

**Integrative Medizin in der palliativen Onkologie –
Eine deskriptive retrospektive Kohortenstudie zur
Überlebenszeitanalyse**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Dorothe Balsler
aus Gießen

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und
Kinderchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Winfried Padberg

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Neuhaus

Tag der Disputation: 10.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Integrative Medizin und Onkologie	1
1.1.1	Begriffsdefinitionen	2
1.1.2	Komplementäre Therapiemethoden	2
1.1.2.1	Standardisierte komplementäre Therapien in der Fachklinik	3
1.1.2.2	Das Konzept der Gesundheit	6
1.1.3	Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit	6
1.1.4	Hyperthermie	7
1.1.4.1	Grundlagen	7
1.1.4.2	Wirkung	7
1.1.4.3	Unerwünschte Wirkungen	9
1.1.5	Misteltherapie	10
1.1.5.1	Grundlagen	10
1.1.5.2	Wirkung	11
1.1.5.3	Unerwünschte Wirkungen	11
1.1.6	Phytotherapie und traditionelle chinesische Medizin	11
1.1.6.1	Grundlagen	11
1.1.6.2	Wirkung	12
1.1.6.3	Unerwünschte Nebenwirkungen	12
1.1.7	Cannabis	14
1.1.7.1	Grundlagen	14
1.1.7.2	Wirkung	14
1.1.7.3	Unerwünschte Wirkung	14
1.1.8	Vitamin C	15
1.1.8.1	Grundlage	15
1.1.8.2	Wirkung	16
1.1.8.3	Unerwünschte Wirkungen	18
1.1.9	Selen	18

1.1.9.1	Grundlagen	18
1.1.9.2	Wirkung.....	19
1.1.9.3	Unerwünschte Wirkungen.....	19
1.1.10	Glutathion.....	23
1.1.10.1	Grundlagen	23
1.1.10.2	Wirkung.....	23
1.1.10.3	Unerwünschte Wirkungen.....	25
1.1.11	L-Carnitin	25
1.1.11.1	Grundlagen	25
1.1.11.2	Wirkung.....	25
1.1.11.3	Unerwünschte Wirkung.....	26
1.1.12	Enzyme.....	27
1.1.12.1	Grundlagen	27
1.1.12.2	Wirkung.....	27
1.1.12.3	Unerwünschte Wirkungen.....	27
1.1.13	Thymuspeptide	27
1.1.13.1	Grundlagen	27
1.1.13.2	Wirkung.....	28
1.1.13.3	Unerwünschte Wirkungen.....	28
1.1.14	Ozontherapie	28
1.1.14.1	Grundlagen	28
1.1.14.2	Wirkung.....	28
1.1.14.3	Unerwünschte Wirkung.....	29
1.1.15	Magnetfeldtherapie.....	29
1.1.15.1	Grundlagen	29
1.1.15.2	Wirkung.....	29
1.1.15.3	Unerwünschte Wirkung.....	29
1.1.16	Positive Effekte des Lebenswandels	30
1.1.16.1	Sport und Bewegung	30
1.1.16.2	Ernährung	33
2	Patienten und Methoden.....	36
2.1	Patienten und Tumorentitäten	36

2.2	Ausschlusskriterien	41
2.3	Erhobene Daten, primäre und sekundäre Endpunkte	41
2.4	Statistische Methoden	44
3	Ergebnisse	45
3.1.1	Statistischer Überblick über die allgemeine Datenlage.....	45
3.1.1	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	45
3.1.1.1	Patientencharakteristika	45
3.1.1.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	45
3.1.1.3	Therapiebezogene Charakteristika	46
3.1.1.4	Überlebenszeiten	47
3.1.1.5	Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom	48 48
3.1.2	Pankreaskarzinom	49
3.1.2.1	Patientencharakteristika	49
3.1.2.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	50
3.1.2.3	Therapiebezogene Charakteristika	50
3.1.2.4	Überlebenszeiten	51
3.1.2.5	Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom	52 52
3.1.3	Mammakarzinom	53
3.1.3.1	Patientencharakteristika	53
3.1.3.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	54
3.1.3.3	Therapiebezogene Charakteristika	55
3.1.3.4	Überlebenszeiten	55
3.1.3.5	Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom	57 57
3.1.4	Prostatakarzinom	59
3.1.4.1	Patientencharakteristika	59
3.1.4.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	60
3.1.4.3	Therapiebezogene Charakteristika	60
3.1.4.4	Überlebenszeiten	61

3.1.4.5	Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom	62
3.1.5	Kolorektales Karzinom	63
3.1.5.1	Patientencharakteristika	63
3.1.5.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	63
3.1.5.3	Therapiebezogene Charakteristika	64
3.1.5.4	Überlebenszeiten	65
3.1.5.5	Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom	66
3.1.6	Ovarialkarzinom.....	68
3.1.6.1	Patientencharakteristika	68
3.1.6.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	68
3.1.6.3	Therapiebezogene Charakteristika	69
3.1.6.4	Überlebenszeiten	69
3.1.6.5	Untergruppenvergleich des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom.....	71
4	Diskussion	72
4.1	Diskussion zu komplementären Therapien bei onkologischen Erkrankungen.....	72
4.2	Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	79
4.3	Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom	80
4.4	Metastasiertes Mammakarzinom	83
4.5	Metastasiertes / kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom.....	86
4.6	Metastasiertes kolorektales Karzinom	87
4.7	Metastasiertes / palliatives Ovarialkarzinom	89
4.8	Aktueller Stand und Ausblick.....	90
5	Zusammenfassung.....	94

6	Abstract	95
7	Verzeichnisse	96
7.1	Abkürzungsverzeichnis	96
7.2	Tabellenverzeichnis	99
7.3	Abbildungsverzeichnis	103
8	Literaturverzeichnis	105
9	Anhang	135
10	Ehrenwörtliche Erklärung	154
11	Danksagung	155

1 Einleitung

1.1 Integrative Medizin und Onkologie

Bis zu 80% der Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden, wenden sich in ihrem Krankheitsverlauf den unterschiedlichsten komplementären Therapieverfahren zu [70,134,179]. Nur wenige sprechen diese Anwendungen mit ihren behandelnden Onkologen ab; oft werden die Verfahren von rein konventionell arbeitenden Therapeuten als unwissenschaftliche und damit prinzipiell nicht wirksame Therapien abgetan [70]. Diese ablehnende Haltung gegenüber zusätzlichen Therapiemöglichkeiten lässt die Patienten allerdings bei der Informationssuche nach komplementären Therapieoptionen allein [179]. Außerdem sind sie dadurch unseriösen Behandlungskonzepten ausgeliefert, ohne einen beratenden Therapeuten an ihrer Seite zu haben [180]. Die gegenseitige Ablehnung von schulmedizinischen und komplementären Therapeuten führt immer wieder zu einem riskanten Nebeneinander von Therapien oder im schlimmsten Fall zum Auslassen von hoch-wirkungsvollen konventionellen Therapien [70,136,179,180].

Im Leitlinienprogramm, der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wird klar hervorgehoben, dass eine moderne onkologische Behandlung eine umfassende Beratung über konventionelle und komplementäre Therapiemodalitäten beinhalten sollte [180]. Die Therapie mit beiden Modalitäten – konventionell und komplementär – wird als ‚integrativ‘ bezeichnet [70]. In den USA wurde Mitte der 90er Jahre das Modell der integrativen Medizin begründet [70,180]. Integrative Medizin beschreibt den koordinierten Einsatz von konventioneller Medizin gemeinsam mit evidenzbasierter komplementärer Medizin [70,180]. Allerdings gibt es bislang wenige prospektive Studien hinsichtlich absoluter Überlebenszeiten von Patienten, die zusätzlich zur leitliniengerechten konventionellen Therapie auch einen komplementären Therapieansatz in der Onkologie nutzten [135]. Klinische Studien fehlen hier meist gänzlich oder haben sogar widersprüchliche Daten [136]. Wie in der AWMF-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von 2020 formuliert, ist es somit notwendig, komplementäre Therapieverfahren auf deren additiven Nutzen zusätzlich zur konventionellen Therapie zu prüfen und zu evaluieren [181].

1.1.1 Begriffsdefinitionen

Unter der Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) versteht man einen sehr großen Bereich von Therapieverfahren, die der sogenannten tradierten jahrtausendealten Erfahrungsheilkunde entstammen oder auch erst in den letzten Jahrhunderten etabliert wurden, wie z.B. die Homöopathie und die anthroposophische Medizin [134]. Neuere komplementäre Verfahren werden immer weiter entwickelt und beziehen sich auf Interventionen des alltäglichen Lebens, wie z.B. sportliche Aktivität, Ernährung, psychoonkologische Betreuung oder substanzielle Mittel wie Medikamente auf Vitamin- / Mineralstoffbasis, pflanzliche Arzneimittel, Enzymtherapie und therapeutische Verfahren wie die Hyperthermie [27].

Eine Unterstützung und im Idealfall Verbesserung der onkologischen Standardtherapie sowie die Steigerung der Lebensqualität ist wesentliches Ziel der komplementären Therapien [256]. Dies gelingt hauptsächlich durch eine Reduzierung von Nebenwirkungen der konventionellen Therapien, wodurch wiederum eine höhere bzw. optimale Dosis und Zeitabfolge der Standardtherapie erreicht werden kann [26,30,256,282]. Die Begriffe ‚komplementäre‘ und ‚alternative Therapie‘ werden oft synonym benutzt. Streng genommen handelt es sich aber um verschiedene Konzepte: Wird eine (onkologische) Standardtherapie durch eine nicht-konventionelle Therapie ersetzt, wird diese Therapie als ‚alternativ‘ bezeichnet. ‚Komplementär‘ hingegen bezeichnet den Einsatz von nicht-konventioneller Therapie zusätzlich zur onkologischen Standardtherapie [134,180]. Oftmals erfolgt eine ausdrückliche Warnung vor diesen rein alternativen Therapien [27]. Ersetzen Patienten die Standardtherapie durch eine alternative Therapie in dem Glauben, dass diese die gleichen Heilungschancen bietet, so ist Vorsicht geboten und Aufklärung dringend nötig [136,181].

1.1.2 Komplementäre Therapiemethoden

Tabelle 1 gibt mit ihrer exemplarischen Auflistung komplementärer Therapiemethoden einen Überblick über das sehr umfangreiche Gebiet in der komplementären Onkologie. Auf eine umfassende Darstellung aller komplementären und alternativen Therapien wird aufgrund der Fülle und dem ständigen Wandel der Angebote verzichtet. Zur besseren Übersicht wurden die Therapien z.B. in nicht-Medikamenten-bezogene Therapien, pflanzen- und pilzbasierte Therapien, Therapien auf der Grundlage der Anthroposophie, mi-

neral- / nährstoffbezogene Therapien, traditionelle chinesische Medizin (TCM), apparative Medizin und Peptidtherapie unterteilt. In den unteren Spalten sind Therapiemethoden erwähnt, die als alternative Therapien gelten und von der AWMF als nicht empfehlenswert aufgeführt werden [180].

1.1.2.1 Standardisierte komplementäre Therapien in der Fachklinik

Aufgrund der in Tabelle 1 dargestellten Fülle an komplementären Therapiemethoden wird bereits an dieser Stelle auf den allgemeinen und weitgehend standardisierten therapeutischen Algorithmus der Patienten, deren Daten als Grundlage für diese Arbeit ausgewertet wurden, eingegangen. Das erlaubt im Folgenden eine Einführung in die verschiedenen therapeutischen Regime. Die entsprechenden Patienten erhielten in einer Fachklinik für integrative Onkologie eine standardisierte, komplementäre Therapie zusätzlich zu der leitliniengerechten Chemo- und / oder Radiotherapie in Abhängigkeit von der Tumorentität. In Tabelle 2 ist ein schematisierter Therapieplan erfasst. Es handelt sich hier um ein standardisiertes Therapieprogramm, das unterschiedliche komplementäre Therapiemethoden, wie die Ganzkörper- und / oder lokale Hyperthermie, Infusionstherapie mit Antioxidantien, Ozontherapie, Peptidtherapie, Misteltherapie, Magnetfeldtherapie, Sport- und Ernährungstherapie vereint. Die Therapiemodalitäten wurden an den Gesundheitszustand und die Grunderkrankung des Patienten angepasst, sodass weitere supportive Therapien, wie z.B. Cannabis-, Enzym- und Misteltherapie bei spezifischen Indikationen eingesetzt wurden. Außerdem wird unmittelbar vor einer Chemo- und / oder Radiotherapie in der Regel die Antioxidantientherapie kurzzeitig ausgesetzt. Wesentliche Unterschiede finden sich in den Hyperthermieverfahren. Die Ganzkörperhyperthermie wird bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand nicht angewandt. Die lokale Hyperthermie kann hingegen bei nahezu allen Patienten erfolgen. Eine Therapie mit Mistellektinen erfolgt nicht bei hämatologischen Erkrankungen, in die vorliegende Studie gehen jedoch keine Patienten mit einer hämatoonkologischen Erkrankung ein. In den folgenden Kapiteln werden diese standardisierten Therapien eingehend diskutiert und die aktuelle Studienlage dargelegt.

Tabelle 1: Auflistung komplementärer Therapiemethoden [133,176,244]

Komplementäre Therapiemethoden	Komplementäre Therapiemethoden (Fortsetzung)
Nicht-Medikamenten-bezogene Therapien	Therapien auf der Grundlage der Anthroposophie
Atemtherapie	Anthroposophische Heilmittel z.B. Weledaprodukte, Misteltherapie
Balneotherapie	Bachblütentherapie
Craniosakrale Therapie	Mineral- / nährstoffbezogene Therapien
Ernährungstherapien / Ernährungsumstellung	z.B. Selen, Zink, Vitamin D, L-Carnitin
Farbtherapie	Traditionelle chinesische Medizin (TCM)
Hydro- und Thermotherapie	Akupunktur
Hypnose	Chinesische Heilpflanzen
Interventionen durch körperliche Aktivität	Ayurvedische Medizin
Kunsttherapie	Tibetische Medizin
Lichttherapie	Apparative Medizin
Massagen	Bioresonanztherapie
Meditation und Mindfulness-based stress-reduction	Hyperthermie
Musiktherapie	Magnetfeldtherapie
Osteopathie	Sauerstoff-Mehrschritttherapie
Physiotherapie	Enzymtherapie
Psychoonkologie	Peptidtherapie
Qi-Gong	Factor AF2 *
Reiki	Thymuspeptide
Shiatsu	Ozontherapie
Thai Chi	Nicht empfehlenswerte Therapien oder Alternativmedizin (AWMF-Leitlinien)
Yoga	Dendritische Zellen
Pflanzen- und pilzbasierte Therapien	Eigenblutzytokine
Aromatherapie	Germanische neue Medizin
Externe Applikation von Salben / Lösungen	Insulinpotenzierte Therapie
Misteltherapie	Tumorvakzine
Teetherapie	Ukrain
Präparate, Extrakte und Mixturen aus Heilpflanzen, z.B. Misteltherapie, Cannabis	Verschiedene Krebsdiäten, Breuss-Kur Cellsymbiosistherapie
Therapien auf der Grundlage der Homöopathie	Vitamin B 17 (Aprikosenkerne, Bittermandel)
Klassische Homöopathie	Vitamine nach Dr. Rath
Komplexhomöopathie	Zapper

* Das Präparat Factor AF2 ist ein Organextrakt aus Milz und Leber neugeborener Schafe

Tabelle 2: Integrativer Therapieplan zusätzlich zur palliativen onkologischen Standardtherapie in der Fachklinik

