einem Lymphknotenstatus N2 oder N3 eingeschlossen (49).

Die Subgruppen, die von einer ICT profitieren, müssen genauer definiert werden, weswegen weitere große randomisierte Studien vonnöten sind.

Außerdem gilt es, das optimale Therapieschema für die ICT herauszufinden, da bisher noch unklar ist, welches der verschiedenen Schemata die besten Ergebnisse erzielt. Es gibt viele verschiedene Studienansätze mit einer großen Heterogenität bezüglich Zyklenanzahl und Dosierungen der einzelnen Zytostatika. Die Therapieschemata der großen randomisierten Studien, die eine TPF-ICT bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom untersuchten, wurden bereits in Abschnitt 5.2.2 *Therapieschemata der ICT* in Tabelle 6 dargestellt. Insgesamt zeigten sich Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit des hier genutzten Schemas, entsprechend drei Zyklen der ICT mit jeweils Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-FU 750 mg/m² (pro Tag für 5 Tage), im Vergleich zum höherdosierten amerikanischen Modell (5).

5.2.17 Ausblick

Als Alternativen zur aktuellen Standardtherapie des nicht-operablen Kopf-Hals-Karzinoms, der primären Radiochemotherapie mit Cisplatin, gilt es weitere Therapieoptionen zu evaluieren. Hier spielen die Immuntherapeutika in Kombination mit Radiotherapie und Chemotherapie eine bedeutende Rolle.

Cetuximab als monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor wurde in Form einer kombinierten Radioimmuntherapie durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde als Erstlinientherapie bei lokal fortgeschrittenem, nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinom zugelassen. Zudem erfolgte eine Zulassung für Cetuximab in Form einer Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem, platinrefraktärem Karzinom (44). Wegweisend für die Zulassung war die randomisierte Multicenter-Studie von Bonner et al., in der sich eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und lokoregionär rezidivfreien Überleben zeigte, wenn Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom mit einer kombinierten Radioimmuntherapie mit Cetuximab im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung therapiert wurden (55).

Die ICT nach TPF-Schema vor einer Radiotherapie konnte sich nicht als Therapiestandard durchsetzen. Dennoch ist das Therapieprinzip einer ICT vor der definitiven Radiotherapie weiterhin ein Thema von höchstem Interesse. Dass Immuntherapeutika derzeit als Bestandteil der Anschlusstherapie nach ICT erforscht werden, wurde bereits weiter oben ausgeführt (siehe Abschnitt 5.2.15 *Frage nach der optimalen Anschlusstherapie nach TPF-ICT*). Neuere Therapieansätze verfolgen die Integration der Immuntherapeutika in die ICT vor der Bestrahlung im Rahmen einer Kombination auf Chemotherapie und Immuntherapie.

Aufgrund der guten Verträglichkeit vieler Immuntherapeutika besteht die Möglichkeit ein insgesamt günstigeres Toxizitätsprofil der ICT zu erreichen, im Gegensatz zu einer Dreifachkombination von Chemotherapeutika wie der ICT nach TPF-Schema. So soll die

Compliance der Patienten erhöht werden, sodass die anschließende Radiochemotherapie nach Plan abgeschlossen werden kann, um insgesamt ein besseres Outcome zu erreichen. In einer aktuellen japanischen Studie von Enokida et al. wurde dieser Therapieansatz verfolgt. Hier wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem und nicht operablem Kopf-Hals-Karzinom mit einer ICT mit Carboplatin, Paclitaxel und Cetuximab therapiert, bevor eine Radiochemotherapie mit Cisplatin durchgeführt wurde. Es zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit der ICT ohne Auftreten von lebensbedrohlichen Toxizitäten oder von Todesfällen. Mit 96,9 % zeigt sich eine außerordentlich hohe Rate an Patienten, die die Radiochemotherapie im Anschluss an die ICT wie geplant abschließen konnten. Es ergaben sich hohe Ansprechraten in der ICT und der Radiochemotherapie und eine hohe Gesamtüberlebensrate von 83,5 % nach drei Jahren. Hier gilt es zu betonen, dass das Patientenkollektiv aus Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, entsprechend einem UICC-Stadium IV, bestand (77).

Gegenstand der aktuellen Forschung sind zudem die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie die monoklonalen Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor (PD-1 = *programmed cell death protein 1*) Nivolumab und Pembrolizumab. Nachdem sich in einer Studie von Ferris et al. bei Patienten mit platinrefraktärem, rezidiviertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu anderen Single-Agent-Chemotherapien gezeigt hatte (9), erfolgte 2016 die Zulassung der PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab als Therapie für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem, platinrefraktärem Kopf-Hals-Karzinom (44).

2019 wurde mit Pembrolizumab erstmalig ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Erstlinientherapie bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom zugelassen, entweder in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1-positivem Karzinom (58).

Zuvor hatte sich in einer Studie von Burtneß et al. ein Überlebensvorteil bei Therapie mit Pembrolizumab plus Chemotherapie mit 5-FU und einem Platinderivat im Vergleich zu einer Therapie mit Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie gezeigt. In der Studie stellte sich eine gute Verträglichkeit von Pembrolizumab dar (59).

Nachdem die Immuntherapeutika bereits die Therapie von Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom revolutioniert haben, spielen nun mit Cetuximab und Pembrolizumab verschiedene monoklonale Antikörper auch eine bedeutende Rolle in der Erstlinientherapie von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Kopf-Hals-Karzinom. Hier sind weitere große randomisierte Studien vonnöten, um Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Kombinationsmöglichkeiten der vielversprechenden Immuntherapeutika zu evaluieren. Zudem werden verlässliche Prädiktoren benötigt, um ein

Therapieansprechen auf die Immuntherapie abzuschätzen. Im Bereich der PD-1-Inhibitoren wird bereits immunhistochemisch das Ausmaß der PD-L1-Expression auf Karzinomzellen gemessen. Ein hoher Anteil an PD-L1-exprimierenden Zellen erhöht die Wahrscheinlichkeit eines positiven Therapieansprechens (59). Eine molekulare Klassifikation der Tumorzellen könnte in Zukunft eine individuell angepasste Therapie ermöglichen.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse zur Wirkung von PD-1-Inhibitoren sind weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren aktueller Inhalt der Forschung. Hier stehen mit PD-L1-Inhibitoren wie Darvalumab und Inhibitoren von CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4*) wie Ipilimumab zahlreiche neue Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Interessant sind hier vor allem kombinierte Therapien mit PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab. Aktuell deutet die Studienlage darauf hin, dass PD-L1-Inhibitoren und CTLA-4-Inhibitoren ein ausgeprägteres Nebenwirkungsprofil als die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab, vor allem in Bezug auf immunvermittelte Nebenwirkungen, haben (78).

Es gibt eine Vielzahl an aktuell laufenden Studien, die sich mit der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-Inhibitoren beschäftigen. Hier gibt es zahlreiche Therapieansätze, diese mit einer Chemotherapie zu verbinden, beispielsweise im Rahmen einer ICT in Kombination mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor. Eine aktuelle Studie, in der dieser Ansatz verfolgt wird, ist eine japanische Phase-II-Studie von Peng et al., in der Patienten mit lokoregional fortgeschrittenem Hypopharynxkarzinom eine taxanhaltige ICT in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Camrelizumab erhalten, gefolgt von einer Radiochemotherapie. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben festgelegt (79).

Ein Aspekt, der in den letzten Jahren zunehmend für einen Wandel der Therapieansätze in der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom führte, ist die Unterscheidung, ob die Karzinome mit dem Humanen Papillomvirus assoziiert sind oder nicht. Mehrere Subtypen des Humanen Papillomvirus sorgen bei Infektion zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen (15). Die Inzidenzen an HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen waren in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich steigend (18). Oropharynxkarzinome haben den höchsten Anteil an HPV-positiven Karzinomen mit 70,1 % (17).

Mittlerweile werden die HPV-assoziierten Karzinome als eigene Tumorentität betrachtet. Seit der 8. Auflage der TNM-Klassifikation, die 2017 durch die UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*) und die AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) herausgegeben wurde, gibt es für HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome eine eigene TNM-Klassifikation. Sie werden unabhängig von den nicht HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen betrachtet (65).

Die HPV-positiven Tumore erwiesen sich im Vergleich mit HPV-negativen Tumoren als prognostisch günstiger. Dies gilt einerseits für das Therapieansprechen und andererseits für

das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben (18). Da HPV-negative Kopf-Hals-Karzinome häufig mit Tabak- und Alkoholkonsum in Verbindung stehen, ergibt für diese Patienten schon deshalb ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre, pulmonale und hepatische Erkrankungen sowie für Neoplasien. Dies geht mit einer schlechteren Prognose einher.

Patienten mit HPV-positiven Karzinomen zeigen zwar gute Ergebnisse im Gesamtüberleben, jedoch häufig Spätfolgen nach einer Radiotherapie wie Dysphagie und damit einhergehenden Komplikationen wie Aspirationspneumonien oder Mangelernährung. Aufgrund des meist guten Therapieansprechens bei diesen Patienten kann eine Deeskalierung der Therapie sinnvoll sein, um das Risiko von Langzeit-Toxizitäten zu reduzieren. Patienten mit HPV-positivem Kopf-Hals-Karzinom erhielten in Studien beispielsweise eine Bestrahlung mit reduzierter Strahlendosis, um das Risiko für Strahlenschäden zu minimieren. In der Phase-II-Studie von Marur et al., welche 2017 veröffentlicht wurde, erhielten Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom im Anschluss an eine ICT mit Cisplatin, Paclitaxel und Cetuximab eine kombinierte Radioimmuntherapie mit Cetuximab. Im Falle einer kompletten Remission nach der ICT erfolgte die Bestrahlung mit reduzierter Strahlendosis von 54 Gy, anstatt üblicherweise 70 Gy. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion von Dysphagie und Mangelernährung bei guten Ergebnissen im Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben (80). Daraus folgt die Notwendigkeit weiterer Studien, um mögliche Vorteile einer Therapiedeeskalierung bei Patienten mit HPV-positivem Kopf-Hals-Karzinom zu evaluieren.