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12
Vitamin C ¹⁾ Infusionen	Vitamin C ¹⁾ Infusionen	Vitamin C ¹⁾ Infusionen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	-	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen	L-Carnitin ²⁾ Infusionen
Vitamin-B Komplex Infusionen ³⁾	Vitamin B Komplex Infusionen ³⁾	Vitamin B Komplex Infusionen ³⁾	-	Vitamin B Komplex Infusionen ³⁾	Vitamin B Komplex Infusionen ³⁾	-	-	-	-	-	-
-	-	-	Chemotherapie ⁴⁾	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	Ganzkörperhyperthermie max. 41 °C	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	Lokale Hyperthermie max. 42,5 °C ⁵⁾	-	Lokale Hyperthermie max. 42,5 °C ⁵⁾	-	Lokale Hyperthermie max. 42,5 °C ⁵⁾	-	Lokale Hyperthermie max. 42,5 °C ⁵⁾	-	Lokale Hyperthermie max. 42,5 °C ⁵⁾
-	-	-	-	Selen Infusionen ⁶⁾	-	Selen Infusionen ⁶⁾	-	Selen Infusionen ⁶⁾	-	Selen Infusionen ⁶⁾	-
-	-	-	-	-	Glutathion Infusionen ⁷⁾	-	Glutathion Infusionen ⁷⁾	-	Glutathion Infusionen ⁷⁾	-	Glutathion Infusionen ⁷⁾
-	-	-	-	Magnetfeld- therapie	-	-	Magnetfeld- therapie	-	-	Magnetfeld- therapie	-
-	-	-	-	-	Ozontherapie intravenös oder intramuskulär ⁸⁾	-	-	-	Ozontherapie intravenös oder intramuskulär ⁸⁾	-	-
-	-	-	-	-	-	Thymuspeptide ⁹⁾	-	-	-	Thymuspeptide ⁹⁾	-
Basistherapie	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung	Physiotherapie Sport Ernährung
Supportiv- therapie ¹⁰⁾	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie	Cannabis Misteltherapie Enzymtherapie

1) 7,5 g; 2) 1 g; 3) Folsäure: 5 mg; Vitamin B6: 25 mg; Vitamin B12: 1000 µg; 4) Die Chemotherapien werden je nach onkologischer Erkrankung leitliniengerecht verabreicht, die Ganzkörperhyperthermie erfolgt in der Regel am Tag 1 des Chemotherapiezyklus; 5) Je nach Zustand und Erkrankung des Patienten erfolgt entweder eine Ganzkörperhyperthermie oder eine lokale Hyperthermie in Kombination mit der Chemotherapie; 6) 900 µg; 7) 1200 mg zusammen mit 2 Ampullen ACC jeweils 300 mg; 8) 15 µg bis 35 µg; 9) Subkutan 100 mg; 10) Cannabis kann zur Schmerz/linderung und Appetitanregung genutzt werden [136,152], die Misteltherapie kann u.a. stimmungsaufhellend wirken [91] und die Enzymtherapie kann als antiphlogistische Therapie eingesetzt werden [256]

1.1.2.2 Das Konzept der Gesundheit

Wesentlich für komplementäre Therapien ist der ganzheitliche Ansatz [26]. Viele biopsychosoziale Faktoren werden dabei berücksichtigt, es erfolgt dabei eine mehr salutogenetische Orientierung, die sich unter anderem mit dem Ursprung der Gesundheit beschäftigt [7,70]. Es werden nicht nur einige wenige Bereiche des erkrankten Systems behandelt, sondern es wird eine Basis für eine allgemeine Gesundheit geschaffen [7]. Die Patienten werden zu einem gesünderen Lebensstil angeleitet, der eine ausgewogene Ernährung [70,181] und sportliche Bewegung beinhaltet [27]. Es gilt eine Aktivierung der körperlichen und psychischen Ressourcen vorzunehmen, mit dem Ziel der Steigerung der Lebensqualität [135].

1.1.3 Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Komplementäre Therapien werden zum Teil nur unzureichend evaluiert und es besteht oftmals eine widersprüchliche Datenlage aus kleinen klinischen Studien zu den unterschiedlichsten nicht-konventionellen Therapien [136]. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur evidenzbasierten Komplementärmedizin leisten. Ein Neuanatz in der vorliegenden Studie ist die Erhebung von Patientendaten aus einem Kollektiv, das eine standardisierte Abfolge von komplementären Therapiemethoden neben der leitliniengerechten onkologischen Therapie erhalten hat. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit bezieht sich der Großteil der aktuellen Literatur zur Komplementärmedizin nur auf eine einzelne komplementäre Therapiemethode [134].

Bei der Wahl des primären Endpunkts wurde sich bewusst für die Erhebung von ‚harten Daten‘, wie Überlebenszeitanalysen, entschieden. Da sich Überlebenszeiten durch ein hohes Maß an Intersubjektivität auszeichnen, wurde dieser Parameter für die vorliegende Arbeit ausgewählt und kann somit als Grundlage für weitere prospektive Studien dienen [92].

Zur Verbesserung der Therapiequalität von onkologisch erkrankten Patienten gehört nicht nur eine eingehende Beratung im Hinblick auf die konventionelle Schulmedizin [179]. Gerade zum Schutz der Patienten ist es für die Behandler unbedingt notwendig, Grundkenntnisse über komplementäre Therapien zu erwerben und vermitteln zu können [179,181]. In der Einleitung dieser Arbeit werden somit einige komplementäre Therapien beschrieben und die aktuelle Studienlage zu jedem Thema dargelegt.

1.1.4 Hyperthermie

1.1.4.1 Grundlagen

Die Hyperthermie kann lokal oder systemisch angewandt werden. Durch verschiedene technische Möglichkeiten kann eine Erhöhung der Körpertemperatur im Extremfall bis 41,8°C erreicht werden [134]. Unter anderem wird unterschieden, wie stark die Körpertemperatur während der Hyperthermie steigt [116]. Bei der passiven Hyperthermie werden verschiedene physikalische Techniken, wie Mikrowellen, Kurzwellen und Infrarotstrahlen eingesetzt. Dadurch wird im Tumorgewebe selbst, direkt in der Region um das Tumorgewebe oder systemisch eine Temperaturerhöhung erzeugt [1,26]. Des Weiteren existiert eine sogenannte aktive Hyperthermie, bei der mittels fieberinduzierenden Agenzien, wie Bakterien- und Virenlysate eine Körpererwärmung erzielt wird [116,134]. Eine detaillierte Übersicht zur Hyperthermie findet sich in den Tabellen 58 und 59 des Anhangs dieser Arbeit. Bei dem vorliegenden Studienkollektiv kamen ausschließlich passive Hyperthermieverfahren zum Einsatz.

1.1.4.2 Wirkung

Der Wirkmechanismus der Hyperthermie kann als multifaktoriell beschrieben werden. Hervorzuheben ist der direkte zytotoxische Effekt auf Tumorzellen durch Denaturierung von Proteinen, Desoxyribonukleinsäure-(DNA)-Schäden und Hemmung des DNA-Reparaturmechanismus [63,294]. Der Unterschied im Stoffwechsel der Tumorzellen im Vergleich zu normalen Körperzellen beruht auf der Energiebereitstellung vorwiegend durch die anaerobe Glykolyse [196]. Es resultiert ein azidotisches Milieu, was unter anderem die Thermosensibilisierung der Zellen bewirkt [196,303]. Hyperthermie kann einen synergistischen Effekt mit der Radiotherapie zeigen, da die azidotischen Tumorregionen strahlensensibler sind [196]. Ein weiterer Effekt ist die Inhibierung von Reparaturmechanismen der DNA bei höheren Temperaturen, was den Tumorzelluntergang durch die Radiatio unterstützen kann [196,238,247,253,294]. Die durch Hyperthermie bedingte Steigerung der Durchblutung kann zu einer höheren lokalen Wirkstoffkonzentration von Chemotherapeutika sowie zu einer besseren Oxygenierung führen [196,330]. Letzteres kann zusätzlich die Wirkung der Radiatio durch die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale steigern [247,294]. In weniger gut durchblutetem Tumorgewebe wird eine Temperatur über 42,5 °C generiert, was zu einer Denaturierung von Proteinen und somit zur Nekrose der Tumorzellen führen kann [238]. Außerdem wird angenommen, dass eine Temperatur

zwischen 40,0-42,5 °C zu einer intrazellulären Bildung von Hitzeschockproteinen führt. Nach der Hyperthermie konnten diese vermehrt auf der Tumorzelloberfläche festgestellt werden, was wiederum eine Immunantwort durch natürliche Killerzellen gegen die Tumorzellen induzieren kann [213]. Ein weiterer Effekt ist die Hemmung der Angiogenese, die Tumorzellen dazu befähigt, ihre Blutzufuhr zu verbessern und damit das Wachstum zu steigern [63,196,247]. Durch die zytotoxische Wirkung der Hyperthermie kann es sinnvoll sein, diese mit einer Chemo- und / oder Strahlentherapie zu kombinieren [146,196].

Tabelle 3 gibt einen Überblick zur aktuellen Studienlage hinsichtlich der Hyperthermie zusätzlich zur Strahlen- und Chemotherapie in Form systematischer Übersichtsarbeiten und prospektiv randomisierten kontrollierten Studien bei verschiedenen Tumorentitäten. In einer systematischen Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ bezüglich der Kombination von Radiotherapie und Hyperthermie bei lokal weit fortgeschrittenem Cervixkarzinom konnte eine signifikant bessere Überlebenszeit ($p=0,05$), eine höhere Rate an Komplettremissionen ($p\leq 0,001$) und eine reduzierte Lokalrezidivrate ($p\leq 0,001$) gezeigt werden [196]. Im Hinblick auf die therapiebezogene akute Toxizität ließ sich kein Unterschied zwischen kombinierter Therapie oder alleiniger Radiatio feststellen, sodass die Autoren eine kombinierte Therapie empfehlen [196]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ bezog sich auf die neoadjuvante Therapie bei einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Hier wurden neben einer Radiochemotherapie weitere Möglichkeiten zur Verstärkung der zytoreduktiven Wirkung der Neoadjuvanz untersucht. Es konnte eine bessere 2-Jahres-Überlebensrate ($p=0,001$) und eine höhere Rate an Komplettremissionen ($p=0,0001$) bei Patienten nach Kombinationstherapie mit Hyperthermie und Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie beobachtet werden [66]. Weitere Studien zum Vergleich von Hyperthermie plus Radiotherapie versus Radiochemotherapie sind hier notwendig [66]. Auch beim Mammakarzinom konnte eine Metaanalyse von fünf prospektiv randomisierten kontrollierten Studien eine höhere Komplettremissionsrate in der Gruppe nach kombinierter Hyperthermie mit Radiatio verglichen mit alleiniger Radiotherapie zeigen [327]. Eine Phase-3-Studie von Issels et al. zur neoadjuvanten Chemotherapie bei einem Weichteilsarkom in Kombination mit regionaler Hyperthermie zeigte ähnliche Studienergebnisse: Bei alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie war das Risiko einer lokalen Progression oder Tod des Patienten

höher als unter Kombinationstherapie ($p=0,003$) [146]. Auch das krankheitsfreie Überleben war nach Kombinationstherapie besser gegenüber der alleinigen Chemotherapie ($p=0,011$) [146]. Die Ansprechrate des Tumors auf die Therapie in der Kombinationsgruppe betrug 28,8%, gegenüber 12,7% in der Gruppe der Patienten, die nur eine Chemotherapie erhielten ($p=0,002$) [146]. Das Gesamtüberleben war signifikant länger in der Gruppe, die eine abgeschlossene Kombinationstherapie mit neoadjuvanter Chemotherapie und regionaler Hyperthermie erhielten, verglichen mit einer abgeschlossenen alleinigen Chemotherapie ($p=0,038$) [146]. In einer Folgestudie von Issels et al. mit dem gleichen Patientenkollektiv, wurde eine Auswertung der Überlebenszeiten vorgenommen. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit sowie des progressionsfreien Überleben in dem Patientenkollektiv, das eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie und lokaler Hyperthermie erhielt (15,4 Jahre versus 6,2 Jahre im Median, $p=0,04$) [147]. In einer neueren systematischen Übersichtsarbeit wurden 14 Studien mit 395 Patienten mit einem lokal-inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinom, die zusätzlich zu Chemo- und / oder Radiotherapie eine lokale Hyperthermie oder Ganzkörperhyperthermie erhielten, untersucht [322]. 6 Studien dieser Arbeit mit einer Kontrollgruppe konnten in der Gruppe mit Chemo- und / oder Radiotherapie in Kombination mit Hyperthermie vs. alleiniger Chemo- und / oder Radiotherapie ein verlängertes Gesamtüberleben vorweisen (11,7 vs. 5,6 Monate) [322].

1.1.4.3 Unerwünschte Wirkungen

Bedingt durch die hohen lokalen Temperaturen können neben oberflächlichen Hautaffektionen wie Rötungen und Blasen auch Ulzerationen, Fettgewebsnekrosen bis hin zu Nekrosen des Muskelgewebes auftreten [134,146,253]. Generell kann die erhöhte Körpertemperatur zur vermehrten Belastung des kardiovaskulären Systems führen, daher sind schwere kardiovaskuläre oder pulmonale Vorerkrankungen sowie akute Infektionen, die aggraviert werden können, eine Kontraindikation der Hyperthermie [1,63,134,253].

Tabelle 3: Studienlage zur Hyperthermie bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Überlebenszeit (ÜZ)	2-Jahres-Überlebensrate	Krankheitsfreies Überleben	Komplette Remission	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit (Cochrane) (n=520)	Rektumkarzinom, lokal fortgeschritten oder rezidivierend	Neoadjuvant; RTx ± LHT ≥41 °C	→	↑	n.e.	↑	[66]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (Cochrane) (n=264)	Cervixkarzinom, lokal fortgeschritten (Stadium IIIB)	Kurativ/palliativ nicht definiert; RTx ± LHT ≥40 °C	↑	n.e.	n.e.	↑	[196]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=306)	Mammakarzinom, lokal fortgeschritten oder rezidivierend	Kurativ/palliativ; RTx ± LHT ≥42,5 °C	→	n.e.	n.e.	↑	[327]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=341)	Sarkom	Neoadjuvant; CTx ± LHT ≥42 °C	↑	n.e.	↑	n.e.	[147,146]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=122)	Oberflächliche Tumore Mammakarzinom Brustwand, Melanome	Adjuvant; RTx ± LHT 43 °C	→	n.e.	n.e.	↑	[154]
Systematische Übersichtsarbeit; (n=395)	Lokal-inoperables oder metastasiertes Pankreaskarzinom	Palliativ; RTx/CTx± LHT/GHT 40-45 °C	↑	n.e.	n.e.	n.e.	[322]

n.e.=Nicht erfasst; RTx =Radiotherapie; CTx =Chemotherapie; LHT=Lokale Hyperthermie

GHT=Ganzkörperhyperthermie;

↑ = Verbesserung der Überlebenszeit des krankheitsfreien Überlebens / der 2 Jahres-Überlebensrate / Rate der kompletten Remissionen im Vergleich zur Kontrollgruppe

→ = Keine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe, bezogen auf die genannten Endpunkte

1.1.5 Misteltherapie

1.1.5.1 Grundlagen

Die Misteltherapie ist die am häufigste praktizierte naturheilkundliche Therapie bei onkologischen Erkrankungen [91]. Bei Untersuchungen der Pflanze stellte sich heraus, dass die immunmodulierenden Wirkungen der Mistel von dem Lektin Gehalt der Mistelextrakte

abhängen [134,253]. Die Misteltherapie erfolgt in der Regel durch subkutane Injektionen [1,26,135,136,253]. Verschiedene Präparate stehen zur Auswahl: Einige auf phytotherapeutischer und andere auf homöopathischer oder anthroposophischer Grundlage [91].

1.1.5.2 Wirkung

Hinsichtlich der Wirkungsweise der Mistelpräparate wird eine direkte Zytotoxizität sowie eine Aktivierung des Immunsystems durch die Mistellektine angenommen [125,135]. Außerdem lässt sich durch die Verabreichung von Mistelpräparaten, denen eine Endorphinausschüttung zugrunde liegt, eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität erkennen [91,124,194]. Systematische Übersichtsarbeiten zeigen jedoch keine eindeutige Evidenz bezüglich der Überlebenszeit und Lebensqualität durch eine kombinierte onkologische Standardtherapie zusammen mit einer Misteltherapie bei Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen [91,135]. In einigen prospektiv randomisierten kontrollierten Studien zum Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Gliom, kolorektalen Karzinom und Osteosarkom konnte jedoch unter Misteltherapie eine signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt werden [47,112,184,194,312]. In Tabelle 60 im Anhang ist die aktuelle Studienlage der Misteltherapie bei onkologischen Erkrankungen dargelegt.

1.1.5.3 Unerwünschte Wirkungen

Generell wird über eine gute Verträglichkeit der Mistelpräparate berichtet [249,253]. Zur Sicherheit der Misteltherapie bei Tumorpatienten wurden Daten von 1 923 Patienten im Rahmen einer Beobachtungsstudie ausgewertet, die eine subkutane Mistelinjektion erhielten. Nebenwirkungen traten lediglich bei 8,4% Patienten auf. Die Hälfte der Nebenwirkungen waren leichtgradige Lokalreaktionen, sehr selten traten systemische Nebenwirkungen wie generalisierte Urtikaria, Körpertemperaturerhöhungen von mehr als 40 Grad oder Synkopen auf [296].

1.1.6 Phytotherapie und TCM

1.1.6.1 Grundlagen

Eine Vielzahl von pflanzenheilkundlichen Mitteln steht auf der Basis der Erfahrungsheilkunde zur Verfügung [252,273]. Zum Teil konnte die Wirkung verschiedener phytotherapeutischer Substanzen in Studien bestätigt werden [273]. Auch die TCM fand in den

letzten Jahrzehnten zunehmend einen Platz als komplementäre Therapie neben der westlichen Schulmedizin [89].

1.1.6.2 Wirkung

Die pflanzenheilkundliche Therapie wird unter dem Gesichtspunkt der supportiven Therapie zur Linderung von Nebenwirkungen der konventionellen Radio- und / oder Chemotherapie eingesetzt [13]. Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe mit antioxidativer, antiangiogener, antiinflammatorischer Wirkung oder antibakteriellen Eigenschaften zeigen *in vitro* vielversprechende Wirkmechanismen in der onkologischen Therapie [102]. Isolierte, hochwirksame Pflanzeninhaltsstoffe wie Atropin, Digitalis, Morphin, Kodein, Chinin und Taxol fanden schon seit Jahrzehnten Eingang in die Pharmakotherapie der konventionellen Medizin [14,324].

Verschiedene Heilpflanzen werden im Rahmen der Erfahrungsheilkunde seit Jahrtausenden zur Linderung unterschiedlicher Beschwerden eingesetzt. Erste Aufzeichnungen gehen auf Hippokrates (460-377 v. Chr.) und Aristoteles (384-322 v. Chr.) zurück [324]. So kann bsp. Pfefferminze (*Mentha piperita*) zur Linderung von dyspeptischen Beschwerden und Durchfall eingesetzt werden [4,264]. Rosenwurz (*Rhodiola rosea*) wird in der Erfahrungsheilkunde bei Erschöpfungszuständen eingesetzt und zeigte gute Ergebnisse zur Linderung der Müdigkeit bei Nachtarbeitern [65]. Eine systematische Übersichtsarbeit zum Konsum von grünem Tee (>3 Tassen pro Tag) bei Patientinnen mit Mammakarzinom zeigte eine inverse Korrelation mit der Rezidivrate der Erkrankung [239]. Tabelle 4 gibt einige Beispiele für den Nutzen von Phytotherapie und TCM in der komplementären Onkologie. Cannabis und die Therapie mit Mistellektinen werden in separaten Kapiteln (Kap. 1.2.2.3 und 1.2.2.5) besprochen. Durch die weitreichenden Indikationen der Phytotherapie und das oftmals geringe Nebenwirkungspotential kann ein Einsatz in der komplementären Therapie bei chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen bedacht werden [13,335].

1.1.6.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Dosierung und Art des pflanzlichen Ursprungs des jeweiligen Präparates können zu den unterschiedlichsten Nebenwirkungen führen [324]. Ätherische Öle und Senfölglykoside in Medizinalpflanzen können zu Reizungen im Magen-Darm-Trakt führen [324]. Gerbstoffe können Übelkeit und Erbrechen hervorrufen [324]. Einige Pflanzen zeigen bei höheren Dosierungen durch deren Wirkstoffe, wie z.B. Alkaloide, lebertoxische Effekte

[136,324].

Tabelle 4: Studienlage zu Phytotherapie und traditionelle chinesische Medizin bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Wirkung	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=50)	Kindliche akut lymphatische Leukämie (ALL)	Kurativ; Erhaltungstherapie; CTx ± Sylimarinextrakt (Mariendistel)	Reduktion der Lebertoxizität (Transaminasen)	[173]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=44)	Zerebrale Tumore	Kurativ/palliativ; RTx ± Boswellia Serata (Weihrauch)	Reduktion des zerebralen Ödems nach Radiatio	[163]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=302)	Mamma-karzinom	Kurativ: abgeschlossene adjuvante CTx ± Akupunktur	Reduktion der Symptome eines CRF	[223]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=364)	Verschiedene Tumorarten	Kurativ ± Amerikanischer Ginseng	Reduktion der Symptome eines CRF	[18]
Systematische Übersichts-Arbeit; Metaanalyse (n=5 617)	Mammakarzinom	Kurativ/palliativ ± >3 Tassen grüner Tee pro Tag	Senkung der Rezidivrate	[239]
Systematische Übersichts-Arbeit (Cochrane) (n=542)	Mamma-karzinom	Kurativ/palliativ; CTx ± Chinesische Heilpflanzen	Steigerung der Lebensqualität und Linderung der Knochenmarkstoxizität (Studien von geringer Qualität)	[345]
Systematische Übersichts-Arbeit; Metaanalyse (Cochrane) (n=342)	Kolorektales Karzinom	Kurativ/palliativ; CTx ± Chinesische Heilpflanzen	Übelkeit, Erbrechen und Leukopenie während der CTx gebessert (Studien von geringer Qualität)	[306]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=136)	Mamma-karzinom	Kurativ; Hormontherapie ± Cimicifuga racemosa 20 mg pro Tag	Verbesserung der therapie-assoziierten Hitzewallungen	[128]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=51)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Kurativ/palliativ; CTx ± Ingwerextrakt	Weniger Übelkeit und dadurch verbesserte Lebensqualität während der CTx; weniger CRF	[203]

CRF=Cancer related Fatigue Syndrom; **CTx**=Chemotherapie; **RTx**=Radiotherapie

1.1.7 Cannabis

1.1.7.1 Grundlagen

Cannabis Indica (indischer Hanf) dient als Rausch- und Arzneipflanze [136,324]. Bereits seit 1998 ist Dronabinol als Cannabisderivat verschreibungsfähig [9]. Cannabis ist seit März 2017 in Form der getrockneten Blüte oder als Arzneimittlextrakt betäubungsmittelrechtlich verordnungsfähig [10].

1.1.7.2 Wirkung

Der Hauptinhaltsstoff ist Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). Es wirkt muskelrelaxierend, stimmungsaufhellend, antiemetisch und appetitsteigernd, beruhigend und schmerzhemmend sowie schlaffördernd [113,136,152,324]. In prospektiv randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich eine positive Wirkung auf tumorbedingte und neuropathische Schmerzen [152,198]. In Kanada wurden im Jahr 2014 durch die ‚*Canadian Pain Society*‘ Cannabinoide in der Leitlinie zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen in der Drittlinientherapie empfohlen [39]. Eine antikanzerogene Wirkung von Cannabis wird häufig diskutiert. In in-vitro Experimenten sowie in Tierversuchen konnte eine antiangiogenetische und eine antiproliferative Wirkung in Tumorgewebe beobachtet werden [115,136]. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die aktuelle Studienlage der therapeutischen Effekte von Cannabis bei onkologischen Erkrankungen.

1.1.7.3 Unerwünschte Wirkung

Die unerwünschten Wirkungen sind vielfältig. Zum Einen wird eine Wechselwirkung von Cannabinoiden mit zahlreichen Medikamenten – auch Chemotherapeutika – durch eine Modulation des Cytochrom P 450 3A angenommen [136]. Bei höheren Dosierungen können Somnolenz, Halluzinationen, Ataxie, Visusstörungen, Dysphorie, Depression, Angst, Paranoia und Schwindel auftreten. Es wurden auch Blutdruckabfälle und paroxysmale Tachykardien beobachtet [136].

Tabelle 5: Studienlage zur Therapie mit Cannabis bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Indikation	Therapie	Schmerzen	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=177)	Unkontrollierbare malignom-assoziierte Schmerzen bei fortgeschrittener Tumorerkrankung	Palliativ ± THC/CBD Extrakt	↓	n.e.	[152]
Systematische Übersichtsarbeit (n=1 185)	Chronische Schmerzen ohne maligne Genese	Nicht definiert	↓	n.e.	[198,197]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=46)	Fortgeschrittene Tumorerkrankung; chemosensorische Veränderungen durch Chemotherapien	Palliativ/kurativ ± THC	n.e.	↑	[35]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=2 119)	Fortgeschrittene Tumorerkrankung, Chemotherapie induzierte Übelkeit	Palliativ/kurativ ± THC	n.e.	↑	[199]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=1 366)	Verschiedene Tumorerkrankungen, Chemotherapie induzierte Übelkeit	Palliativ/kurativ ± 3 verschiedene Cannabinoide	n.e.	⁽¹⁾ ↑	[310]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=397)	Unkontrollierbare malignom-assoziierte Schmerzen bei Tumorerkrankung	Onkologische Therapie nicht definiert ± THC/CBD Extrakt	⁽²⁾ →	↑	[188]

1) Cannabinoide zeigen gegenüber Neuroleptika eine Überlegenheit im antiemetischen Effekt; 2) Eventuell kann sich ein Nutzen durch geringere Opioiddosierungen zeigen; n.e.=Nicht erfasst; THC= Tetrahydrocannabinol; CBD= Cannabidiol

↓ =Linderung von Schmerzen durch Cannabis vs. Kontrollgruppe

↑ =Die Therapie mit Cannabis zeigte einen supportiven Effekt (z.B. antiemetisch) vs. Kontrollgruppe

→ =Kein Einfluss auf Schmerzen durch eine Cannabistherapie vs. Kontrollgruppe

1.1.8 Vitamin C

1.1.8.1 Grundlage

Sehr häufig werden von Patienten mit malignen Erkrankungen Nahrungsergänzungsmittel konsumiert [1,253]. Ungefähr 45% der Patienten nehmen Vitamine beziehungsweise (bzw.) 40% Spurenelemente ein [1,253].

Exogene Radikale werden durch die Zufuhr von Umweltgiften, Alkohol, Medikamenten und Zigarettenrauch erzeugt [329]. Freie Radikale wirken aggressiv auf unsere Zellen und können Mutationen begünstigen, die wiederum als Karzinogene fungieren können [329]. Die Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase gelten als wesentliche Bestandteile des körpereigenen Systems zur Verstoffwechslung der freien Radikale. Die Wirkung der exogenen Zufuhr von Antioxidantien wie Vitamin C aber auch A und D basiert darauf, als Bestandteil dieser enzymatischen Antioxidationsmechanismen die freien Radikale als

Elektronendonatoren zu binden [1,15,70,253]. Besonders Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden, zeigen erhöhte inflammatorische Parameter wie das C-reaktive Protein (CRP) und proinflammatorische Zytokine und damit vermehrten oxidativen Stress [165,212]. Gleichzeitig können bei diesen Patienten verminderte Vitamin C-Serumlevel gemessen werden, da Vitamin C unter oxidativem Stress verbraucht wird [165]. Unter der Gabe von Vitamin C während einer Radiojodtherapie konnte eine signifikante Senkung von oxidativen Stressmarkern wie Malondialdehyde (MDA), Superoxid Dismutase (SOD), Glutathion (GSH) und Catalase (CAT) im Blutserum festgestellt werden [150].

1.1.8.2 Wirkung

Es gibt verschiedene Wirkhypothesen zu Antioxidantien. Zum einen wird angenommen, dass Tumorzellen durch die Therapie mit Antioxidantien sensibler für eine Chemo- und / oder Strahlentherapie werden, wobei gleichzeitig gesunde Zellen vor Schäden geschützt werden sollen [149]. Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass Antioxidantien nicht vor einer Strahlen- und / oder Chemotherapie gegeben werden sollten, da sie die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie durch eben diesen antioxidativen Mechanismus abmildert [1,77]. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die supportiven Wirkungen von Vitamin C in aktuellen Studien. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Vitamin C-Therapie bei onkologischen Erkrankungen. Tabelle 61 im Anhang zeigt die aktuelle Studienlage zur Prävention von Malignomen durch eine Vitamin C-Supplementation. Ob durch Vitamin C chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen reduziert werden können ist derzeit in Studien nicht eindeutig geklärt [149,150,246]. Eine Metaanalyse von vier Kohortenstudien zeigte bezüglich des Nutzens einer Antioxidanzien-Medikation nach konventioneller Chemo- und / oder Radiotherapie eine Verbesserung der Überlebenszeit bei Mammakarzinompatientinnen in kurativer Situation [255]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse zeigte eine reduzierte Letalität bei Mammakarzinompatientinnen unter Vitamin C-Supplementation zusammen mit palliativer oder kurativer onkologischer Standardtherapie [120]. Eine systematische Übersichtsarbeit befasste sich mit der Supplementation von oralem und intravenösem Vitamin C und deren Auswirkung auf die Überlebenszeiten und Lebensqualität von Patienten mit einer malignen Erkrankung in palliativen sowie kurativen Krankheitsstadien. Hier konnte eine Verbesserung der Lebensqualität unter kombinierter Therapie mit Vitamin C-Supplementation und onkologischer Standardtherapie gesehen werden [149].

Tabelle 6: Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller onkologischer Therapien durch erhöhte Vitamin C-Aufnahme

Studientyp	Tumor	Therapie	Reduktion der chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=136)	Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)	Palliativ; CTx ± Vitamin C	→	[246]
Systematische Übersichtsarbeit (n=3 694)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ/kurativ; ST ± Vitamin C	→	[149]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=58)	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom	Kurativ; RAIT ± Vitamin C	⁽¹⁾ ↑	[150]
Fallserie (n=39)	Terminale Karzinomkrankungen	Palliativ; abgeschlossene palliative CTx+ Vitamin C	↑	[341]

1) signifikante Reduktion der oxidativen Stressmarker im Blutserum (Malondialdehyde (MDA), Superoxid Dismutase (SOD), Glutathion (GSH) und Catalase (CAT)); **RAIT**=Radioaktive-Jod-Therapie; **CTx**=Chemotherapie; **ST**=onkologische Standardtherapie; **↑**= Reduktion der chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen vs. Kontrollgruppe **→**= Keine Verminderung der chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen vs. Kontrollgruppe

Tabelle 7: Studienlage zur Vitamin C-Therapie bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Überlebenszeit (ÜZ)	Letalität	Lebensqualität	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=17 696)	Mammakarzinom	Palliativ/kurativ; ST ± Vitamin C	n.e.	↓	n.e.	[120]
Kohortenstudie (n=3 405)	Mammakarzinom	Palliativ/kurativ; ST ± Vitamin C	n.e.	→	n.e.	[119]
Multi-Kohorten-Konsortium (n=12 019)	Mammakarzinom	Kurativ; ST ± Vitamin C ⁽¹⁾	↑	n.e.	n.e.	[255]
Randomisiert kontrolliert (n=100)	Kolorektales Karzinom	Palliativ; ST ± Vitamin C	n.e.	→	n.e.	[221]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=150)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ; ST ± Vitamin C	n.e.	→	n.e.	[59]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=136)	NSCLC	Palliativ; CTx ± Vitamin C	n.e.	→	n.e.	[246]
Fallserie (n=39)	Terminale Karzinomkrankungen	Abgeschlossene palliative CTx + Vitamin C	n.e.	n.e.	↑	[341]
Systematische Übersichtsarbeit (n=3 694)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ/kurativ; ST ± Vitamin C	→	→	↑	[149]

1) Supplementation mit Antioxidantien nach Diagnosestellung u.a. Vitamin A, B, C, D, E und Multivitaminpräparate; **n.e.** =Nicht erfasst; **CTx**=Chemotherapie; **ST**=onkologische Standardtherapie;

↓ = Senkung der Letalität vs. Kontrollgruppe; **↑** = Steigerung der lebensqualität / Überlebenszeit vs. Kontrollgruppe
→ = Kein Unterschied in der Letalitätsrate / Überlebenszeit vs. Kontrollgruppe

Es gibt derzeit allerdings keine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie, die eine positive Auswirkung auf die Überlebenszeit beschreibt [149]. Diese derzeit inkonsistente Datenlage erfordert weitere klinische Studien, um eine definitive Aussage zum Nutzen der Vitamin C-Therapie bei malignen Erkrankungen treffen zu können [136]. Aufgrund der uneinheitlichen Daten zur Wirkbeeinträchtigung einer Chemo- und / oder Radiotherapie wird empfohlen, die Infusionstherapie mit Vitamin C im Abstand von 24 Stunden zur konventionellen onkologischen bzw. strahlentherapeutischen Therapie zu verabreichen [134].