Es existiert kein Screeningverfahren zur Früherkennung von Kopf-Hals-Karzinomen, weshalb der Prävention der Krebsentstehung eine immense Bedeutung zukommt. Es stehen Impfstoffe gegen die wichtigsten HPV-Subtypen zur Verfügung, die für den Großteil der HPV-assoziierten Karzinome verantwortlich sind. Die Impfungen wurden zunächst primär für die Prävention des Zervixkarzinoms bei Frauen sowie anogenitaler Karzinome bei Frauen und bei Männern eingeführt.

Aktuell stehen auf dem deutschen Markt zwei Impfstoffe zur Verfügung, von denen einer ein bivalenter Impfstoff ist mit Wirksamkeit gegen die Hochrisikotypen HPV 16 und 18. Der andere Impfstoff ist ein neunvalenter Impfstoff, der zusätzlich gegen die HPV-Typen 6, 11, 31, 33, 45, 52 und 58 wirksam ist (20). In einer großen US-amerikanischen Studie von Sarayia et al. wurde angegeben, dass der am häufigsten nachgewiesene HPV-Typ bei den Kopf-Hals-Karzinomen der HPV-Typ 16 war, vor allem bei Oropharynxkarzinomen, gefolgt vom HPV-Typ 18. Bei Larynxkarzinomen bestand häufig eine Assoziation zum HPV-Typ 33, gegen den lediglich der neunvalente Impfstoff wirksam ist (17).

Ergebnissen der US-amerikanischen Studie von Chaturvedi et al. zufolge kann die HPV-Impfung die Prävalenz einer oralen HPV-Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen um 88,2 % reduzieren. Aufgrund von niedrigen Impfraten konnte sich jedoch nur ein schwach

positiver Effekt auf die Gesamtbevölkerung zeigen lassen. Die Bedeutsamkeit der HPV-Impfung sollte zukünftig mehr hervorgehoben werden, um perspektivisch einen Rückgang der HPV-assoziierten Karzinome zu bewirken (81). Zusätzlich zu flächendeckenden Impfungen bei Kindern und Jugendlichen sollten Nachholimpfungen bei Erwachsenen durchgeführt werden. Die US-amerikanische Impfbehörde (*Advisory Committee on Immunization Practices*) empfiehlt bereits eine HPV-Impfung für Erwachsene bis 26 Jahre, wenn zuvor keine Grundimmunisierung erfolgt ist (82). In Deutschland ist dies bisher nicht der Fall. Hier wird von der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts die HPV-Impfung lediglich bei Kindern und Jugendlichen von neun bis 14 Jahren empfohlen und als Nachholimpfung bei Jugendlichen bis 17 Jahren (20).

Eine konsequente Impfung der Kinder und Jugendlichen sowie eine flächendeckende Impfung von Erwachsenen, bei denen keine Grundimmunisierung erfolgt ist, sind notwendig, um langfristig eine Herdenimmunität zu erreichen und die Inzidenz der HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome zu senken.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation behandelt eine retrospektive Studie an 112 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, die zwischen 2008 und 2014 eine ICT nach TPF-Schema an der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz erhielten.

Ziel der Arbeit war es, einen etwaigen Überlebensvorteil für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom durch eine ICT nach TPF-Schema vor definitiver Radiotherapie im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie zu evaluieren. Außerdem sollte, bei einem bekannten beträchtlichen Toxizitätsprofil, die Durchführbarkeit der ICT betrachtet werden und die optimale Anschlusstherapie nach erfolgter ICT eruiert werden.

Es waren drei Zyklen der ICT mit den Zytostatika Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluoruracil vorgesehen. Aufgrund des ungünstigen Toxizitätsprofils mit ausgeprägten hämatologischen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Nierenfunktion konnten gehäuft nicht alle Zyklen wie geplant durchgeführt werden. Es kam in vielen Fällen zu vorzeitigen Therapieabbrüchen (15,2 %), notwendigen Dosisreduktionen (18,8 %) und Therapieverzögerungen (12,5 %). Diese Ergebnisse stimmten weitestgehend mit den Erkenntnissen aus großen randomisierten Studien überein (6) (5) (52) (51) (49). Therapieabbrüche und -verzögerungen wirkten sich prognostisch negativ auf die Überlebenszeiten aus.

In den Studien fanden sich unterschiedliche Therapiemodelle der ICT nach TPF-Schema, die insbesondere im Hinblick auf die Zyklenanzahl und Zytostatikadosierungen variierten. Das optimale Schema ist umstritten. Das in Mainz genutzte Schema der ICT (drei Zyklen à Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m² und 5-FU 750 mg/m² (pro Tag für fünf Tage)) zeigte tendenziell eine bessere Verträglichkeit als höherdosierte Varianten, die in großen randomisierten Studien angewandt wurden (5). Zudem schien die in Mainz genutzte Zyklusdauer von 28 Tagen aufgrund einer längeren Regenerationszeit besser verträglich gewesen zu sein als die verkürzte Zeitspanne von 21 Tagen (49) (5). Um schwere Verläufe und Komplikationen einer Leukopenie zu vermeiden, sollte stets eine prophylaktische Medikation mit einem G-CSF erfolgen.

Ebenso wie bei vergleichbaren prospektiven Studien zeigte sich bei einem Großteil der Patienten (81,2 %) ein positives Ansprechen auf die ICT (47) (52).

Nach der ICT wurden an der Mainzer Klinik heterogene Anschlusstherapien durchgeführt, am häufigsten in Form einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin oder einer kombinierten Radioimmuntherapie mit Cetuximab. Im Rahmen der Radiochemotherapie kam es zu deutlich mehr toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen als bei der Radioimmuntherapie. Diese Bilanz der Mainzer Untersuchungen stimmte mit den Ergebnissen vorheriger Studien überein: Diese rieten ebenfalls von einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin im Anschluss an die ICT ab. Dies galt sowohl für eine hochdosierte Cisplatintherapie mit 240 bis

300 mg/m² Cisplatin (7) (8), als auch für eine niedrigdosierte Cisplatintherapie (120 mg/m²), die bei den Patienten der vorliegenden Studie angewandt wurde.

Die Überlebenszeitanalysen der vorliegenden Arbeit zeigten einen Nachteil für Patienten, die nach der ICT eine alleinige Radiotherapie erhielten. Dies galt ebenso für Patienten mit Radiochemotherapie, die toxizitätsbedingt vorzeitig abgebrochen werden musste. Die Radioimmuntherapie schien hingegen eine verträglichere Folgebehandlung zu sein. Die primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin erzielte im Vergleich zur primären Radioimmuntherapie bessere Ergebnisse (56). Im Anschluss an die ICT zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (8). Eine vielversprechende Alternative zur cisplatinbasierten Radiochemotherapie nach der ICT bietet der Einsatz anderer Zytostatika, wie beispielsweise Carboplatin (5) (50).

In den Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode stellten sich die Mainzer Ergebnisse für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und lokoregionär rezidivfreies Überleben im mittleren Bereich der großen randomisierten Studien dar. Hingegen zeigten sich in der vorliegenden Studie schlechtere Ergebnisse für das metastasenfrees Überleben als in den vergleichbaren Studien (49) (51).

Die ICT nach TPF-Schema vor der Radiotherapie zeigte gegenüber der primären Radiochemotherapie mit Cisplatin keinen Überlebensvorteil (4) (49) (50). Die Toxizität der ICT führte in seltenen Fällen zu einer Einschränkung der Patientencompliance. Daraus resultierende Therapieabbrüche mit einem Verzicht auf die Radiotherapie verschlechterten das Gesamtüberleben.

Allerdings kann die ICT nach TPF-Schema für ausgewählte Patientengruppen von Vorteil sein. Dazu zählen Patienten mit hoher Tumormasse, die von einer schnellen Reduktion der Tumormasse profitieren (53). Bei Patienten mit hohem Risiko einer Fernmetastasierung, wie beispielsweise Patienten mit ausgeprägter regionärer Lymphknotenmetastasierung (27), wird das Fernmetastasierungsrisiko durch die TPF-ICT reduziert (49) (51). Um weitere Patientengruppen zu definieren, sind prospektive Studien mit größerer Fallzahl nötig.

Der Einsatz von Immuntherapeutika, beispielsweise im Rahmen der ICT, kann die Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen verbessern (77). Der EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab hat dabei bereits einen hohen Stellenwert (44). Neuerdings wird außerdem der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, wie den monoklonalen Antikörpern gegen den PD-1-Rezeptor Nivolumab und Pembrolizumab, als vielversprechende Methode diskutiert (9) (59) (78) (79).

Aufgrund steigender Inzidenzen HPV-assoziiierter Kopf-Hals-Karzinome gewinnt das Humane Papillomvirus als Risikofaktor zunehmend an Bedeutung. HPV-positive Tumore sprechen besser auf Therapien an und haben eine günstigere Prognose (18). Daher wird eine Deeskalierung der Therapie in Studien untersucht, um das Risiko für Langzeitfolgen, beispielsweise Strahlenschäden, zu reduzieren (80). Um die Inzidenz der HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome zu senken, kommt der HPV-Impfung eine bedeutende Rolle zu (81) (82).

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Herausgeber. Krebs in Deutschland | 2015/2016. 2019;(12):163.
2. Wolff KD, Al-Nawas B, Al-Sharif U. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.01. 2019;154.
3. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, u. a. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *JCO*. 10. August 2013;31(23):2854–60.
4. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, u. a. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiotherapy and Oncology*. 1. Februar 2016;118(2):238–43.
5. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, u. a. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 25. Oktober 2007;357(17):1705–15.
6. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, u. a. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 25. Oktober 2007;357(17):1695–704.
7. Driessen CML, de Boer JP, Gelderblom H, Rasch CRN, de Jong MA, Verbist BM, u. a. Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): A randomized phase II study. *European Journal of Cancer*. 1. Januar 2016;52:77–84.
8. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, u. a. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 1. März 2013;31(7):853–9.
9. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, u. a. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 10. November 2016;375(19):1856–67.
10. Thurner D, Grasl MCh, Erovic BM, Lercher P. HNO-Heilkunde. Ein symptomorientiertes Lehrbuch. Springer-Verlag/Wien; 2011.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424.
12. Hashibe M, Brennan P, Chuang S chun, Boccia S, Castellsague X, Chen C, u. a. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Februar 2009;18(2):541–50.

13. Herrero R, Group F the IMOCS, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, u. a. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst.* 3. Dezember 2003;95(23):1772–83.
14. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, u. a. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1. Juni 1988;48(11):3282–7.
15. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, u. a. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 3. Mai 2000;92(9):709–20.
16. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. Februar 2005;14(2):467–75.
17. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, u. a. US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 29. April 2015;107(6):d5v086.
18. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, u. a. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 10. November 2011;29(32):4294–301.
19. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut, Herausgeber. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2019. 2019;52.
20. Robert Koch-Institut, Herausgeber. RKI-Ratgeber - Humane Papillomviren. 2018 [zitiert 28. November 2020]; Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPv.html
21. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med.* 1. Oktober 2011;53(Suppl 1):S5–11.
22. Boenninghaus HG, Lenarz T. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 13. Aufl. Springer; 2007.
23. Ellington TD. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx — United States 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [zitiert 28. November 2020];69. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915a1.htm>
24. Pantel M, Guntinas-Lichius O. Larynxkarzinom. *HNO*. 1. Januar 2012;60(1):32–40.
25. Reiß M, Herausgeber. *Facharztwissen HNO-Heilkunde - Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer; 2009.
26. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, u. a. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *JCO*. 8. Dezember 2017;36(11):1064–72.
27. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, u. a. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. Juni 2001;111(6):1079–87.
28. León X, Quer M, Orús C, Venegas M del P, López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head & Neck*. 2000;22(7):680–6.

29. Jäckel MC, Rausch H. Fernmetastasierung von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts Der Einfluß klinischer Tumorparameter und des Krankheitsverlaufs. HNO. 1. Januar 1999;47(1):38–44.
30. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. The Laryngoscope. 1995;105(3):247–50.
31. Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA. Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. Cancer. 1974;33(1):127–33.
32. Rodgers LW, Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. Head & Neck. 1993;15(1):16–9.
33. Knecht R, Busch CJ, Schafhausen P. Induktionschemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen—pro. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2014;139(41):2080–2080.
34. Tschudi D, Stoeckli S, Schmid S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. The Laryngoscope. 2003;113(11):1949–54.
35. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, u. a. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. New England Journal of Medicine. 27. November 2003;349(22):2091–8.
36. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term Quality of Life After Treatment of Laryngeal Cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1. September 1998;124(9):964.
37. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, u. a. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. New England Journal of Medicine. 11. September 2008;359(11):1116–27.
38. Jenckel F, Knecht R. State of the Art in the Treatment of Laryngeal Cancer. Anticancer Res. 11. Januar 2013;33(11):4701–10.
39. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, u. a. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 6. Mai 2004;350(19):1937–44.
40. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, u. a. Long-Term Follow-Up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head & Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1. Dezember 2012;84(5):1198–205.
41. Budach W, Belka C, Budach V. Konventionell und unkonventionell fraktionierte alleinige Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx und Larynx. Onkologe. 1. Mai 2001;7(5):550–6.
42. Pignon J, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. The Lancet. 18. März 2000;355(9208):949–55.
43. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, u. a. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. JCO. 1. Januar 2003;21(1):92–8.
44. Blasco MA, Svider PF, Raza SN, Jacobs JR, Folbe AJ, Saraf P, u. a. Systemic therapy

- for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. *The Laryngoscope*. 2017;127(11):2565–9.
45. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, u. a. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *JCO*. 1. August 1992;10(8):1245–51.
 46. Wolf GT, Hong WK, Gross Fisher S, Urba S. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13. Juni 1991;324(24):1685–90.
 47. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, u. a. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 1. April 2009;101(7):498–506.
 48. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, u. a. Long-Term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]*. 1. April 2016 [zitiert 14. Dezember 2020];108(djv368). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv368>
 49. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, u. a. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 1. September 2014;32(25):2735–43.
 50. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, u. a. 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. *The Lancet Oncology*. 1. März 2013;14(3):257–64.
 51. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, u. a. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *JCO*. 1. November 2018;36(31):3077–83.
 52. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, u. a. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 1. Januar 2014;25(1):216–25.
 53. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, u. a. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II–III trial. *Annals of Oncology*. 1. September 2017;28(9):2206–12.
 54. Blaszcak W, Barczak W, Wegner A, Golusinski W, Suchorska WM. Clinical value of monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Medical Oncology*. 2017;34(4):60.
 55. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, u. a. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 9. Februar 2006;354(6):567–78.
 56. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, u. a. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced

- head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncology*. 1. November 2014;50(11):1041–8.
57. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, u. a. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*. 1. Juli 2016;17(7):956–65.
 58. Killock D. PD-1 inhibition enters the frontline. *Nat Rev Clin Oncol*. Februar 2020;17(2):69–69.
 59. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, u. a. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 23. November 2019;394(10212):1915–28.
 60. Pulte D, Brenner H. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. *Oncologist*. September 2010;15(9):994–1001.
 61. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JMG, u. a. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head & Neck*. 2016;38(12):1810–20.
 62. Schroeß MP van der, Schans SAM van de, Piccirillo JF, Langeveld TPM, Jong RJB de, Janssen-Heijnen MLG. Conditional relative survival in head and neck squamous cell carcinoma: Permanent excess mortality risk for long-term survivors. *Head & Neck*. 2010;32(12):1613–8.
 63. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, u. a. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 1. Juli 2010;363(1):24–35.
 64. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*. September 2010;31(5):331–2.
 65. Wittekind C. TNM Klassifikation Maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 Mit Allen Ergänzungen der UICC Aus Den Jahren 2017 Bis 2019 [Internet]. Newark, GERMANY: John Wiley & Sons, Incorporated; 2020 [zitiert 29. November 2020]. Verfügbar unter:
<http://ebookcentral.proquest.com/lib/umainz/detail.action?docID=5997261>
 66. Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, u. a. Prognostic Significance of p16INK4A and Human Papillomavirus in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated on TROG 02.02 Phase III Trial. *JCO*. 9. August 2010;28(27):4142–8.
 67. Wittekind C, Meyer HJ. TNM: Klassifikation maligner Tumoren [Internet]. 7. Aufl. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KG; 2010 [zitiert 6. Dezember 2020]. 315 S. Verfügbar unter:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-010-1341-y>
 68. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP, Herausgeber. Purposes and Principles of Staging. In: *AJCC Cancer Staging Atlas* [Internet]. New York, NY: Springer; 2006 [zitiert 29. November 2020]. S. 1–9. Verfügbar unter:
https://doi.org/10.1007/0-387-33126-3_1
 69. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, u. a. New

-
- response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. Januar 2009;45(2):228–47.
70. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, u. a. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2. Februar 2000;92(3):205–16.
 71. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
 72. Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, Huang CH, Agulnik M, Mittal BB, u. a. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *JCO*. 20. Mai 2012;30(15_suppl):5500–5500.
 73. Ahn JS, Cho SH, Kim OK, Lee JK, Yang DH, Kim YK, u. a. The Efficacy of an Induction Chemotherapy Combination with Docetaxel, Cisplatin, and 5-FU Followed by Concurrent Chemoradiotherapy in Advanced Head and Neck Cancer. *Cancer Res Treat*. September 2007;39(3):93–8.
 74. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, u. a. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(3):142–52.
 75. Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects? *Journal of clinical oncology*. 2004;22(23):4657–9.
 76. Haddad RI, Posner M, Hitt R, Cohen EEW, Schulten J, Lefebvre JL, u. a. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Annals of Oncology*. 1. Mai 2018;29(5):1130–40.
 77. Enokida T, Ogawa T, Homma A, Okami K, Minami S, Nakanome A, u. a. A multicenter phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Med*. 13. Januar 2020;9(5):1671–82.
 78. Wang H, Mustafa A, Liu S, Liu J, Lv D, Yang H, u. a. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in Head and Neck Cancer: From Identification to Management. *Front Pharmacol*. 23. Oktober 2019;10:1254.
 79. Peng ZW. Induction Chemotherapy Combined With Camrelizumab Followed by Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Hypopharyngeal Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 Aug [zitiert 17. Februar 2022]. Report No.: NCT04539600. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04539600>
 80. Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, u. a. E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx— ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 10. Februar 2017;35(5):490–7.
 81. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, u. a. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among

Young Adults in the United States. *J Clin Oncol*. 20. Januar 2018;36(3):262–7.

82. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 16. August 2019;68(32):698–702.

8 Anhang

Im Anhang finden sich die Einteilungen der CTCAE-Grade für die untersuchten Toxizitäten der ICT: Anämie, Leukopenie, Kreatininerhöhung, GOT-Erhöhung und GPT-Erhöhung (siehe Anhänge 1 bis 5).