1.1.8.3 Unerwünschte Wirkungen

In Abhängigkeit von der Dosierung können Übelkeit, abdominale Krämpfe, Durchfall, Hypotonie, Ödeme und Hypoglykämie auftreten [136]. Auch eine erhöhte Inzidenz von Nierensteinen wurde beobachtet [136]. Eine unerwünschte Nebenwirkung, die eine Relevanz für die onkologische Therapie zeigt, ist eine Wirkabschwächung von Bortezomib, die durch Vitamin C im Mausmodell beobachtet wurde [250]. Außerdem wurde, wie oben beschrieben, wiederholt eine Beeinträchtigung der Chemo- und / oder Radiotherapie durch Vitamin C diskutiert [145]. Neben einer Abschwächung der Wirkung von unterschiedlichen Zytostatika auf verschiedene Zelllinien in-vitro [122] haben Ismail et al. niedrigere Apoptoseraten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom unter Radiotherapie mit zusätzlicher Vitamin C-Supplementation festgestellt [145], was wiederum den o.g. empfohlenen Abstand einer Vitamin-C Supplementation zur Chemo- und / oder Radiotherapie unterstreicht.

1.1.9 Selen

1.1.9.1 Grundlagen

Da der Selengehalt in unseren Nahrungsmitteln von den regionalen Unterschieden in den Böden abhängt, ist die Versorgung der Bevölkerung mit Selen sehr unterschiedlich [70]. Selen wird in unserem Körper für die Funktion der Glutathionperoxidase benötigt, wobei deren Aktivität direkt mit dem Serum-Selengehalt korreliert [307]. Selen ist daher essentiell für die Aufrechterhaltung des antioxidativen Systems [307]. Bei Tumorpatienten und bei Patienten unter Strahlentherapie finden sich häufig verminderte Selenspiegel im Blut-Plasma [90].

1.1.9.2 Wirkung

Bei einer aktiven Karzinomerkrankung zeigten prospektiv randomisierte kontrollierte Studien und Übersichtsarbeiten eine Verminderung der chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen durch die Gabe von Selen [12,140,177,226,291,336]. Eine kleine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie beschreibt einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit bei Patienten mit einem Non-Hodgkin Lymphom [11]. Einen Überblick über die aktuelle Studienlage in Bezug auf die supportive Therapie mit Selen in der onkologischen Behandlung und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf geben Tabellen 8 und 9. Tabelle 62 im Anhang zeigt die Studienlage zur Prävention von Malignomen durch eine Selensubstitution.

1.1.9.3 Unerwünschte Wirkungen

Eine reduzierte Wirkung einer Strahlen- und / oder Chemotherapie durch die antioxidative Wirkung von Selen, analog zur kontrovers diskutierten antioxidativen Wirkung von Vitamin C, konnte in früheren Studien nicht nachgewiesen werden [70,226,295]. Jedoch beschreibt eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie zur Selensubstitution bei Patienten mit Prostatakarzinom einen Anstieg der Tumormarker unter der Therapie [302]. Ab einer Dosierung von mehr als 1 000 µg Selen/Tag über einen längeren Zeitraum zeigen sich unerwünschte Wirkungen wie Muskelschwäche, Erschöpfung, periphere Neuropathie, Dermatitis, Nagel- und Haarveränderung, vermehrte Erregbarkeit, Wachstumsverzögerung und eine Hepatotoxizität [134,136].

Tabelle 8: Verminderung von Nebenwirkungen konventioneller onkologischer Therapien durch erhöhte Selenaufnahme

Studientyp	Tumor	Therapie	Reduktion der chemo-therapie-assoziierten Nebenwirkungen	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit (Cochrane) (n=162)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ/kurativ; RTx/CTx/Chirurgie ± SU	→	[68]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=48)	Hodenkarzinom (n= 16) Osteosarkom (n= 13) gastrointestinale Karzino- me (n=6) Urogenitalkarzinom (n=5) HNO-Tumore (n=5) Melanom (n=3)	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx mit Cisplatin ± Vitamin C, E und SU	↑	[336]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=41)	Bronchialkarzinom (n=27) Mammakarzinom (n=7) Magenkarzinom (n=2) Hepatozelluläres Karzinom (n=2) Ösophaguskarzinom (n=2) Kolonkarzinom (n=1)	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx mit Cisplatin ± SU	⁽¹⁾ ↑	[140]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=40)	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) Stadium IV intermediär und hochmaligne	Kurativ; CTx ± SU	⁽²⁾ ↑	[12]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase III (n=81)	Uteruskarzinom; Zervixkarzinom	Kurativ; adjuvante RTx ± SU	⁽³⁾ ↑	[227]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=31)	Ovarialkarzinom	Palliativ/kurativ; CTx ± SU	⁽⁴⁾ ↑	[291]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=39)	HNO-Tumore	Palliativ/kurativ nicht definiert; RTx ± SU	⁽⁵⁾ ↑	[36]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=39)	Lymphome und Leukämien (n=19) Solide Tumore (n=20) < 18 Jahre	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± SU	⁽⁶⁾ ↑	[328]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=1 120)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ/kurativ; CTx und / oder RTx ± Zink-, Calcium-, Jod-, oder SU	⁽⁷⁾ ↑	[177]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase II (n=18)	HNO-Tumore Stadium III - IV	Palliativ/kurativ nicht definiert; CRT± SU	⁽⁸⁾ →	[218]

1) Protektiver Selen-Effekt gegenüber Cisplatin, signifikant reduzierte Hämato- und Nephrotoxizität

2) Kardiale Ejektionsfraktion im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht gesunken; 3) Radiotherapie induzierte Diarrhoe vermindert; 4) Knochenmarkstoxizität geringer; 5) Dysphagie nach Radiatio reduziert; 6) Müdigkeit, Schwäche, Nieren- und Leberfunktion verbessert; 7) Orale Mukositis verbessert; 8) Orale Mukositis nicht verbessert; CTx=Chemotherapie; RTx=Radiotherapie; CRT=Chemoradiatio; SU= Selensubstitution

↑ =Reduktion der Nebenwirkungsrate der Chemo- und / oder Radiotherapie wurde erzielt

→ =Nebenwirkungsrate bezogen auf die Kontrollgruppe gleichbleibend

Tabelle 9: Studienlage zur Therapie mit Selen bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Letalität	Tumor- marker	Überlebens- zeit	Lebens- qualität	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase III (n=1 561)	Bronchialkarzi- nom (NSCLC)	Kurativ; ST ± SU	n.e.	n.e.	→	n.e.	n.e.	[156]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=140)	Prostata- karzinom; nicht metastasiert; lo- kal begrenzt	Kurativ; ,active sur- veillance' ± SU	n.e.	(1) ↑	n.e.	n.e.	n.e.	[302]
Systematische Übersichtsar- beit (n=478)	Prostatakarzi- nom	Palliativ/ kurativ nicht definiert ± Nahrungs- ergän- zungsmit- tel *	n.e.	→	n.e.	n.e.	n.e.	[257]
Follow Up Studie (n=4 459)	Prostatakar- zinom	Kurativ; ST ± SU	(2) ↑	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	[160]
Systematische Übersichtsar- beit (Cochrane) (n=162)	Verschiedene maligne Erkran- kungen	Palliativ/ kurativ; CTx/RTx/ Chirurgie ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	→	→	[68]
Übersichtsar- beit; Metaana- lyse) (Fälle: n=36 419; Kontrol- len: n= 105 293)	Prostatakarzi- nom	Palliativ/ kurativ; ST ± SU	(3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	[276]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase III (n=81)	Uteruskarzinom Zervixkarzinom	Kurativ; Adjuvante RTx ± SU	n.e.	n.e.	→	→	↑	[227]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=48)	Hodenkarzinom (n=16) Osteosarkom (n=13) gastrointestinale Karzinome (n=6) Urogenitalkarzi- nom (n=5) HNO-Tumore (n=5) Melanom (n=3)	Palliativ/ kurativ nicht definiert; CTx mit Cisplatin ± Vitamin C, E und SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	(4) ↑	[336]

Fortsetzung Tabelle 9: Studienlage zur Therapie mit Selen bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Letalität	Tumor- marker	Überlebens- zeit	Lebens- qualität	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=41)	Bronchialkarzi- nom (n=27) Mammakarzi- nom (n=7) Magenkarzinom (n=2) Hepatozellulä- reskarzinom (n=2) Ösophaguskarzi- nom (n=2) Kolonkarzinom (n=1)	Palliativ/ kurativ nicht definiert; CTx mit Cisplatin ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	⁽⁴⁾ ↑	[140]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=40)	Non-Hodgkin- Lymphom (NHL) Stadium IV in- termediär und hochmaligne	Kurativ; CTx ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	⁽⁵⁾ ↑	[12]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=50)	Non-Hodgkin- Lymphom (NHL) Stadium IV in- termediär und hochmaligne	Kurativ; CTx ± SU	n.e.	n.e.	↑	n.e.	n.e.	[11]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=31)	Ovarialkarzinom	Pallia- tiv/kura- tiv; CTx ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	↑	[291]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=39)	HNO-Tumore	Palliativ/ kurativ nicht definiert; RTx ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	↑	[36]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=20)	Lymphome und Leukämie (n=19) Solide Tumore (n=20) < 18 Jahre	Palliativ/ kurativ nicht definiert; CTx ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	↑	[328]
Systematische Übersichtsar- beit; Metaana- lyse (n=1 120)	Verschiedene maligne Erkran- kungen	Pallia- tiv/kura- tiv; CTx und / oder RTx ± Zink-, Calcium-, Jod-, oder SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	↑	[177]
Klinische Stu- die ohne Kon- trollgruppe Phase II (n=16)	Nicht-kleinzelli- ges Bronchial- karzinom Sta- dium IIIA - IIIB	Palliativ/ kurativ nicht definiert; CRT ± SU	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	↑	[217]

Fortsetzung Tabelle 9: Studienlage zur Therapie mit Selen bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Letalität	Tumor- marker	Überlebens- zeit	Lebens- qualität	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase II (n=18)	HNO-Tumore Stadium III - IV	Palliativ/ kurativ nicht definiert; CRT± SU	n.e.	n.e.	→	→	→	[218]

1) Prostataspezifisches Antigen (PSA) Anstieg bei Männern mit einem hohen Selenausgangsspiegel; 2) Die tumorspezifische Letalität steigt mit höheren Selendosierungen an, keine signifikante Assoziation zwischen Seleneinnahme und Gesamtmortalität ; 3) Progression in fortgeschrittenen Stadien kann durch Seleneinnahme verhindert werden; 4) Protektiver Selen-Effekt gegenüber Cisplatin; signifikant reduzierte Hämato- und Nephrotoxizität; 5) Synergistischer Effekt zusammen mit Cisplatin durch Apoptoseinduktion wird angenommen; CTx=Chemotherapie; RTx=Radiotherapie; CRT=Chemoradiatio; ST=onkologische Standardtherapie; SU= Selensubstitution; n.e.=Nicht erfasst; * =Isoflavone (Genistein, Daidzein, und Glycitein), Mineralien (Selen) oder Vitamine (Vitamin D) oder Kombinationen von Antioxidantien, Bioflavonoiden, Carotenoiden, Lycopenen, Mineralien (Selen, Zink, Kupfer, and Magnesium), Phytoöstrogene, Phytosterole, Vitamine (B2, B6, B9, B12, C, and E), und andere Substanzen (CoQ10 und N-acetyl-l Cysteine);

↑ =Steigerung der Letalität und der Tumormarker; Steigerung der supportiven Wirkung z.B. Hämato- und Nephrotoxizität vs. Kontrollgruppe;

→=Keine positive oder negative Auswirkung auf das jeweilige Merkmal feststellbar

1.1.10 Glutathion

1.1.10.1 Grundlagen

Glutathion besteht aus Cystein, Glutaminsäure und Glycin [311]. Es wirkt als Elektronendonator und ist somit ein biologisches Redoxsystem, was andere Moleküle vor der Oxidation schützt [136,235]. Glutathion spielt eine wesentliche Rolle als Antioxidans. Seine zytoprotektive Wirkung verhindert Zellschäden durch reaktive Sauerstoffspezies [311].

1.1.10.2 Wirkung

In verschiedenen prospektiv randomisierten kontrollierten Studien wurde eine Linderung der chemotherapeutischen Nebenwirkung, wie zum Beispiel Neurotoxizität, in der onkologischen Behandlung beschrieben [45,214,235,280]. Es zeigte sich u.a. eine Reduzierung der Hämatotoxizität, Emesis, strahlentherapie-induzierten Diarrhoen sowie der chemotherapie-induzierten Neuropathie [31,44,45,202,214,240,245,280,293]. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Studienlage zur Therapie mit Glutathion in der onkologischen Therapie.

Tabelle 10: Studienlage zur Therapie mit Glutathion bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Lebensqualität	Überlebenszeit	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=20)	HNO-Tumore; fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	(1) →	(2) ↑	[280]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=151)	Ovarialkarzinom	Palliativ/kurativ; CTx ± Glutathion	↑	n.e.	(2) ↑	[293]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=16)	Ovarialkarzinom	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(2) ↑	[240]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=33)	Rezidivierendes Ovarialkarzinom	Palliativ; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(4) ↑	[53]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=54)	Ovarialkarzinom	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx Erstlinientherapie ± Glutathion	n.e.	n.e.	(4) ↑	[31]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=50)	Fortgeschrittenes Magenkarzinom	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(2,5) ↑	[44]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=52)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(4) ↑	[45]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=45)	Endometrium-karzinom	Kurativ; adjuvante RTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(5) ↑	[202]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=185)	Patienten mit einer taxan- und platinbasierten onkologischen Therapie	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	→	[176]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=93)	Patienten mit einer oxaliplatin basierten onkologischen Therapie	Palliativ/kurativ nicht definiert; CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	→	[72]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=27)	Kolorektales Karzinom	Kurativ; adjuvante CTx ± Glutathion	n.e.	n.e.	(4) ↑	[214]

1) 13.5 Monate vs. 10.5 Monate, statistisch nicht signifikant; 2) Reduzierte Hämatotoxizität vs. Kontrollgruppe; 3) Reduzierte Neurotoxizität, Depression, Übelkeit vs. Kontrollgruppe; 4) Reduzierte Neurotoxizität vs. Kontrollgruppe; 5) Reduzierte strahlentherapie-induzierten Diarrhoen vs. Kontrollgruppe; CTx =Chemotherapie; RTx =Radiotherapie; n.e. =Nicht erfasst;

↑ = Supportiver Effekt nachgewiesen / Lebensqualität gesteigert / Trend für verlängertes Überleben vs. Kontrollgruppe

→ = weder positive noch negative Auswirkungen vs. Kontrollgruppe

1.1.10.3 Unerwünschte Wirkungen

Es wird immer wieder diskutiert, ob die chemoprotektive Wirkung des Glutathion auch mit einer verminderten Wirkung der chemotherapeutischen Eigenschaften auf Tumorzellen einhergeht (siehe auch Supplementation mit Vitamin C, Kapitel 1.1.3.5. und Selen, Kapitel 1.1.3.6.) [136]. In zwei klinischen Studien wird keine Verschlechterung der Überlebenszeit und des Therapieergebnisses beobachtet [45,176,280,293]. In Bezug auf die klinische Aktivität von Oxaliplatin konnte keine verminderte Wirksamkeit in der Gruppe der Patienten beobachtet werden, die zusätzlich Glutathion erhielten [45,214]. Dennoch wird Glutathion, wie auch das zuvor genannte Vitamin C, in der onkologischen Therapie kontrovers diskutiert [136].

1.1.11 L-Carnitin

1.1.11.1 Grundlagen

Bei L-Carnitin handelt es sich um eine nicht-essenzielle Aminosäure, die vermehrt in tierischen, aber auch in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommt [28]. Sie kann endogen aus den Aminosäuren Lysin und Methionin produziert werden [28]. L-Carnitin fungiert als Transporter für Fettsäuren, denn nur an diese Aminosäure gebundene langkettige Fettsäuren können die innere Mitochondrienmembran passieren und dann dort als Energiequelle verwertet werden [28].

1.1.11.2 Wirkung

Es ist beschrieben, dass eine Nahrungsergänzung mit L-Carnitin der Tumorkachexie und der chronischen Ermüdung (Fatigue) durch eine onkologische Erkrankung und deren Therapie entgegenwirken kann [169,205]. Eine retrospektive Studie zur Risikoevaluation einer Kardiomyopathie als Nebenwirkung der Anthracyclintherapie in der onkologischen Pädiatrie zeigte bei Patienten, die eine Kardiomyopathie nach der Therapie entwickelten, einen signifikant niedrigeren Plasma-Carnitin-Spiegel [8]. Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC), bei denen eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) durchgeführt wurde, zeigten durch eine L-Carnitin-Supplementation eine gleichbleibende und sogar verbesserte Leberfunktion (in Bezug auf die prätherapeutischen Werte) im Gegensatz zu der Gruppe mit alleiniger Chemoembolisation [121]. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur Nutzung von L-Carnitin in der onkologischen Therapie.

Tabelle 11: Studienlage zur Therapie mit L-Carnitin bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Lebensqualität	Überlebenszeit	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=72)	Pankreaskarzinom Stadium IV	Palliativ; CTx ± LC	↑	(1) →	(2) ↑	[169]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=53)	HCC keine Gefäßinvasion; keine Metastasen	Kurativ; TACE ± LC	n.e.	n.e.	(3) ↑	[121]
Retrospektive Studie (n=150)	Maligne Erkrankungen in der Pädiatrie	Kurativ; CTx mit Anthracyclinen	n.e.	n.e.	(4) ↑	[8]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=409)	Mamma Karzinom	Kurativ; adjuvante CTx (Taxane) ± LC	n.e.	n.e.	(5) ↓	[130]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (Cochrane) (n=4 696)	Palliative onkologische Erkrankungen sowie chronische Erkrankungen	Palliativ; ± 18 pharmakologische Therapien für CRF	n.e.	n.e.	(6) →	[225]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=376)	Verschiedene maligne Erkrankungen	Palliativ/kurativ nicht definiert; ± CTx ± LC	n.e.	n.e.	(7) →	[61]

1) Median 519 ± 50 Tage versus 399 ± 43Tage mit Placebo; statistisch nicht signifikant; **2)** Reduktion von gastrointestinalen Symptomen; **3)** L-Carnitin-Supplementation bewirkte eine Verbesserung und Erhaltung der Leberfunktion nach TACE; **4)** Patienten mit kardialer Dysfunktion nach einer anthracyclin-basierten CTx hatten signifikant niedrigere Plasma L-Carnitin-Spiegel; **5)** Verschlechterung der chemotherapie-induzierten Neuropathie nach LC über 2 Jahre; **6)** LC zeigte in Studien positive Resultate in der Therapie von CRF; weitere Studien sind notwendig; **7)** CRF nicht verbessert

LC=L-Carnitin-Supplementation; CTx=Chemotherapie; TACE =Transarterielle Chemoembolisation; CRF=Cancer related Fatigue; n.e.=Nicht erfasst;

↑ =Supportiver Effekt nachgewiesen/Lebensqualität gesteigert vs. Kontrollgruppe;

→ =weder positive noch negative Auswirkungen vs. Kontrollgruppe;

↓ =negativer Effekt vs. Kontrollgruppe

1.1.11.3 Unerwünschte Wirkung

Eine orale Therapie mit L-Carnitin ist gut verträglich und in klinischen Studien zeigte sich bislang keine erhöhte akute Nebenwirkungsrate im Vergleich zu einer Placebo- oder Vergleichsgruppe ohne L-Carnitin-Supplementation [148,169]. Im Zusammenhang mit einer taxan-basierten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom, wurde allerdings im längeren Verlauf in der Gruppe mit einer L-Carnitin-Supplementation nach 2 Jahren eine höhere Rate an chemotherapie-induzierter Polyneuropathie nachgewiesen [130].

1.1.12 Enzyme

1.1.12.1 Grundlagen

Bei pflanzlichen Enzymen, die in der Onkologie supportiv eingesetzt werden, handelt es sich um Bromelain ein Extrakt aus der Ananas und Papain aus der Papaya [206]. Bromelain und Papain sind proteolytische pflanzliche Enzyme [74,256]. Es konnten verschiedene, vor allem entzündungs- und gerinnungshemmende Wirkungen nachgewiesen werden [136,256].

1.1.12.2 Wirkung

In einigen Studien konnte ein supportiver Nutzen durch eine Enzymtherapie beobachtet werden [24,49,74,256,339]. Dieser Nutzen wird unter anderem auf die antiinflammatorische Wirkung sowie eine Beeinflussung des Zytokinpiegels durch die Enzymtherapie zurückgeführt [253,272]. In präklinischen Studien wurde eine gesteigerte Zytokinproduktion wie Interleukin-6 und Interleukin-8 beobachtet und auf eine gesteigerte Immuntoxizität auf Tumorzellen geschlossen [206]. In einer retrospektiven Arbeit zum multiplen Myelom konnte ein verlängertes krankheitsfreies Überleben sowie eine verlängerte Überlebenszeit mit einer pflanzlichen Enzymtherapie aus Papain und den Proteasen Trypsin und Chymotrypsin in Zusammenhang gebracht werden [271]. Eine Übersicht zur Enzymtherapie in der Onkologie findet sich in Tabelle 63 des Anhangs.

1.1.12.3 Unerwünschte Wirkungen

Die Wirkung verschiedener Chemotherapeutika (5-Fluoruracil [5-FU] und Vincristin) können durch die zusätzliche Gabe von Bromelain verstärkt werden [136]. Auch das Antibiotikum Tetrazyklin zeigt eine verstärkte Resorption unter Bromelaintherapie [136,253]. Durch die gerinnungshemmenden Eigenschaften können Wechselwirkungen mit Antikoagulantien nicht ausgeschlossen werden. Außerdem weisen proteolytische Enzyme ein allergenes Potential auf [136,253].

1.1.13 Thymuspeptide

1.1.13.1 Grundlagen

Die Thymusdrüse spielt eine wesentliche Rolle in der spezifischen Immunabwehr des Menschen [338]. Immunzellen erfahren hier ihre Differenzierung oder werden bei Fehlfunktionen eliminiert [338]. Zusätzlich produziert die Drüse eine Reihe von hormonähn-

lichen Peptiden wie Thymosin fraction 5 und Thymostimulin, die an der Reifung, Stimulation und Differenzierung von Lymphozyten teilhaben [338]. Es gibt zwei Arten von subkutan applizierbaren Thymuspeptiden: Synthetisch produzierte und Thymuspeptide tierischen Ursprungs [338].

1.1.13.2 Wirkung

Bezüglich der Therapie mit Thymuspeptiden wurde eine Cochrane-Übersichtsarbeit aus 26 Studien mit insgesamt 2 736 onkologischen Patienten erstellt [338]. Bei Patienten, die zusätzlich zur Chemo- und / oder Radiotherapie Thymuspeptide erhielten, zeigte sich ein Trend für ein längeres krankheitsfreies Überleben [338]. Außerdem konnte die Komplikationsrate durch etwa Infektionen bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus konventioneller onkologischer Therapie und der Applikation von Thymuspeptiden gesenkt werden [338].

1.1.13.3 Unerwünschte Wirkungen

Insgesamt zeigen die Präparate eine gute Verträglichkeit. Lediglich an der Einstichstelle kann es zu Hautirritationen und Schmerzen kommen [136,338].

1.1.14 Ozontherapie

1.1.14.1 Grundlagen

Durch die starke oxidative Wirkung von Ozon werden Viren, Bakterien und Pilze abgetötet [253]. Es wird in der Desinfektion von Wunden, bei der Eigenblutbehandlung und in der Trinkwasseraufbereitung genutzt [253,292]. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Ozonbehandlung. Bei einer kleinen Eigenblutbehandlung werden bis zu 10 ml Blut abgenommen, heparinisiert und mit Ozon versetzt. Die Mischung wird dann subkutan oder intramuskulär re-injiziert. Sie soll der Anregung des Immunsystems dienen [292]. Bei der großen Eigenblutbehandlung werden 50-60 ml Blut entnommen, heparinisiert, mit Ozon versetzt und intravenös re-injiziert [253]. Intraarterielle Anwendungen finden im Rahmen von Durchblutungsstörungen, Gangrän und Ulzerationen statt. Äußerliche Behandlungen mit Ozon sind ebenfalls möglich. Wasser oder Öl können mit Ozon versetzt werden und dann kutan appliziert werden [52,82,253].

1.1.14.2 Wirkung

Die Ozontherapie soll zu einer Mehrversorgung des Körpers mit Sauerstoff führen [82].

Ozon reagiert mit der Zellmembran der Erythrozyten und diese werden durchlässiger und können mehr Sauerstoff binden [82]. Es wird auch eine Wirkung auf die Flexibilität der Erythrozyten diskutiert [253]. Schlecht durchblutetes Gewebe soll auf diese Weise besser mit Sauerstoff versorgt werden [253]. Relevante klinische Studien zur supportiven Wirksamkeit der Ozontherapie in der Onkologie fehlen jedoch bislang [52,82,253].

1.1.14.3 Unerwünschte Wirkung

Durch eine intraarterielle oder intravenöse Behandlung besteht die Gefahr von Luftembolien [82,253]. Auch allergische Reaktionen sind möglich [82,253].

1.1.15 Magnetfeldtherapie

1.1.15.1 Grundlagen

Die Therapie beruht auf der Theorie, dass Magnetfelder Zellschäden beheben und deren Entstehung vorbeugen können [26].

1.1.15.2 Wirkung

Elektromagnetische Schwingungen sollen wesentliche Steuerungselemente für Wachstum und Funktion von Zellen darstellen [26]. 21 prospektiv randomisierte kontrollierte Studien zum analgetischen Effekt von statischen Magnetfeldern, wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit evaluiert. Die Ergebnisse deuteten auf einen analgetischen Effekt bei neuropathischen, inflammatorischen und muskuloskelettalen, rheumatischen sowie postoperativen Schmerzen durch statische Magnetfelder hin [78]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität von Magnetfeldern in der Therapie von Frakturen, Arthritis und muskuloskelettalen Erkrankungen zeigte eine positive Korrelation von der Dauer der Applikation eines elektrischen Magnetfeldes und der Knochenheilung sowie Schmerzlinderung [260]. Eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie zeigte eine Reduzierung von Parästhesien bei Multiple Sklerose-Patienten unter der Therapie mit einem gepulsten elektromagnetischen Feld [2].

1.1.15.3 Unerwünschte Wirkung

Es konnten keine unerwünschten Wirkungen durch magnetische Felder bis zu 2 Tesla beobachtet werden [78].

1.1.16 Positive Effekte des Lebenswandels

1.1.16.1 Sport und Bewegung

Vor etwa 20 Jahren wurde angenommen, dass sportliche Aktivität bei einer malignen Erkrankung zu einer erhöhten Metastasierungsrate führen kann [70]. Neuere Studien beweisen das Gegenteil: Körperliche Aktivität hilft beim Gesundungsprozess und senkt die Rezidivrate bei verschiedenen Tumorarten [16]. Die Patienten profitieren nicht nur von körperlichen Effekten, sondern auch von dem positiven psychischen Effekt und dem sozialen Miteinander [56]. In der Prävention von malignen Erkrankungen gibt es eine starke Evidenz, dass körperliche Aktivität einen protektiver Faktor hinsichtlich der Entwicklung eines Kolonkarzinoms, Endometriumkarzinoms und Mammakarzinoms darstellt [6,183,209]. Beim Mammakarzinom konnten folgende Wirkmechanismen herausgearbeitet werden: Reduktion von inflammatorischen Markern, des Östrogenspiegels und von oxidativem Stress [5,318]. In einigen Beobachtungsstudien konnte eine Senkung der Letalität bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom gesehen werden, die vermehrt körperlich aktiv waren [16,132,133,144]. So scheint auch eine gesteigerte körperliche Aktivität nach der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms die krankheitsspezifische Letalität zu senken [320].

Körperliche Aktivität kann als supportive Therapie eingesetzt werden [56,57,166,281]. So konnten bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom Schlafstörungen während einer Radiotherapie gelindert werden [297]. Ein moderates Ausdauertraining, je nach Leistungsstand, von 3-mal wöchentlich für 30 Minuten hat positive Effekte auf das Immunsystem und Befinden der Patienten gezeigt [56,57,166,207,253,281]. Die genannten Studien konnten keine relevanten negativen Effekte durch die körperliche Aktivität während einer Chemotherapie aufzeigen [46,166,207,209,232,281,320]. Einen Überblick über die aktuelle Studienlage zur körperlichen Aktivität bei onkologischen Erkrankungen gibt Tabelle 12.

Es sollte stets eine individuelle Beratung der Patienten in Hinblick auf die tumorspezifischen Einschränkungen erfolgen [134]. An einigen Standorten werden onkologische Sport- und Bewegungsgruppen unter qualifizierter Leitung angeboten. Hier können die individuelle Leistungsfähigkeit der Patienten und Kontraindikationen für eine Bewegungstherapie ermittelt werden [1,319].