Weiterhin sind die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen der Gesamtpopulation dargestellt, in Form von Überlebenstabellen, jeweils für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das metastasenfrie Überleben und das lokoregionär rezidivfreie Überleben (siehe Anhänge 6 bis 17).

Zudem werden die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier-Methode zum Gesamtüberleben im Vergleich von verschiedenen Subgruppen aufgeführt, für die sich im Log-rank-Test kein statistisch signifikanter Unterschied darstellte (siehe Anhänge 18 bis 26). Die Kaplan-Meier-Kurven, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen zeigten, wurden bereits im Teil 4.5.6 *Ergebnisse - Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier-Methode in Form von Subgruppenanalysen* dargestellt.

Anhangsverzeichnis:

CTCAE Grade:

- Anhang 1: CTCAE-Grade Anämie
- Anhang 2: CTCAE-Grade Leukopenie
- Anhang 3: CTCAE-Grade Kreatininerhöhung
- Anhang 4: CTCAE-Grade GOT-Erhöhung
- Anhang 5: CTCAE-Grade GPT-Erhöhung

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum Gesamtüberleben:

- Anhang 6: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n = 112)
- Anhang 7: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n = 112)
- Anhang 8: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des Gesamtüberlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum progressionsfreien Überleben:

- Anhang 9: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum progressionsfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)
- Anhang 10: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum progressionsfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Anhang 11: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des progressionsfreien Überlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108), zum metastasenfremen Überleben:

Anhang 12: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum Metastasenfremen Überleben der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108)

Anhang 13: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum metastasenfremen Überleben der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 112)

Anhang 14: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des Metastasenfremen Überlebens der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum lokoregionär rezidivfreien Überleben:

Anhang 15: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum lokoregionär rezidivfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Anhang 16: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum lokoregionär rezidivfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Anhang 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des lokoregionär rezidivfreien Überlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenskurven nach Kaplan-Meier-Methode zum Gesamtüberleben in Form von Subgruppenanalysen:

Anhang 18: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Altersgruppe nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 19: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig vom Geschlecht nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 20: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Tumorklassifikation nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 21: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Tumordifferenzierung nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 22: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Tumorlokalisation nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 23: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Anzahl der durchgeführten Zyklen der ICT nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 24: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von Änderungen des Therapieschemas während der ICT nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 25: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von einer Radiotherapie als Anschlusstherapie nach Kaplan-Meier-Methode

Anhang 26: Überlebensfunktion des Gesamtüberlebens abhängig von der Bestrahlungsdosis nach Kaplan-Meier-Methode

CTCAE Grade:

Anämie:

	CTCAE Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobinwert	< Normwert - 10g/dl	10 - 8 g/dl	< 8 g/dl; Transfusion indiziert	Lebensbedrohliche Anämie

Anhang 1: CTCAE-Grade Anämie

Leukopenie:

	CTCAE Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozytenzahl	< Normwert - 3000/nl	3000 - 2000/nl	2000 - 1000/nl	< 1000/nl

Anhang 2: CTCAE-Grade Leukopenie

Kreatinin:

	CTCAE Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Kreatininwert	Bis 1,5-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert	1,5- bis 3-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 1,5-3-fache Erhöhung des Ausgangswerts	3- bis 6-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert >3-fache Erhöhung des Ausgangswerts	> 6-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert

Anhang 3: CTCAE-Grade Kreatininerhöhung

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT):

	CTCAE Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
GOT-Wert	Bis 3-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 1,5-3-fache Erhöhung des Ausgangswerts	3- bis 5-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 3-5-fache Erhöhung des Ausgangswerts	5- bis 20-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 5-20-fache Erhöhung des Ausgangswerts	> 20-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert > 20-fache Erhöhung des Ausgangswerts

Anhang 4: CTCAE-Grade GOT-Erhöhung

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT):

	CTCAE Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
GPT-Wert	Bis 3-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 1,5-3-fache Erhöhung des Ausgangswerts	3- bis 5-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 3-5-fache Erhöhung des Ausgangswerts	5- bis 20-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert 5-20-fache Erhöhung des Ausgangswerts	> 20-fache Erhöhung im Vergleich zum oberen Grenzwert; bei erhöhtem Ausgangswert > 20-fache Erhöhung des Ausgangswerts

Anhang 5: CTCAE-Grade GPT-Erhöhung

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum Gesamtüberleben:

Zusammenfassung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
112	43	69	61,6%

Anhang 6: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	2,000	1,00	,991	,009	1	111
2	2,000	,00	.	.	1	110
3	3,000	1,00	,982	,013	2	109
4	3,000	,00	.	.	2	108
5	5,000	1,00	,973	,015	3	107
6	5,000	,00	.	.	3	106
7	6,000	,00	.	.	3	105
8	6,000	,00	.	.	3	104
9	7,000	1,00	.	.	4	103
10	7,000	1,00	,954	,020	5	102
11	8,000	1,00	,945	,022	6	101
12	8,000	,00	.	.	6	100
13	10,000	,00	.	.	6	99
14	11,000	1,00	.	.	7	98
15	11,000	1,00	.	.	8	97
16	11,000	1,00	,916	,027	9	96
17	11,000	,00	.	.	9	95
18	12,000	1,00	.	.	10	94
19	12,000	1,00	,897	,029	11	93
20	12,000	,00	.	.	11	92
21	13,000	1,00	.	.	12	91
22	13,000	1,00	,877	,032	13	90
23	13,000	,00	.	.	13	89
24	14,000	1,00	,868	,033	14	88
25	14,000	,00	.	.	14	87
26	15,000	,00	.	.	14	86
27	15,000	,00	.	.	14	85
28	16,000	1,00	,857	,034	15	84
29	17,000	1,00	,847	,035	16	83
30	17,000	,00	.	.	16	82
31	18,000	1,00	.	.	17	81
32	18,000	1,00	.	.	18	80

33	18,000	1,00	,816	,038	19	79
34	18,000	,00	.	.	19	78
35	19,000	,00	.	.	19	77
36	20,000	1,00	.	.	20	76
37	20,000	1,00	,795	,040	21	75
38	22,000	1,00	,784	,041	22	74
39	22,000	,00	.	.	22	73
40	23,000	1,00	,774	,042	23	72
41	24,000	1,00	,763	,043	24	71
42	24,000	,00	.	.	24	70
43	24,000	,00	.	.	24	69
44	24,000	,00	.	.	24	68
45	25,000	1,00	.	.	25	67
46	25,000	1,00	,740	,044	26	66
47	25,000	,00	.	.	26	65
48	26,000	1,00	,729	,045	27	64
49	26,000	,00	.	.	27	63
50	27,000	,00	.	.	27	62
51	28,000	1,00	,717	,046	28	61
52	29,000	,00	.	.	28	60
53	29,000	,00	.	.	28	59
54	30,000	1,00	,705	,047	29	58
55	31,000	1,00	,693	,047	30	57
56	33,000	1,00	,681	,048	31	56
57	33,000	,00	.	.	31	55
58	34,000	1,00	.	.	32	54
59	34,000	1,00	,656	,049	33	53
60	35,000	,00	.	.	33	52
61	37,000	,00	.	.	33	51
62	39,000	1,00	,643	,050	34	50
63	40,000	1,00	,630	,051	35	49
64	41,000	1,00	,618	,051	36	48
65	45,000	,00	.	.	36	47
66	46,000	1,00	,604	,052	37	46
67	48,000	,00	.	.	37	45
68	51,000	,00	.	.	37	44
69	52,000	,00	.	.	37	43
70	58,000	1,00	,590	,052	38	42
71	58,000	,00	.	.	38	41
72	60,000	,00	.	.	38	40
73	61,000	1,00	,576	,053	39	39
74	62,000	,00	.	.	39	38
75	63,000	,00	.	.	39	37
76	64,000	,00	.	.	39	36
77	65,000	,00	.	.	39	35

78	68,000	,00	.	.	39	34
79	69,000	1,00	,559	,054	40	33
80	69,000	,00	.	.	40	32
81	70,000	,00	.	.	40	31
82	72,000	,00	.	.	40	30
83	73,000	,00	.	.	40	29
84	74,000	1,00	,539	,056	41	28
85	74,000	,00	.	.	41	27
86	75,000	,00	.	.	41	26
87	75,000	,00	.	.	41	25
88	77,000	,00	.	.	41	24
89	78,000	,00	.	.	41	23
90	78,000	,00	.	.	41	22
91	83,000	,00	.	.	41	21
92	83,000	,00	.	.	41	20
93	88,000	1,00	,512	,059	42	19
94	88,000	,00	.	.	42	18
95	89,000	1,00	,484	,062	43	17
96	91,000	,00	.	.	43	16
97	95,000	,00	.	.	43	15
98	95,000	,00	.	.	43	14
99	99,000	,00	.	.	43	13
100	100,000	,00	.	.	43	12
101	100,000	,00	.	.	43	11
102	102,000	,00	.	.	43	10
103	106,000	,00	.	.	43	9
104	107,000	,00	.	.	43	8
105	109,000	,00	.	.	43	7
106	118,000	,00	.	.	43	6
107	119,000	,00	.	.	43	5
108	119,000	,00	.	.	43	4
109	119,000	,00	.	.	43	3
110	121,000	,00	.	.	43	2
111	125,000	,00	.	.	43	1
112	139,000	,00	.	.	43	0

Anhang 7: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler		
		Untere Grenze	Obere Grenze				
85,092	6,076	73,183	97,000	89,000	.		