Tabelle 12: Studienlage zur körperlichen Aktivität bei onkologischen Erkrankungen

Studien- typ	Tumor	Therapie	Lebens- qualität	Progres- sion	Letalität	Körperliche Fitness	Supportiv	Referen- zen
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=160)	Mamma- Karzinom; Stadium I-III	Kurativ; adjuvante RTx + Krafttraining oder Ent- spannungs- therapie	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	* ↑	[297]
Systematische Übersichts- arbeit; Me- taanalyse (32 Studien)	Verschiedene maligne Er- krankungen	Kurativ; KA während und nach Therapie	n.e.	n.e.	n.e.	↑	↑	[281]
Systematische Übersichts- arbeit; Me- taanalyse (45 Studien)	Mammakarzi- nom, Kolon- karzinom u.a.	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/ Chirurgie ± KA	n.e.	n.e.	§ ↓ →	n.e.	n.e.	[16]
Systematische Übersichts- arbeit; Me- taanalyse (Cochrane) (3 Studien)	Nicht kleinzell- liges Bronchi- alkarzinom	Kurativ; Chirurgie/ad- juvante CTx ± KA	→	n.e.	n.e.	↑	n.e.	[46]
Systematische Übersichts- arbeit; Me- taanalyse (15 Studien)	Verschiedene maligne Er- krankungen	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	↑	n.e.	n.e.	n.e.	⁽¹⁾ ↑	[56]
Systematische Übersichts- Arbeit; Me- taanalyse (Cochrane) (56 Studien)	Verschiedene maligne Er- krankungen	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	⁽²⁾ ↑	[57,58]
Kohortenstudie (n=4 482)	Mammakarzi- nom; Stadium I-III	Kurativ; CTx/RTx/ Chirurgie ± KA	n.e.	n.e.	↓	n.e.	n.e.	[132]
Prospektive Beobachtungs- studie (n=2 987)	Mamma- Karzinom; Stadium I-III	Kurativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	↓	n.e.	n.e.	[133]
Prospektive Beobachtungs- studie (n=933)	Mammakarzi- nom; Stadium I-III	Kurativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	↓	n.e.	n.e.	[144]
Systematische Übersichts- arbeit; Me- taanalyse (16 Studien)	Verschiedene maligne Er- krankungen	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	↑	n.e.	n.e.	↑	n.e.	[97]
Systematische Übersichts- arbeit; Metaana- lyse (14 Studien)	Mammakarzi- nom; Stadium I-III	Kurativ; ad- juvante CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	↑	n.e.	n.e.	↑	⁽³⁾ ↑	[207]

Fortsetzung Tabelle 12: Studienlage zur körperlichen Aktivität bei onkologischen Erkrankungen

Studien- typ	Tumor	Therapie	Lebens- qualität	Progres- sion	Letalität	Körperliche Fitness	Supportiv	Referenzen
Prospektive Kohortenstu- die (n=668)	Kolorektales Karzinom; Stadium I-III	Kurativ; adjuvante CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	↓	n.e.	n.e.	[211]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=203)	Mammakarzi- nom; Stadium I-III	Kurativ; adjuvante CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	↑	n.e.	n.e.	↑	n.e.	[232]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=93)	Prostatakarzi- nom; Stadium I-II	Kurativ; keine CTx/RTx/ Chirurgie ± Intensiver Lebenswan- del mit KA I	n.e.	(4) ↓	n.e.	n.e.	n.e.	[241]
Systematische Übersichts- Arbeit; Me- taanalyse (29 Studien)	Kolorektales Karzinom; Stadium I-IV	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	↓	↑	n.e.	[320]
Prospektive Beobachtungs- studie (n=573)	Kolorektales Karzinom; Stadium I-III	Kurativ; CTx/RTx/ Chirurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	(5) ↓	n.e.	↑	[209]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=57)	Prostatakarzi- nom; ossär metas- tasiert	Palliativ; CTx/RTx/ HT/BT/Chi- rurgie On/Off ± KA	n.e.	n.e.	n.e.	↑	n.e.	[94]
Randomisiert kontrolliert (n=30)	Kolorektales Karzinom; Stadium IV	Palliativ; CTx ± KA	↑	n.e.	n.e.	n.e.	(6) ↑	[346]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=66)	Mammakarzi- nom; Stadium I-IIIa	Kurativ; ab- geschlossene adjuvante CTx ± KA	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	(7) ↑	[40]

1) Positiver Einfluss auf Depressionen; 2) Reduktion der Fatigue; 3) Positiver Einfluss auf Depressionen

4) PSA Progression, PSA sank um 4% in der Interventionsgruppe und stieg um 6% in der Kontrollgruppe, Zellwachstumsrate lang-
samer; 5) Nur Beobachtungsstudien, keine randomisierten Studien; 6) Periphere Polyneuropathie, Chemotherapie induziert, Verbes-
serung von Gleichgewicht und Kraft; 7) Verbesserung von Schulter- und Nackenschmerzen bei Patientinnen mit Mammakarzinom
KA = Körperliche Aktivität; CTx = Chemotherapie; RTx = Radiotherapie; BT = Brachytherapie; HT = Hormontherapie; ST=onko-
logische Standardtherapie On/Off= Therapie abgeschlossen oder laufend

↑ = Positiver Effekt auf Lebensqualität/nachgewiesener supportiver Effekt / körperliche
Fitness wird gesteigert vs. Kontrollgruppe

↓ = Verhinderung der Krankheitsprogression / Senkung der Letalität vs. Kontrollgruppe

→ = Weder positiver noch negativer Effekt vs. Kontrollgruppe

* = Schlaf gebessert vs. Kontrollgruppe

§ = Letalität für Kolon- und Mammakarzinom gesenkt, für andere Karzinome zeigte sich kein Effekt

|| = Vegane Diät mit Soja Produkten, Fischöl, Supplementation mit Vitamin E, C sowie Selen, Aerobic und
Entspannungstechniken

In der Vergangenheit wurde immer wieder ein erhöhtes Frakturrisiko bei ossärer Metastasierung unter sportlicher Betätigung postuliert [70]. Eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie bestätigte auch bei ossären Metastasen durch ein moderates körperliches Training einen positiven Effekt auf die Fitness [94]. Pathologische Frakturen treten nicht vermehrt auf [94]. Zu beachten ist, dass unter einer Strahlentherapie das bestrahlte Hautareal keiner zusätzlichen mechanischen Belastung ausgesetzt werden sollte [1]. Außerdem sollte bei akuten Infekten oder Entzündungen kein körperliches Training stattfinden [134].

1.1.16.2 Ernährung

In pflanzlicher Nahrung sind viele sekundäre Pflanzenstoffe wie Phytoöstrogene, Polyphenole, Terpene, Schwefelverbindungen und Saponine enthalten, die in-vitro zahlreiche antikanzerogene Effekte zeigen [21,141]. Tabelle 13 gibt einen Überblick über relevante Studien zur Ernährung bei onkologischen Erkrankungen.

Bezogen auf die Prävention von Neoplasien wird angenommen, dass ca. 30% der Malignome durch eine gesunde Ernährung vermeidbar wären [141]. Laut der Professorin Cornelia Ulrich vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) werden 50% bis 70% aller Malignome durch den persönlichen Lebensstil beeinflusst [69,335]. In einigen Studien konnte ein protektiver Effekt durch Früchte, Gemüse und Bohnen auf Oropharyngeale-, Magen-, Bronchial-, und Ösophaguskarzinome beobachtet werden [5]. Nahrungsmittel, die Folsäure enthalten, scheinen eine protektive Wirkung auf das Pankreaskarzinom zu haben [5]. Nahrungsmittel, die Lycopin enthalten, wie Tomaten, Aprikosen und Guaven haben ebenfalls einen protektiven Effekt auf das Prostatakarzinom [5]. Diese Evidenzen stammen von Kohorten- und Fallkontrollstudien [5]. Es fanden sich auch Hinweise darauf, dass eine ‚westliche‘ Diät mit hohem Fleisch- sowie Kohlenhydratanteil und vielen Fertigprodukten im Gegensatz zu einer Ernährung mit einem hohen Ballaststoffanteil mit der Entstehung von kolorektalen Karzinomen assoziiert ist [308]. Fettgewebe kann metabolisch sehr aktiv sein. Vermehrtes Fettgewebe zeigt eine direkte Korrelation mit erhöhten entzündlichen Biomarkern wie Tumornekrosefaktor-alpha, C-reaktives Protein, Interleukin 6 sowie Leptin und erhöhten Östrogenspiegeln [5,283,318]. Diese chronische Inflammation kann zur Entstehung von Neoplasien beitragen [5]. Eine epidemiologische Studie zeigte eine inverse Korrelation zwischen der Ernährung mit Kohlgemüse und der Ma-

lignominzidenz [326]. Auch der Verzehr von Knoblauch zeigte einen möglichen protektiven Effekt auf die Entstehung eines Magen- und Kolonkarzinoms [88].

Tabelle 13: Studienlage zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Ernährungsgewohnheiten und Ernährungsumstellungen bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Rezidivrate	Letalität	Malignomzellwachstum	Tumormarker	Supportiv	Referenzen
Prospektive Beobachtungsstudie (n=1 009)	Kolonkarzinom; Stadium III	Kurativ; adjuvante CTx+ Erhebung der Essgewohnheiten §	↓	(1) ↓	n.e.	n.e.	n.e.	[210]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=93)	Prostatakarzinom; Stadium I-II	Kurativ; keine CTx/RTx/C chirurgie ± Intensiver Lebenswandel mit körperlicher Aktivität I	n.e.	n.e.	↓	↓ *	n.e.	[241]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (cross/over) (n=50)	Ovarial- und Mamma- karzinom; Lokalisiert/ fortgeschritten	Kurativ/pal- liativ; CTx ± Kurzzeitfasten	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	(2) ↑	[19]
Systematische Übersichtsarbeit: Metaanalyse (5 Kohortenstudien)	Mammakarzinom; Stadium I-IV	Kurativ/pal- liativ; CTx/RTx/C chirurgie + Erhebung des Sojaanteils in der Ernährung	(3) ↓	(4) ↓	n.e.	n.e.	n.e.	[50]
Prospektive Beobachtungsstudie (n=9 514)	Mamma- Karzinom; Stadium I-III	Kurativ; CTx/RTx/H/ Chirurgie + Erhebung des Sojaanteils in der Ernährung	(3) ↓	(5) →	n.e.	n.e.	n.e.	[236]

1) Patienten, die eine ‚westliche‘ Ernährung befolgen mit einer hohen Aufnahme von fettreichen Milchprodukten, rotem Fleisch, Kartoffeln und Weißmehl-Produkten, zeigten eine erhöhte Letalitätsrate und Rezidivrate; 2) Signifikante Reduktion der Nebenwirkungen, Reduktion der chemotherapie-assoziierten Fatigue und verbesserte Lebensqualität; 3) Rezidivrate signifikant geringer; 4) Letalität gesenkt; 5) Letalität gleich

CTx= Chemotherapie; RTx= Radiotherapie; H= Hormontherapie

↓=Abfall von Tumormarkern/Verlangsamung des malignen Zellwachstums / Rezidivrate / Letalität vs. Kontrollgruppe

▲=Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens /supportive Wirkung vs. Kontrollgruppe

§ = Die Patienten wurden anhand ihrer Essgewohnheiten in 2 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 mit einer ‚westlichen‘ Ernährung die eine hohe Aufnahme von fettreichen Milchprodukten, rotem Fleisch, Kartoffeln und Weißmehl-Produkte beinhaltet. Gruppe 2 umfasste Patienten mit einem hohen Anteil an Früchten, Gemüse und Geflügelfleisch in der Ernährung

I = Vegane Diät mit Soja Produkten, Fischöl, Supplementation mit Vitamin E, C sowie Selen, Aerobic und Entspannungstechniken

* = PSA Progression, PSA sank um 4% in der Interventionsgruppe und stieg um 6% in der Kontrollgruppe, Zellwachstumsrate langsamer

Die Daten sprechen für einen protektiven Effekt von vier verschiedenen Faktoren: Mittelmeerdiät, mäßiger Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Nichtrauchen. Wenn alle vier Faktoren erfüllt waren, konnte die Letalitätsrate, bezogen auf eine maligne Erkrankung, um 60% reduziert werden [106,167].

Die Ernährung und spezielle Diäten von onkologischen Patienten nach Diagnosestellung ist ein komplexes Thema. Eine ‚westliche‘ Ernährungsweise ist eher mit einer erhöhten Rezidiv- und Letalitätsrate assoziiert [210]. Ein erhöhter Sojaanteil in der Ernährung nach Diagnosestellung zeigte bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine geringere Rezidivrate und in einer Metaanalyse auch ein verbessertes Gesamtüberleben [50,181,236]. In einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie zu einem radikalen Lebenswandel, bezogen auf Ernährung und vermehrte sportliche Betätigung bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, konnte auch ohne eine kombinierte konventionelle Therapie eine Reduktion des prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wertes festgestellt werden [241]. Auch Mangel- und Unterernährung haben einen starken negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten und die Verträglichkeit der onkologischen Therapie [134]. Unter diesem Gesichtspunkt ist die richtige und gesunde Ernährung bei Malignompatienten ein nicht zu unterschätzender Faktor für die Langezeitprognose [141].

Neuere Studien beschäftigen sich mit dem kurzzeitigen Fasten vor Beginn der Chemotherapie und dessen Auswirkung auf die Effektivität der Therapie sowie die Reduktion der Toxizität [19,105]. Auf die Frage, zu welchen Zeitpunkten ernährungstherapeutisch interveniert werden sollte, zeigten einige Studien [19,105], dass gesunde Zellen auf eine Nahrungsdeprivation mit der Hochregulation von DNA-Reparaturmechanismen und Antioxidanzien sowie der Herabregulation von Zellproliferationsmechanismen reagieren [19,62,73]. Diese Funktionen scheinen Tumorzellen nicht zu haben, was einen Schutz von gesunden Zellen während der Chemotherapie unter kurzzeitigem Fasten bedeuten könnte [19]. Die Reduktion chemotherapie-assoziiertes Nebenwirkungen und Toxizität wurde in mehreren kleineren Studien beobachtet und könnte durch diese Effekte auf die Zellreparaturmechanismen durch Kalorienrestriktion erklärt sein [19,73,261,270,323]. Ein weiterer Aspekt, der auf einen Vorteil von kurzzeitigem Fasten vor der Verabreichung von Chemotherapeutika hindeuten könnte, ist die Fähigkeit von Karzinomzellen unter aeroben Bedingungen aus Glukose Lactat zu metabolisieren (‚Warburg Effekt‘) [266,325]. Diese Fähigkeit ermöglicht den malignen Zellen unter wechselnden Sauer-

stoffverhältnissen eine kontinuierliche Energiebereitstellung, erfordert jedoch eine erhöhte Glukoseaufnahme durch diese ineffizientere Metabolisierung von Glukose [266,325]. Eine Kalorienrestriktion durch kurzzeitiges Fasten könnte somit einen therapeutischen Ansatz darstellen, die Vulnerabilität maligner Zellen gegenüber Chemotherapeutika zu erhöhen [105].

Zusammenfassend sollte Ernährung während der onkologischen Therapie (onkologische Chirurgie, Chemo- und / oder Strahlentherapie) immer unter dem Gesichtspunkt des Gewichterhalts erfolgen und ausgewogen sein [141]. Besonders strenge Diäten wie kohlenhydratarme oder sogar kohlenhydratfreie Diäten sollten vermieden werden [170]. Die Ernährung sollte gerade während der onkologischen Therapie bekömmlich, nahrhaft und schmackhaft sein und nicht primär aus gesundheitlichen Aspekten ausgewählt werden [170].

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Tumorentitäten

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 817 Patienten retrospektiv erhoben, die sich im Rahmen ihrer onkologischen Behandlung im Zeitraum von einschließlich 2002 bis einschließlich 2016 stationär in der Fachklinik für integrative Onkologie in Bad Salzhausen behandeln ließen. Die Follow-up-Periode wurde bis einschließlich 2019 gewählt. Patienten mit folgenden metastasierten / palliativen Tumorentitäten wurden in die Auswertung eingeschlossen:

- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) (n=74)
- Pankreaskarzinom (n=95)
- Mammakarzinom (n=307)
- Prostatakarzinom (n=97)
- Kolorektales Karzinom (n=182)
- Ovarialkarzinom (n=62)

Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels einer Suchanfrage im klinikeigenen Daten-
 netzwerk für die oben genannten Diagnosen. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert
 aus den ärztlichen Korrespondenzen und aus der Patientenakte übernommen. Tabelle 14
 gibt die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten dieser retrospektiven
 Arbeit wieder. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zusätzlich zu einem komple-
 mentären Therapieansatz eine zum jeweiligen Therapiezeitpunkt aktuelle leitlinienge-
 rechte onkologische Therapie. Es wurden nur Patienten erfasst, die sich im stationären
 Bereich in der Fachklinik behandeln ließen, da diese das komplette komplementäre The-
 rapieprogramm (siehe Tab. 2) erhielten. Zum komplementären Therapiekonzept der
 Fachklinik gehört immer eine leitliniengerechte konventionelle Therapie. Patienten, die
 initial vor dem Aufenthalt eine Chemo-, Radio- und / oder operative Therapie verweigert
 hatten, obwohl diese indiziert gewesen wäre und sie damit eine potenziell schlechtere
 Prognose hatten, wurden dennoch in dieser Arbeit miterfasst und die Anzahl dieser Pati-
 enten für jede Diagnose separat als ‚initiale Therapieverweigerer‘ aufgelistet. Auch diese
 Patienten erhielten im Verlauf in der Fachklinik eine leitliniengerechte onkologische The-
 rapie und waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einem metastasierten / pallia-
 tiven Tumorleiden erkrankt. Abbildung 1-3 zeigen ‚Consort-Flussdiagramme‘ zu den re-
 levanten Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenkollektive (bezüglich der einge-
 schlossenen Malignome siehe oben).

Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien aller Tumorentitäten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Metastasiertes, palliatives Tumorleiden; 6 definierte Tumorentitäten	Terminale Patienten, (d.h.) Tod innerhalb von 4 Wochen nach dem ersten Aufenthalt
Behandlungszeitraum 2002 bis einschließlich 2016	Gleichzeitig weiteres aktives Tumorleiden
≥1 stationärer Aufenthalt	Ausschließlich ambulante Behandlung ⁽¹⁾
Initiale Therapieverweigerer	Neuroendokrine Tumore des Pankreas und des Kolons ⁽²⁾

1) Patienten, die einzelne Behandlungen ambulant wahrnahmen, aber niemals stationär aufgenommen wurden

2) Da teilweise eine bessere Prognose vorliegt im Vergleich zu Adenokarzinomen [265]

Die vorliegende Arbeit und retrospektive Patientendatenakquise wurde unter dem Akten-
 zeichen 218/15 zuvor von der zuständigen Ethikkommission des Fachbereichs 11-Medi-
 zin der Justus-Liebig-Universität, Gießen begutachtet und positiv bewertet.

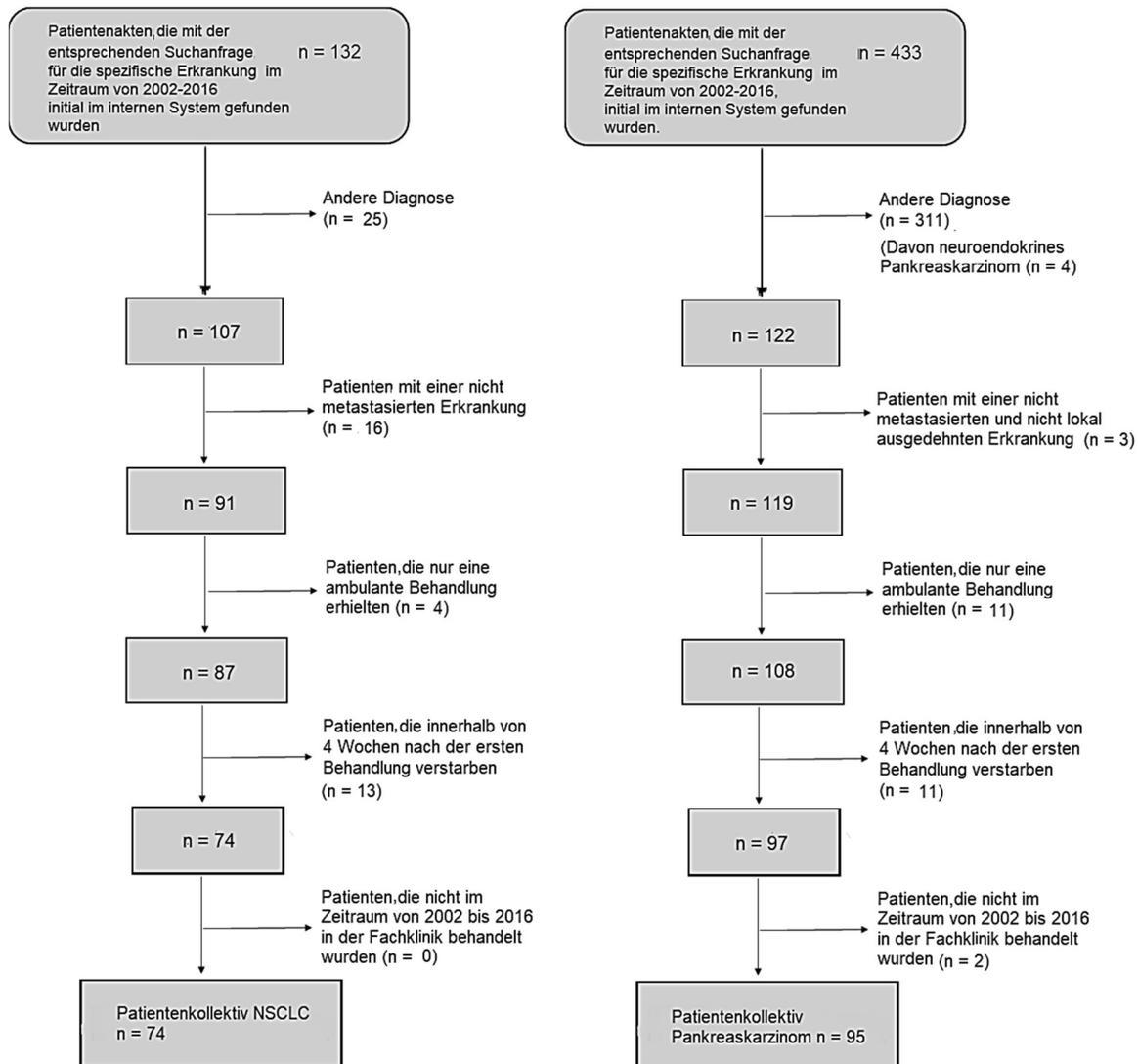
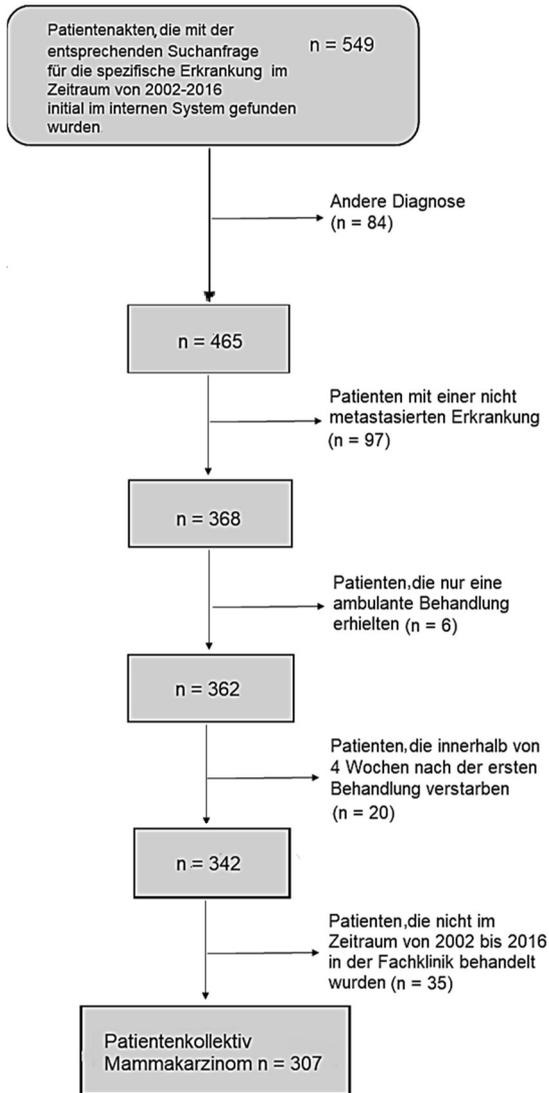
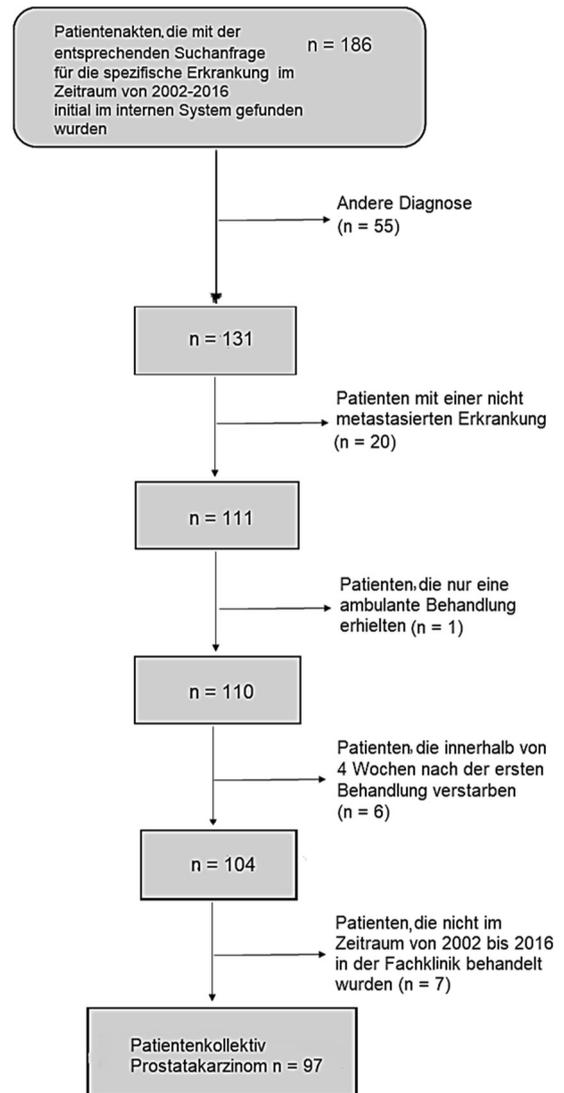


Abbildung 1 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom b) Pankreaskarzinom

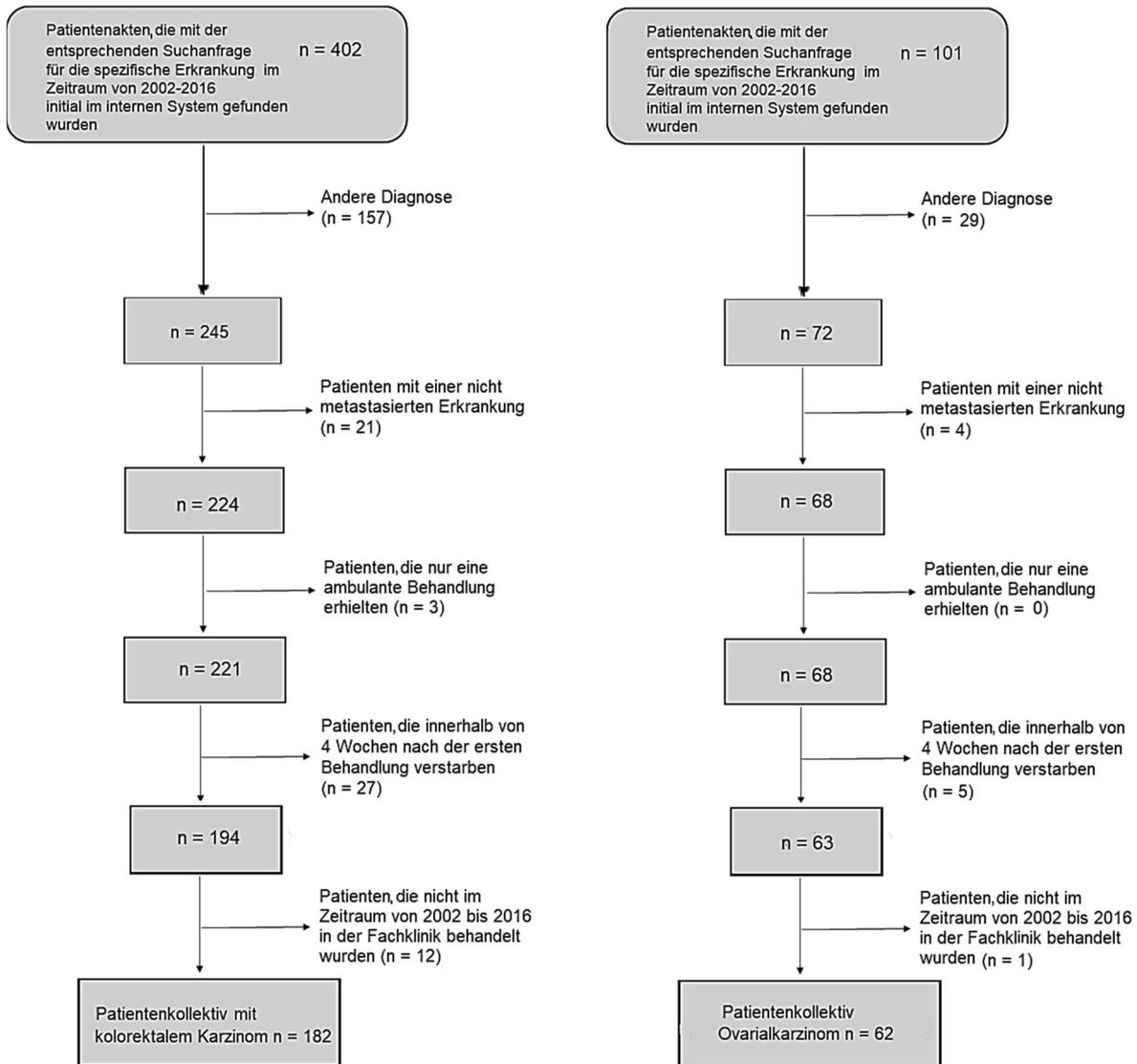


a.



b.

Abbildung 2 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) Mammakarzinom und b) Prostatakarzinom



a.

b.

Abbildung 3 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) kolorektales Karzinom und b) Ovarialkarzinom

2.2 Ausschlusskriterien

‚Terminale‘ Patienten, die weniger als 4 Wochen nach Erstaufenthalt in der Klinik verstarben und Patienten, die ausschließlich eine ambulante Therapie und somit nicht das komplette Therapieschema in der Fachklinik erhielten, wurden von der Datenakquise ausgeschlossen (Tabelle 14), um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv hinsichtlich des komplementären Therapiealgorithmus (Tabelle 2) zu generieren. Weitere Ausschlusskriterien stellten neuroendokrine Tumore des Pankreas und des Kolons dar. Die Behandlung dieser Tumorentitäten erfolgt nach anderen Richtlinien und die Prognose neuroendokriner Tumore ist günstiger als bei ‚klassischen‘ Adenokarzinomen [265]. Außerdem wurden Patienten mit einer synchronen zweiten Tumorerkrankung, die nicht unter die genannten Diagnosen (siehe Kapitel 3) fiel und die gleichzeitig behandelt wurde, ausgeschlossen (Tabelle 14).

2.3 Erhobene Daten, primäre und sekundäre Endpunkte

Erhobene Patientencharakteristika waren Geschlecht, Alter, Nationalität (Tabelle 64 im Anhang) und schwere Vorerkrankungen wie Diabetes, koronare Herzkrankheit, Apoplex, Nieren- sowie Lebererkrankungen.

Die tumorspezifischen Charakteristika umfassten den Zeitraum seit Diagnosestellung, den Zeitraum seit Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik, die mediane Anzahl der Metastasen, die nach Lokalisation differenziert wurden und den Zeitraum von Diagnose bis zur Metastasierung. Außerdem wurden Zweitmalignome erfasst, die in der Vergangenheit kurativ behandelt wurden und im Zeitraum der Datenerhebung nicht behandlungsbedürftig waren.