Anhang 8: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des Gesamtüberlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum progressionsfreien Überleben:

Zusammenfassung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
112	66	46	41,1%

Anhang 9: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum progressionsfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	1,000	1,00	.	.	1	111
2	1,000	1,00	,982	,013	2	110
3	2,000	1,00	,973	,015	3	109
4	2,000	,00	.	.	3	108
5	3,000	1,00	.	.	4	107
6	3,000	1,00	,955	,020	5	106
7	3,000	,00	.	.	5	105
8	4,000	1,00	.	.	6	104
9	4,000	1,00	,937	,023	7	103
10	5,000	1,00	,928	,025	8	102
11	5,000	,00	.	.	8	101
12	6,000	,00	.	.	8	100
13	7,000	1,00	.	.	9	99
14	7,000	1,00	.	.	10	98
15	7,000	1,00	.	.	11	97
16	7,000	1,00	.	.	12	96
17	7,000	1,00	.	.	13	95
18	7,000	1,00	,872	,032	14	94
19	8,000	1,00	.	.	15	93
20	8,000	1,00	.	.	16	92
21	8,000	1,00	,844	,035	17	91
22	9,000	1,00	.	.	18	90
23	9,000	1,00	,826	,036	19	89
24	10,000	1,00	.	.	20	88
25	10,000	1,00	.	.	21	87
26	10,000	1,00	,798	,039	22	86
27	11,000	1,00	.	.	23	85
28	11,000	1,00	.	.	24	84
29	11,000	1,00	,770	,040	25	83
30	11,000	,00	.	.	25	82
31	12,000	1,00	.	.	26	81

32	12,000	1,00	,751	,042	27	80
33	13,000	1,00	.	.	28	79
34	13,000	1,00	.	.	29	78
35	13,000	1,00	.	.	30	77
36	13,000	1,00	.	.	31	76
37	13,000	1,00	,704	,044	32	75
38	13,000	,00	.	.	32	74
39	14,000	1,00	,695	,044	33	73
40	14,000	,00	.	.	33	72
41	15,000	1,00	.	.	34	71
42	15,000	1,00	,676	,045	35	70
43	15,000	,00	.	.	35	69
44	16,000	1,00	.	.	36	68
45	16,000	1,00	,656	,046	37	67
46	18,000	1,00	.	.	38	66
47	18,000	1,00	.	.	39	65
48	18,000	1,00	,627	,047	40	64
49	19,000	1,00	.	.	41	63
50	19,000	1,00	,607	,047	42	62
51	20,000	1,00	,597	,048	43	61
52	22,000	1,00	,587	,048	44	60
53	22,000	,00	.	.	44	59
54	23,000	1,00	.	.	45	58
55	23,000	1,00	,568	,048	46	57
56	24,000	1,00	,558	,048	47	56
57	24,000	,00	.	.	47	55
58	24,000	,00	.	.	47	54
59	25,000	1,00	.	.	48	53
60	25,000	1,00	,537	,049	49	52
61	25,000	,00	.	.	49	51
62	27,000	1,00	,526	,049	50	50
63	28,000	1,00	,516	,049	51	49
64	29,000	1,00	,505	,049	52	48
65	29,000	,00	.	.	52	47
66	31,000	1,00	,495	,049	53	46
67	32,000	1,00	,484	,049	54	45
68	35,000	1,00	,473	,049	55	44
69	35,000	,00	.	.	55	43
70	37,000	,00	.	.	55	42
71	41,000	1,00	,462	,050	56	41
72	43,000	1,00	,451	,050	57	40
73	45,000	,00	.	.	57	39
74	46,000	1,00	,439	,050	58	38
75	48,000	,00	.	.	58	37
76	49,000	1,00	,427	,050	59	36

77	51,000	,00	.	.	59	35
78	52,000	,00	.	.	59	34
79	58,000	,00	.	.	59	33
80	60,000	,00	.	.	59	32
81	61,000	1,00	,414	,050	60	31
82	62,000	,00	.	.	60	30
83	63,000	,00	.	.	60	29
84	64,000	,00	.	.	60	28
85	65,000	,00	.	.	60	27
86	68,000	,00	.	.	60	26
87	69,000	1,00	,398	,050	61	25
88	69,000	,00	.	.	61	24
89	70,000	,00	.	.	61	23
90	72,000	,00	.	.	61	22
91	73,000	,00	.	.	61	21
92	74,000	1,00	,379	,052	62	20
93	74,000	,00	.	.	62	19
94	75,000	,00	.	.	62	18
95	75,000	,00	.	.	62	17
96	77,000	1,00	,357	,053	63	16
97	78,000	,00	.	.	63	15
98	78,000	,00	.	.	63	14
99	83,000	,00	.	.	63	13
100	88,000	1,00	,329	,056	64	12
101	88,000	,00	.	.	64	11
102	91,000	1,00	,299	,058	65	10
103	95,000	,00	.	.	65	9
104	99,000	,00	.	.	65	8
105	100,000	,00	.	.	65	7
106	100,000	,00	.	.	65	6
107	102,000	,00	.	.	65	5
108	106,000	,00	.	.	65	4
109	107,000	,00	.	.	65	3
110	118,000	,00	.	.	65	2
111	119,000	,00	.	.	65	1
112	123,000	1,00	,000	,000	66	0

Anhang 10: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum progressionsfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler		
		Untere Grenze	Obere Grenze				
56,648	5,081	46,689	66,607	31,000	9,154		

Anhang 11: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des progressionsfreien Überlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108) zum metastasenfremen Überleben:

Zusammenfassung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
108	44	64	59,3%

Anhang 12: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum Metastasenfremen Überleben der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108)

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	2,000	1,00	,991	,009	1	107
2	3,000	1,00	.	.	2	106
3	3,000	1,00	.	.	3	105
4	3,000	1,00	.	.	4	104
5	3,000	1,00	,954	,020	5	103
6	3,000	,00	.	.	5	102
7	5,000	1,00	,944	,022	6	101
8	5,000	,00	.	.	6	100
9	6,000	,00	.	.	6	99
10	6,000	,00	.	.	6	98
11	7,000	1,00	.	.	7	97
12	7,000	1,00	,925	,025	8	96
13	8,000	1,00	,915	,027	9	95
14	8,000	,00	.	.	9	94
15	10,000	1,00	,906	,028	10	93
16	10,000	,00	.	.	10	92
17	11,000	1,00	.	.	11	91
18	11,000	1,00	.	.	12	90
19	11,000	1,00	.	.	13	89
20	11,000	1,00	,866	,033	14	88
21	11,000	,00	.	.	14	87
22	12,000	1,00	.	.	15	86
23	12,000	1,00	,846	,035	16	85
24	13,000	1,00	.	.	17	84
25	13,000	1,00	.	.	18	83
26	13,000	1,00	.	.	19	82
27	13,000	1,00	.	.	20	81
28	13,000	1,00	,797	,040	21	80
29	13,000	,00	.	.	21	79
30	14,000	,00	.	.	21	78
31	15,000	,00	.	.	21	77

32	15,000	,00	.	.	21	76
33	16,000	1,00	.	.	22	75
34	16,000	1,00	,776	,041	23	74
35	17,000	1,00	,765	,042	24	73
36	17,000	,00	.	.	24	72
37	18,000	1,00	,755	,043	25	71
38	20,000	1,00	,744	,044	26	70
39	22,000	,00	.	.	26	69
40	24,000	1,00	,733	,044	27	68
41	24,000	,00	.	.	27	67
42	24,000	,00	.	.	27	66
43	24,000	,00	.	.	27	65
44	25,000	1,00	,722	,045	28	64
45	25,000	,00	.	.	28	63
46	26,000	1,00	,710	,046	29	62
47	26,000	,00	.	.	29	61
48	27,000	,00	.	.	29	60
49	28,000	1,00	,699	,046	30	59
50	29,000	1,00	,687	,047	31	58
51	29,000	,00	.	.	31	57
52	29,000	,00	.	.	31	56
53	30,000	1,00	,674	,048	32	55
54	31,000	1,00	.	.	33	54
55	31,000	1,00	,650	,049	34	53
56	32,000	1,00	,638	,050	35	52
57	33,000	1,00	,625	,050	36	51
58	33,000	,00	.	.	36	50
59	35,000	,00	.	.	36	49
60	37,000	,00	.	.	36	48
61	39,000	1,00	,612	,051	37	47
62	45,000	1,00	,599	,051	38	46
63	45,000	,00	.	.	38	45
64	48,000	,00	.	.	38	44
65	50,000	1,00	,586	,052	39	43
66	51,000	,00	.	.	39	42
67	52,000	,00	.	.	39	41
68	58,000	,00	.	.	39	40
69	60,000	,00	.	.	39	39
70	61,000	1,00	,571	,053	40	38
71	62,000	,00	.	.	40	37
72	63,000	,00	.	.	40	36
73	64,000	,00	.	.	40	35
74	65,000	,00	.	.	40	34
75	68,000	,00	.	.	40	33
76	69,000	1,00	,553	,054	41	32

77	69,000	,00	.	.	41	31
78	70,000	,00	.	.	41	30
79	72,000	,00	.	.	41	29
80	73,000	,00	.	.	41	28
81	74,000	1,00	,534	,056	42	27
82	74,000	,00	.	.	42	26
83	75,000	,00	.	.	42	25
84	75,000	,00	.	.	42	24
85	77,000	,00	.	.	42	23
86	78,000	,00	.	.	42	22
87	78,000	,00	.	.	42	21
88	83,000	,00	.	.	42	20
89	83,000	,00	.	.	42	19
90	88,000	1,00	,506	,059	43	18
91	88,000	,00	.	.	43	17
92	89,000	1,00	,476	,063	44	16
93	91,000	,00	.	.	44	15
94	95,000	,00	.	.	44	14
95	95,000	,00	.	.	44	13
96	99,000	,00	.	.	44	12
97	100,000	,00	.	.	44	11
98	100,000	,00	.	.	44	10
99	102,000	,00	.	.	44	9
100	106,000	,00	.	.	44	8
101	107,000	,00	.	.	44	7
102	109,000	,00	.	.	44	6
103	118,000	,00	.	.	44	5
104	119,000	,00	.	.	44	4
105	119,000	,00	.	.	44	3
106	119,000	,00	.	.	44	2
107	125,000	,00	.	.	44	1
108	139,000	,00	.	.	44	0

Anhang 13: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum metastasenfrem Überleben der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 112)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler		
		Untere Grenze	Obere Grenze				
82,767	6,231	70,554	94,980	89,000	.		

Anhang 14: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des Metastasenfreien Überlebens der Gesamtpopulation, ausgenommen Patienten mit initialem Status M1 (n = 108)

Überlebenszeitanalyse der Gesamtpopulation (n = 112) zum lokoregionär rezidivfreien Überleben:

Zusammenfassung

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
112	60	52	46,4%

Anhang 15: Zusammenfassung der Überlebenszeitanalyse zum lokoregionär rezidivfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Überlebenstabelle

	Zeit	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
			Schätzer	Standardfehler		
1	1,000	1,00	,991	,009	1	111
2	2,000	1,00	,982	,013	2	110
3	2,000	,00	.	.	2	109
4	3,000	1,00	,973	,015	3	108
5	3,000	,00	.	.	3	107
6	4,000	1,00	.	.	4	106
7	4,000	1,00	,955	,020	5	105
8	5,000	1,00	,946	,022	6	104
9	5,000	,00	.	.	6	103
10	6,000	,00	.	.	6	102
11	7,000	1,00	.	.	7	101
12	7,000	1,00	.	.	8	100
13	7,000	1,00	.	.	9	99
14	7,000	1,00	.	.	10	98
15	7,000	1,00	,899	,029	11	97
16	8,000	1,00	.	.	12	96
17	8,000	1,00	,881	,031	13	95
18	8,000	,00	.	.	13	94
19	9,000	1,00	.	.	14	93
20	9,000	1,00	,862	,033	15	92
21	10,000	1,00	.	.	16	91
22	10,000	1,00	,843	,035	17	90
23	11,000	1,00	.	.	18	89
24	11,000	1,00	.	.	19	88
25	11,000	1,00	,815	,037	20	87
26	11,000	,00	.	.	20	86
27	12,000	1,00	.	.	21	85
28	12,000	1,00	,796	,039	22	84
29	12,000	,00	.	.	22	83
30	13,000	1,00	.	.	23	82
31	13,000	1,00	.	.	24	81

32	13,000	1,00	.	.	25	80
33	13,000	1,00	,758	,041	26	79
34	13,000	,00	.	.	26	78
35	14,000	1,00	.	.	27	77
36	14,000	1,00	,739	,043	28	76
37	14,000	,00	.	.	28	75
38	15,000	1,00	,729	,043	29	74
39	15,000	,00	.	.	29	73
40	16,000	1,00	,719	,044	30	72
41	18,000	1,00	.	.	31	71
42	18,000	1,00	.	.	32	70
43	18,000	1,00	,689	,045	33	69
44	19,000	1,00	.	.	34	68
45	19,000	1,00	,669	,046	35	67
46	20,000	1,00	.	.	36	66
47	20,000	1,00	,649	,047	37	65
48	22,000	1,00	.	.	38	64
49	22,000	1,00	,629	,047	39	63
50	22,000	,00	.	.	39	62
51	23,000	1,00	,619	,048	40	61
52	24,000	1,00	,609	,048	41	60
53	24,000	,00	.	.	41	59
54	24,000	,00	.	.	41	58
55	25,000	1,00	.	.	42	57
56	25,000	1,00	.	.	43	56
57	25,000	1,00	,577	,049	44	55
58	25,000	,00	.	.	44	54
59	27,000	1,00	,566	,049	45	53
60	28,000	1,00	,556	,049	46	52
61	29,000	1,00	,545	,049	47	51
62	29,000	,00	.	.	47	50
63	31,000	1,00	,534	,050	48	49
64	33,000	1,00	,523	,050	49	48
65	34,000	1,00	,512	,050	50	47
66	35,000	1,00	,501	,050	51	46
67	35,000	,00	.	.	51	45
68	37,000	,00	.	.	51	44
69	41,000	1,00	,490	,050	52	43
70	45,000	,00	.	.	52	42
71	46,000	1,00	,478	,050	53	41
72	48,000	,00	.	.	53	40
73	51,000	,00	.	.	53	39
74	52,000	,00	.	.	53	38
75	58,000	1,00	,466	,051	54	37
76	58,000	,00	.	.	54	36

77	60,000	,00	.	.	54	35
78	61,000	1,00	,452	,051	55	34
79	62,000	,00	.	.	55	33
80	63,000	,00	.	.	55	32
81	64,000	,00	.	.	55	31
82	65,000	,00	.	.	55	30
83	68,000	,00	.	.	55	29
84	69,000	1,00	,437	,051	56	28
85	69,000	,00	.	.	56	27
86	70,000	,00	.	.	56	26
87	72,000	,00	.	.	56	25
88	73,000	,00	.	.	56	24
89	74,000	1,00	,419	,052	57	23
90	74,000	,00	.	.	57	22
91	75,000	,00	.	.	57	21
92	75,000	,00	.	.	57	20
93	77,000	1,00	,398	,054	58	19
94	78,000	,00	.	.	58	18
95	78,000	,00	.	.	58	17
96	83,000	,00	.	.	58	16
97	88,000	1,00	,373	,056	59	15
98	88,000	,00	.	.	59	14
99	91,000	,00	.	.	59	13
100	95,000	,00	.	.	59	12
101	95,000	,00	.	.	59	11
102	99,000	,00	.	.	59	10
103	100,000	,00	.	.	59	9
104	100,000	,00	.	.	59	8
105	102,000	,00	.	.	59	7
106	105,000	1,00	,320	,069	60	6
107	106,000	,00	.	.	60	5
108	107,000	,00	.	.	60	4
109	118,000	,00	.	.	60	3
110	119,000	,00	.	.	60	2
111	119,000	,00	.	.	60	1
112	125,000	,00	.	.	60	0

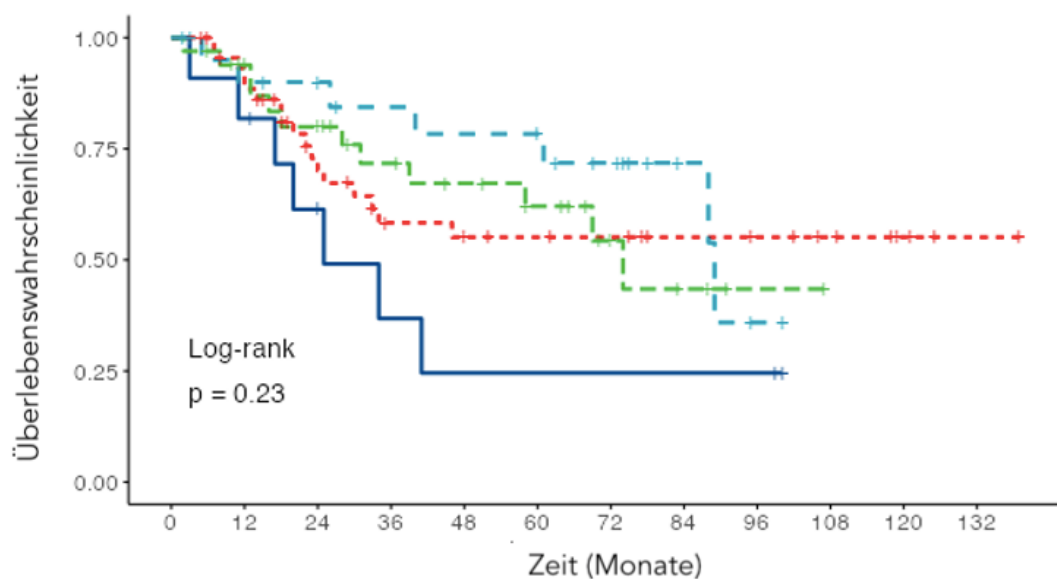
Anhang 16: Überlebenszeitanalyse mit Überlebenstabelle zum lokoregionär rezidivfreien Überleben der Gesamtpopulation (n = 112)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler		
		Untere Grenze	Obere Grenze				
62,300	5,207	52,094	72,505	41,000	17,330		

Anhang 17: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalyse des lokoregionär rezidivfreien Überlebens der Gesamtpopulation (n = 112)

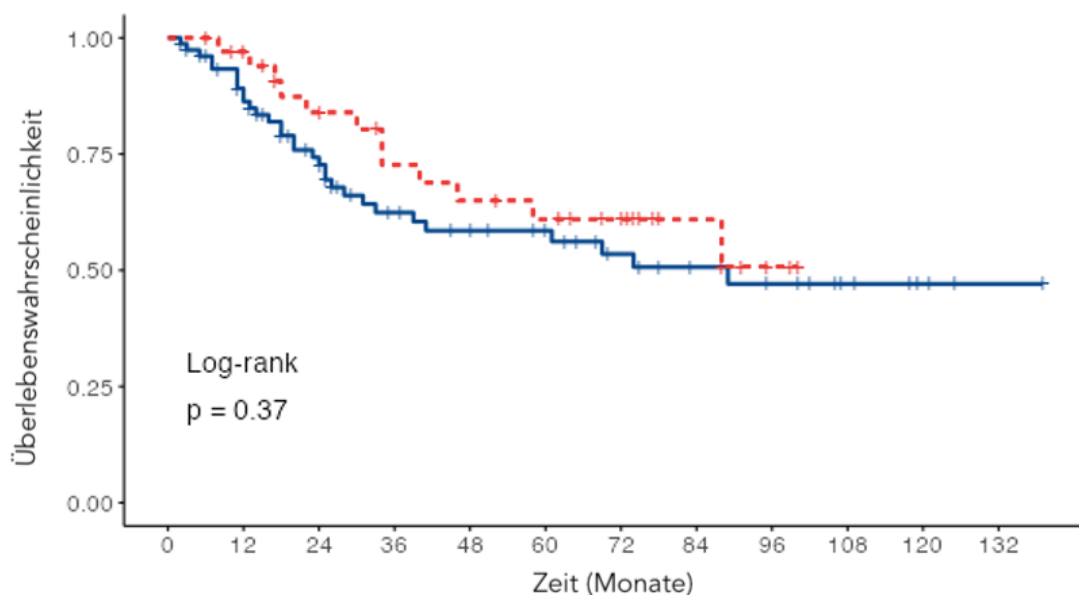
Überlebenskurven nach Kaplan-Meier-Methode zum Gesamtüberleben in Form von Subgruppenanalysen:



Patienten unter Risiko

< 50 Jahre	11	9	6	3	2	2	2	2	2	0	0	0
50-59 Jahre	46	40	26	18	17	15	14	11	10	8	3	1
60-69 Jahre	33	28	23	17	14	11	6	3	1	0	0	0
≥ 70 Jahre	22	18	17	14	13	13	9	4	1	0	0	0

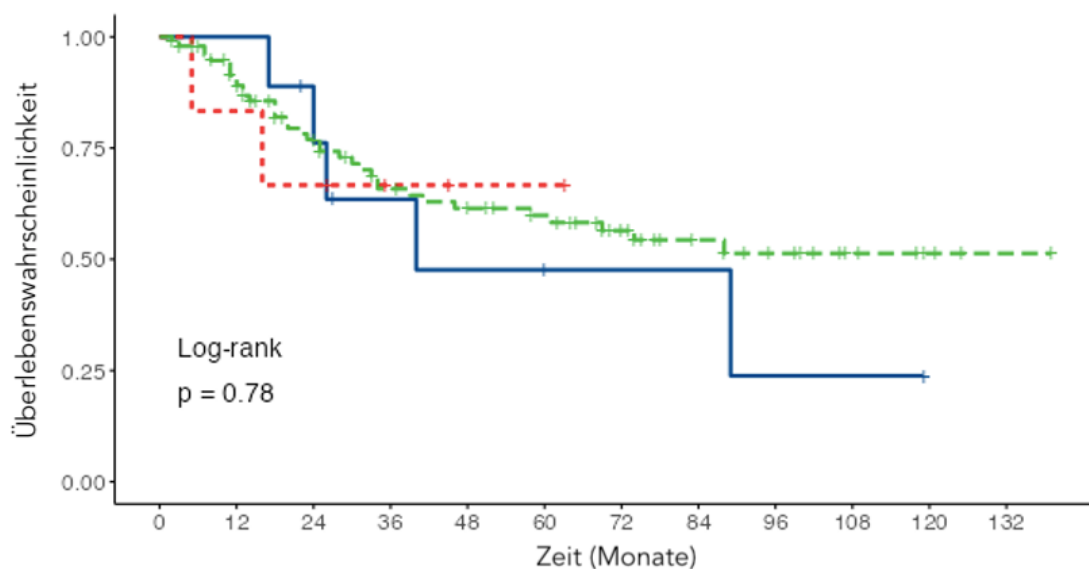
Anhang 18: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Altersgruppe



Patienten unter Risiko

männlich	77	63	47	33	29	26	19	14	12	8	3	1
weiblich	35	32	25	19	17	15	12	6	2	0	0	0

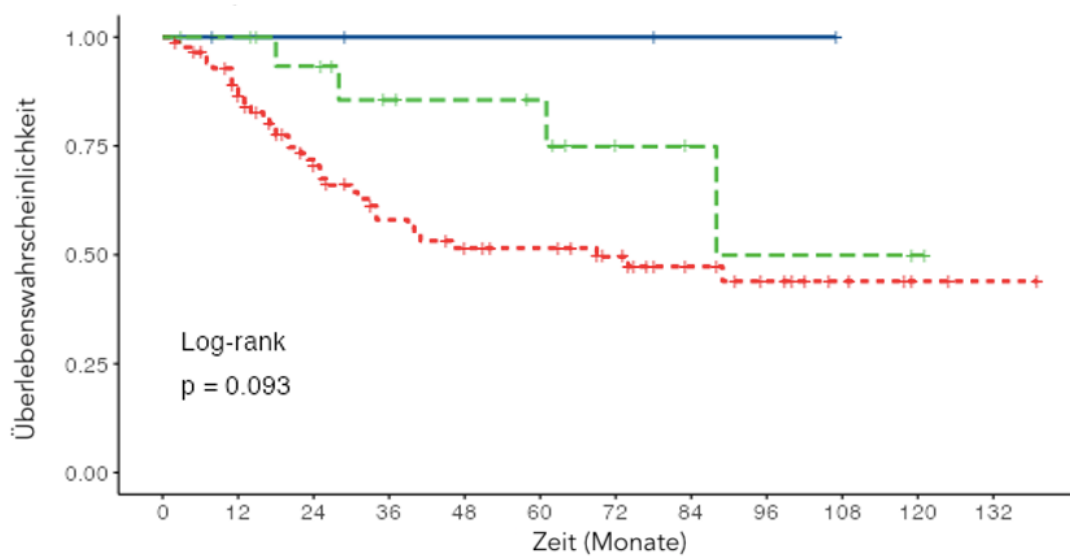
Anhang 19: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Geschlecht



Patienten unter Risiko

UICC I/II	9	9	7	4	3	3	2	2	1	1	0	0
UICC III	6	5	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0
UICC IV	97	81	61	46	42	37	29	18	13	7	3	1

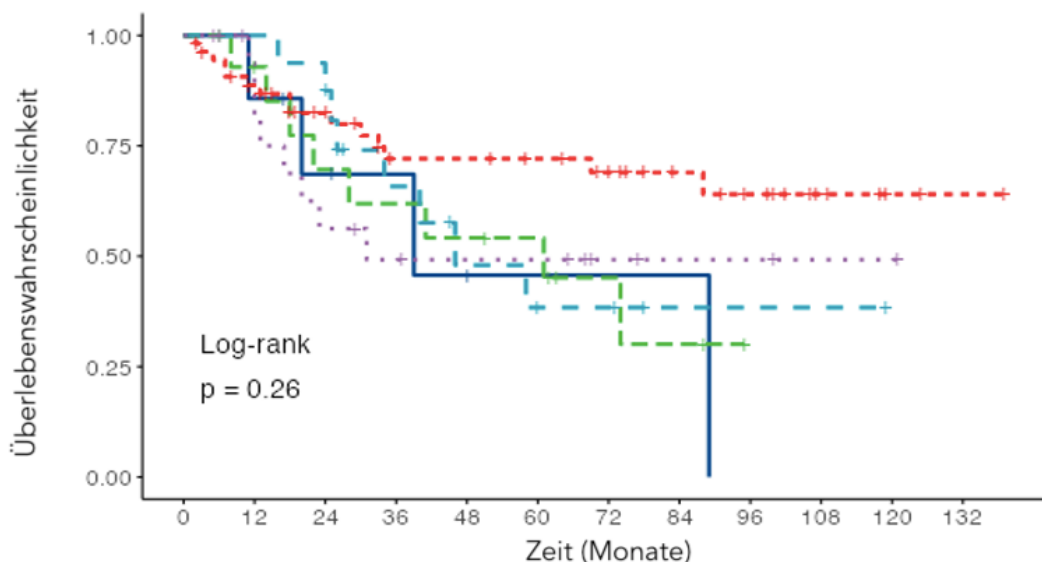
Anhang 20: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach UICC-Stadium



Patienten unter Risiko

Grading G1	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0
Grading G2	86	71	51	36	31	28	23	15	10	5	2	1
Grading G3	18	17	14	10	9	8	5	3	2	2	1	0

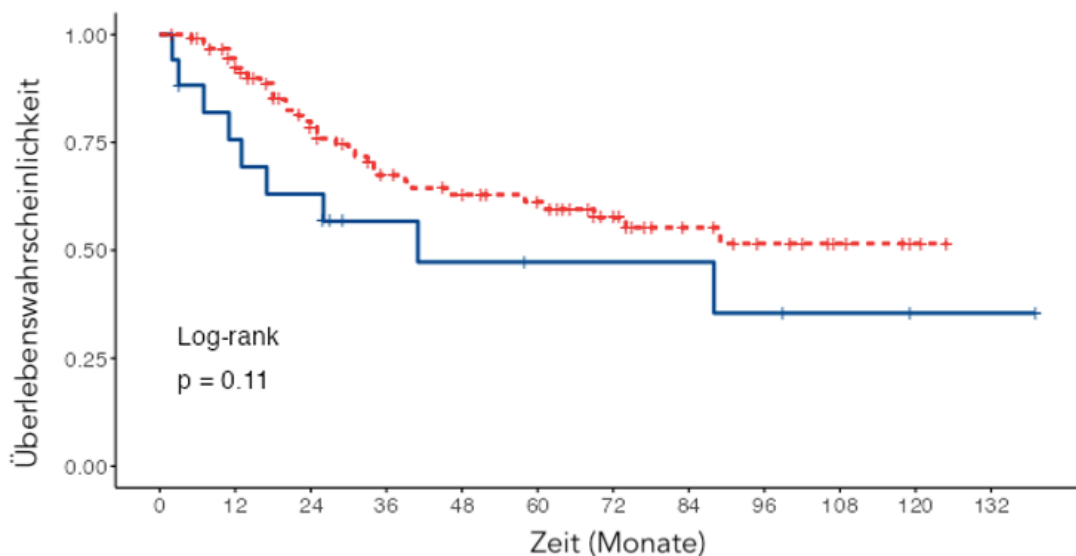
Anhang 21: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Tumordifferenzierungsgrad



Patienten unter Risiko

Mundhöhle	7	6	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0
Oropharynx	55	45	35	26	26	24	21	14	11	6	2	1
Hypopharynx	15	13	9	8	7	6	3	2	0	0	0	0
Larynx	16	16	15	8	5	4	3	1	1	1	0	0
Mehretagen-CA	19	15	9	7	6	6	3	2	2	1	1	0

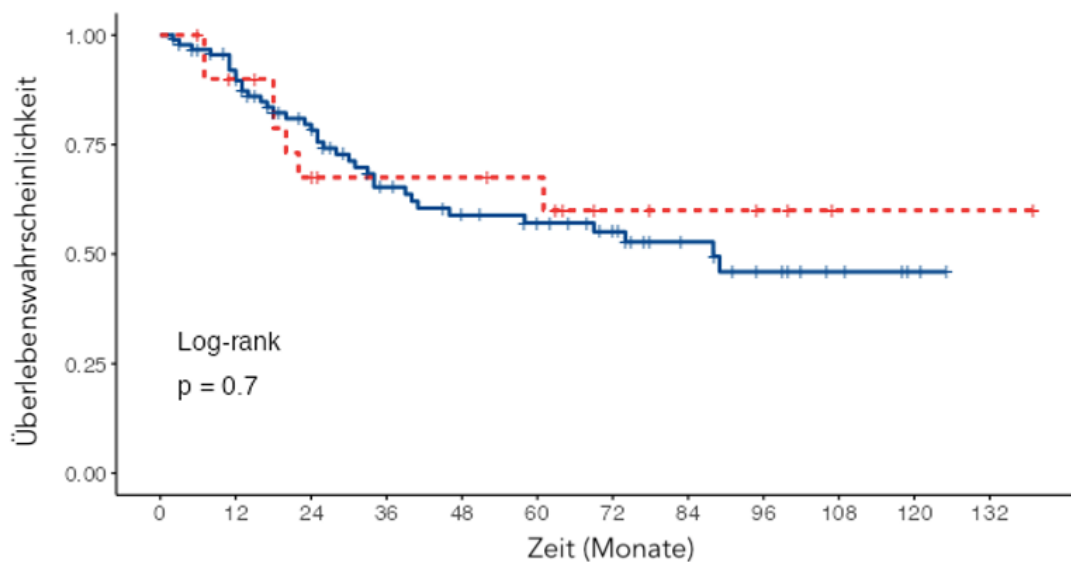
Anhang 22: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Tumorkalisation



Patienten unter Risiko

≤ 2 Zyklen	17	12	10	6	5	4	4	4	3	2	1	1
3 Zyklen	95	83	62	46	41	37	27	16	11	6	2	0

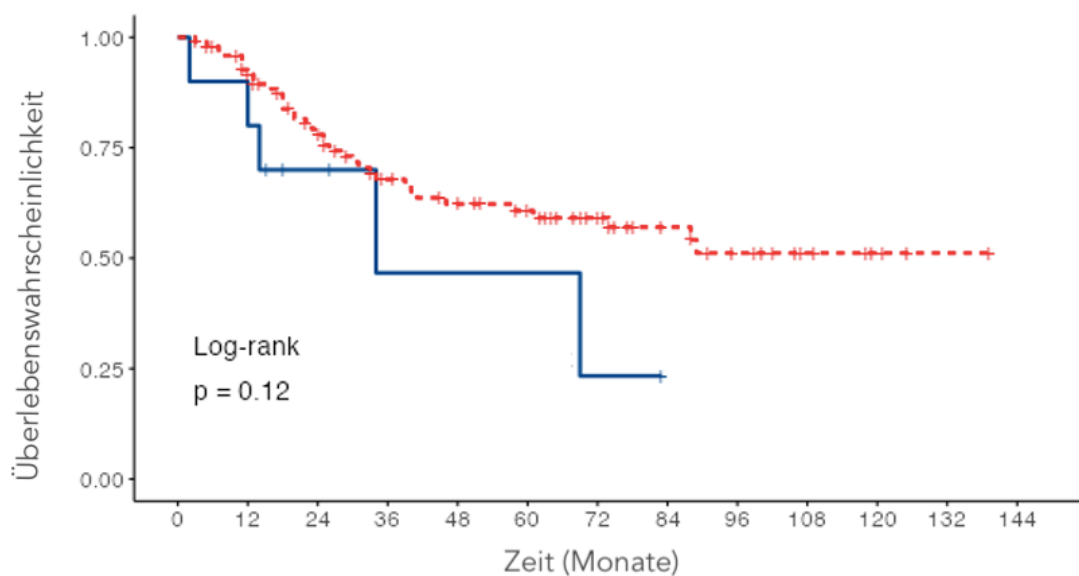
Anhang 23: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Anzahl der durchgeführten Zyklen der ICT



Patienten unter Risiko

Änderung Therapieschema	91	78	60	42	36	32	26	16	11	7	2	0
∅ Änderung Therapieschema	21	17	12	10	10	9	5	4	3	1	1	1

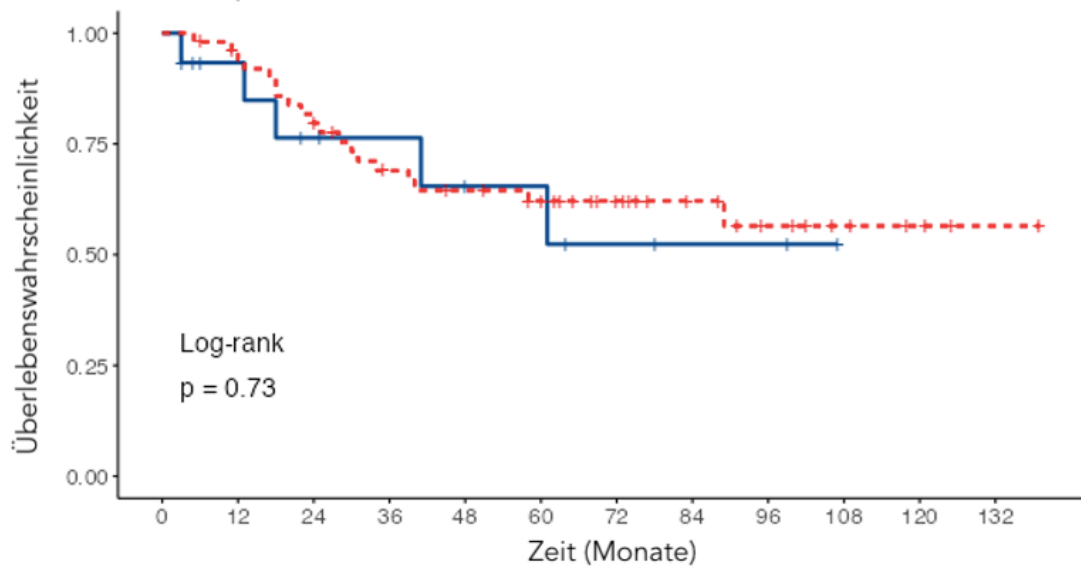
Anhang 24: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Änderungen des Therapieschemas der ICT



Patienten unter Risiko

∅ Radiotherapie	10	9	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
Radiotherapie	99	86	68	50	44	39	30	20	14	8	3	1	0

Anhang 25: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nachdem, ob im Anschluss an die ICT eine Radiotherapie durchgeführt wurde



Patienten unter Risiko

< 70 Gray	15	11	8	7	6	5	3	2	2	0	0	0
70 Gray	51	47	40	31	28	25	19	12	8	5	3	1

Anhang 26: Gesamtüberleben, Überlebenswahrscheinlichkeiten dargestellt mittels Überlebensfunktion, berechnet nach Kaplan-Meier-Methode: Subgruppenanalyse je nach Bestrahlungsdosis

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich im Laufe der letzten Jahre bei der Anfertigung der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater für die gute Betreuung der Arbeit danken, besonders für die stets freundliche und rasche Hilfe bei allen meinen Fragen.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Mainz für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Zudem gilt mein großer Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Krebsregisters Rheinland-Pfalz gGmbH, die mir bei der Generierung von Follow-up-Daten mit Rat und Tat zur Seite standen.

Natürlich möchte ich mich bei meiner Familie, allen voran meinen Eltern und meiner Schwester, von ganzem Herzen für die liebevolle Unterstützung, die aufmunternden Worte und den Rückhalt in jeder Lebenslage bedanken. Danke für Alles!

Zu guter Letzt danke ich meinem Freund für die stetige Ermutigung und den moralischen Beistand, auf den ich immer zählen kann.

Gewidmet ist diese Arbeit meinem Großvater.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Gallois
Vorname:	Silvie
Geburtsdatum:	24.11.1993
Geburtsort:	Mainz
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulischer/ Universitärer Werdegang:

04/2014 – 11/2020:	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
03/2016:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2019:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2019-11/2021:	Praktisches Jahr am GPR Klinikum Rüsselsheim
11/2020:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2013:	Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium zu St. Katharinen Oppenheim

Beruflicher Werdegang:

Seit 01/2021:	Assistenzärztin in der Inneren Medizin des GPR Klinikums Rüsselsheim
---------------	--