Die therapiebezogenen Charakteristika umfassten die mediane Anzahl der durchgeführten Therapieregime vor der Aufnahme in die Fachklinik sowie die Anzahl der durchgeführten Therapieregime in der Klinik. Außerdem wurden die dokumentierten unerwünschten Nebenwirkungen der komplementären Therapiemethoden erfasst. Als initiale Therapieverweigerer wurden Patienten gewertet, die in der Vergangenheit mindestens eine leitliniengerechte Therapie und / oder Operation aufgrund von gesundheitlichen Ansichten und / oder Bedenken ausgelassen hatten. Diese Patienten wurden in der Fachklinik letztendlich einer leitliniengerechten onkologischen Therapie zugeführt. Antikörper- und Hormontherapien wurden als systemische Therapie gewertet und galten somit als Teil des

Therapieregimes. Falls die Therapie mit einer Hormontherapie eingeleitet und / oder weitergeführt wurde, wurde dieser Zeitpunkt als Therapiebeginn gewertet und geht mit in die Überlebenszeitanalyse ein. Die Sterbedaten für die Überlebenszeitanalysen konnten aus den letzten schriftlichen, telefonischen Korrespondenzen oder stationären bzw. ambulanten Aufenthalten erhoben werden. Konnte kein Sterbedatum ermittelt werden, wurde das Datum der letzten Korrespondenz mit den Patienten als Zensierung gewählt.

Primärer Endpunkt dieser retrospektiven Arbeit war das mediane Gesamtüberleben in Monaten. Zur Kalkulation des medianen Gesamtüberlebens wurden folgende Zeiträume in Monaten berechnet:

- Von Diagnosestellung bis zum Tod
- Von Metastasierung bis zum Tod
- Von onkologischer Erstlinientherapie in palliativer Situation bis zum Tod
- Von onkologischer Zweitlinientherapie in palliativer Situation bis zum Tod

Zur Analyse der sekundären Endpunkte wurden verschiedene Untergruppen aus den einzelnen Patientenkollektiven gebildet:

- Anzahl (<3 versus ≥ 3) der Aufenthalte in der Fachklinik (alle Tumorentitäten)
- Geschlecht (NSCLC, Pankreaskarzinom, kolorektales Karzinom)
- Initiale Therapieverweigerer versus initiale leitliniengerechte Therapie (Mammakarzinom, kolorektales Karzinom – da nur hier ausreichend Fallzahlen für einen Gruppenvergleich vorhanden waren)
- Hormonrezeptorausstattung (Hormonrezeptor negativ und Her2-neu-negativ (Triple-negativ) versus Hormonrezeptor positiv und/oder Her2-neu-positiv beim Mammakarzinom)
- Lokale Inoperabilität versus fernmetastasiert (Pankreaskarzinom)

Zur Berechnung der Überlebenszeiträume der Untergruppenanalysen wurde zur besseren Übersicht das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose und ab Metastasierung gewählt. Aufgrund der geringen Patientenzahl der Untergruppenanalyse vom Zeitraum der onkologischen Zweitlinientherapie in palliativer Situation bis zum Tod, konnte die Berechnung

nur in der Überlebenszeitanalyse nach Hormonrezeptorstatus beim Mammakarzinom realisiert werden.

Für die Diagnose ‚Ovarialkarzinom‘ wurde das palliative Stadium ab dem Zeitpunkt eines Rezidivs oder bei Fernmetastasierung definiert. Die erste Chemotherapie ab diesem Zeitpunkt stellt in dieser Arbeit die Erstlinientherapie dar. Nach Versagen dieser Therapie wurde eine neue Therapie eingeleitet, diese wird als Zweitlinientherapie definiert. In die Überlebenszeiten ab Zweitlinientherapie wurden in der vorliegenden Studie die Patientinnen mit einer im folgenden Abschnitt definierten Platinresistenz miteingerechnet. In verschiedenen Studien wird beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die adjuvante Chemotherapie jedoch als Erstlinientherapie bezeichnet [3,182]. Zusätzlich wurden die Überlebenszeiten für das platinresistente Stadium der Erkrankung ausgewertet. Platinresistenz wurde folgendermaßen definiert: Ein Rezidiv weniger als 6 Monate nach Abschluss der letzten platinhaltigen Chemotherapie. Hierbei konnte ein radiologisches Korrelat oder eine Erhöhung des Tumormarkers CA-125 im Serum vorliegen. Ein Tumormarkeranstieg unter laufender platinhaltiger Chemotherapie wurde auch als platinrefraktär gewertet und in die gleiche Gruppe eingeschlossen. Im Gegensatz zur Pleurakarzinose wurde die Peritonealkarzinose beim Ovarialkarzinom, wie auch in der Klassifikation der ‚*Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO) 2013*‘ [258,343], nicht als Fernmetastase gewertet, sondern separat aufgelistet. Zur Kalkulation des medianen Gesamtüberlebens im Stadium der Platinresistenz wurde der Zeitraum von Beginn der Platinresistenz bis zum Tod in Monaten berechnet.

Auch das hormonrefraktären / kastrationsrefraktären (CRPC) und damit palliativen Prostatakarzinoms [180] wurde separat ausgewertet. CRPC wurde definiert als Zeitpunkt, ab dem eine radiologische oder PSA-Progression unter Einnahme einer antihormonellen Therapie aufgetreten war. Daten zur PSA-Progression wurden den Entlassbriefen entnommen und als Zeitpunkt definiert, an dem nach der ersten antihormonellen Therapie eine nennenswerte PSA-Erhöhung dokumentiert wurde. Zur Kalkulation des medianen Gesamtüberlebens im Stadium der hormonrefraktären / kastrationsrefraktären (CRPC) wurde der Zeitraum seit Beginn des Stadiums des hormonrefraktären/kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms (CRPC) bis zum Tod in Monaten berechnet.

Der allgemein standardisierte Algorithmus der komplementären Therapie, dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzogen wurden, wurde bereits in der Einleitung

sowie in Tabelle 2 beschrieben. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass unter Berücksichtigung gewisser Kontraindikationen der Therapieplan leicht vom genannten Schema abweichen kann.

2.4 Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der ‚Arbeitsgruppe medizinische Statistik‘ des ‚Institut für medizinische Informatik‘ der Justus-Liebig-Universität Gießen. Kontinuierliche Daten dieser Arbeit werden in Median und Range (Minimum – Maximum), kategoriale Daten als Anzahl (%) wiedergegeben. Kaplan-Meier Kurven dienen als Schätzer für die Überlebenszeit. Untergruppenanalysen erfolgten für Geschlecht (NSCLC, Pankreaskarzinom, kolorektales Karzinom), Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (NSCLC, Pankreaskarzinom, kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom), initiale Therapieverweigerer (Mammakarzinom, kolorektales Karzinom), Hormonrezeptorausstattung (Hormonrezeptor negativ und Her2-neu-negativ [Triple-negativ] versus Hormonrezeptor positiv und / oder Her2-neu-positiv [Mammakarzinom]), lokale Inoperabilität versus fernmetastasiert (Pankreaskarzinom) (siehe Kapitel 2.3). Zur Berechnung der Überlebenszeiträume der Subgruppenanalysen wurde das Gesamtüberleben seit Erstdiagnose und ab Metastasierung gewählt. Der Vergleich der Kaplan-Meier Kurven zur Überlebenszeit der Subgruppen erfolgte mittels Log rank-Test. Für Patienten, deren Todeszeitpunkt nicht bekannt war, oder die zum Abschluss der Datenakquise lebten, erfolgte eine Zensur zum Zeitpunkt ihres letzten Kontakts mit der Klinik (E-Mail, telefonisch, ambulanter oder stationärer Aufenthalt). Zensierte Patienten werden in den Kaplan-Meier Kurven als vertikale Linie gekennzeichnet. Zur Analyse wurde die Version i386 3.2.1 der Statistik-Software ‚R‘ verwendet. Als statistisch signifikant wird ein $p \leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1.1 Statistischer Überblick über die allgemeine Datenlage

In die Studie wurden die Daten von 817 Patienten eingeschlossen, die in der Fachklinik Dr. Herzog in Bad Salzhausen palliativ aufgrund sechs verschiedener Tumorentitäten im Zeitraum von 01/2002 bis 12/2016 behandelt wurden. Neben den Überlebenszeitanalysen und deren Untergruppenvergleich zeigen die Tabellen 15-57 verschiedene Charakteristika der Patienten, der Tumoren, der Therapiemodalitäten und Nebenwirkungsprofile der Komplementärtherapie in einer deskriptiven Art.

3.1.1 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

3.1.1.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) umfasste 36 (49%) Frauen und 38 (51%) Männer. Das mediane Alter lag bei 60,2 (32,9-85,8) Jahren (Tab. 15). Relevante Vorerkrankungen der Patienten sind in Tab. 16 aufgelistet.

Tabelle 15: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74 (Alter in Jahren)	
Median (Range)	60,2 (32,9-85,8)
<60	37 (50%)
>60	37 (50%)
Fehlende Daten	0

Tabelle 16: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74					
Koronare Herzkrankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
4 (5,4%)	0	1 (1,4%)	2 (2,7%)	4 (5,4%)	5 (6,8%)

3.1.1.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 9,9 (0,7-76,2) Monaten. Im Median litten bereits 50 (68%) Patienten bei der Erstdiagnose an einem fernmetastasierten NSCLC. Im Median hatten die Patienten bei Erstaufnahme in die Fachklinik 2 Fernmetastasenlokalisationen (siehe Tab. 18.). Bei 4 (5,4%) Patienten wurde

in der Vergangenheit ein weiteres Malignom diagnostiziert: Mammakarzinom (n=1), Renalzellkarzinom (n=1), Prostatakarzinom (n=1) und Schilddrüsenkarzinom (n=1). Bei einem Patienten waren zwei histologische NSCLC-Subtypen (Adeno- und Plattenepithelkarzinom) synchron diagnostiziert worden (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74				
Anzahl der Metastasenlokalisationen	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Bei Erstdiagnose metastasiert	Maligne Doppeldiagnose
2 (1-4)	9,9 (0,7 - 76,2)	<1 (0-62,1)	50 (68%)	4 (5,4%)

Tabelle 18: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74								
Metastasenlokalisation	Ossär	Zerebral	Leber	Pleura	Adrenal	Peritoneum	Mediastinal	Kutan
Anzahl der Patienten	35 (47,3%)	23 (31,2%)	23 (31,2)	10 (13,5%)	10 (13,5%)	2 (2,7%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)

3.1.1.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die Patienten hatten im Median ein Chemotherapieregime vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 3. 3 (4,1%) Patienten mit einem NSCLC hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert (,Therapieverweigerer‘) (siehe Tab. 19). Bei 3 (4,1%) Patienten trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a auf (siehe Tab. 20).

Tabelle 19: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74			
Anzahl der Chemotherapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Chemotherapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Initiale Therapieverweigerer
1 (0-6)	1 (0-3)	3 (1-25)	3 (4,1%)

Tabelle 20: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom n=74					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patienten	Nicht erfasst	3 (4,1%)	0	0	0

3.1.1.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patienten im Patientenkollektiv mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom betrug 27,5 (3,8-105,8) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 27,1 (3,9-67,0) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tab. 21 dargestellt. Die Abbildung 4 a-d stellt das Überleben der Patienten mit einem palliativ-integrativ behandelten NSCLC als Kaplan-Meier Kurven dar.

Tabelle 21: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Anzahl der Patienten	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis Tod	n=74	27,5 (3,8-105,8)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=66	27,1 (3,9-67,0)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=65	20,2 (0,5-67,0)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=41	14,2 (1,2-50,3)

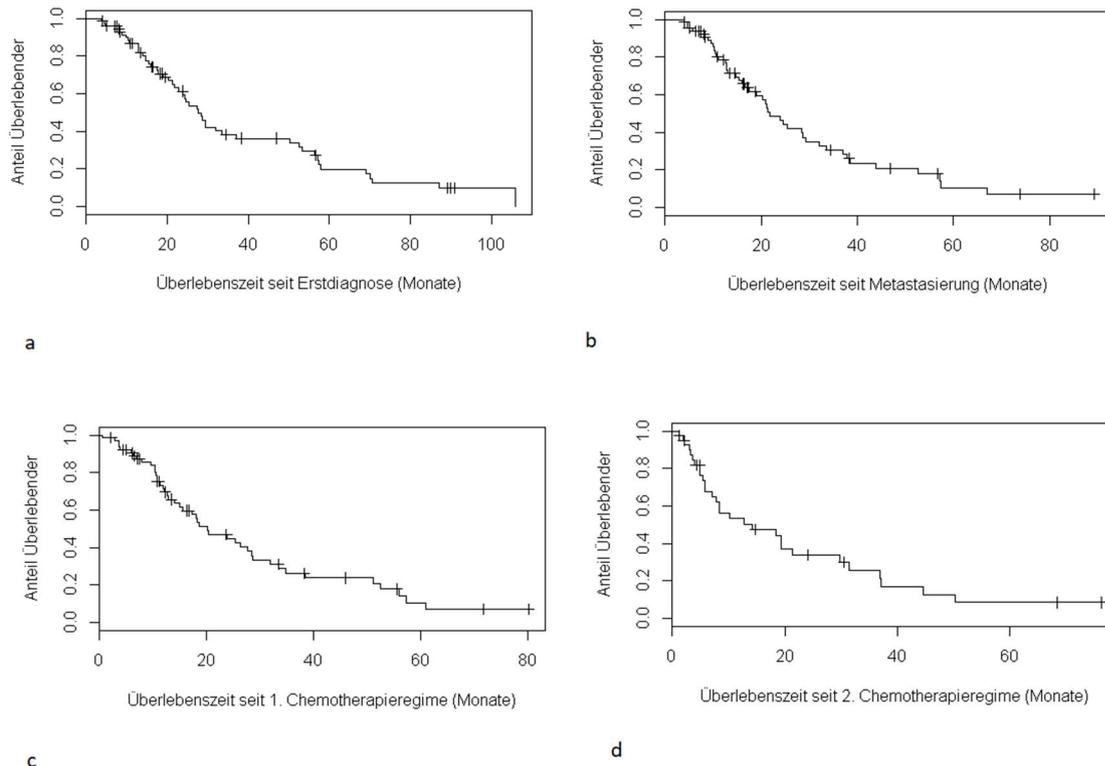


Abbildung 4 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

3.1.1.5 Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Die Überlebenszeitanalysen der Untergruppen erfolgte nach

- Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik (Abb. 5 a-b)
- Geschlecht (Abb. 6 a-b)

Zwischen Patienten mit <3 und ≥ 3 stationären Aufenthalten in der Fachklinik ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 0,7$; $p = 0,387$) als auch seit der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 0,7$; $p = 0,391$).

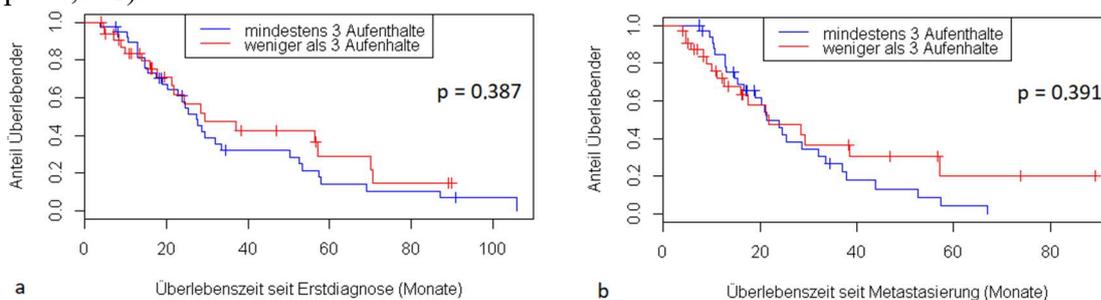


Abbildung 5 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Aufenthalten

Wird die Überlebenszeit nach Geschlecht stratifiziert, so ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse ab Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 1,5; p = 0,216$) und ab Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 2,1; p = 0,150$). Siehe Abb. 6 a-b.

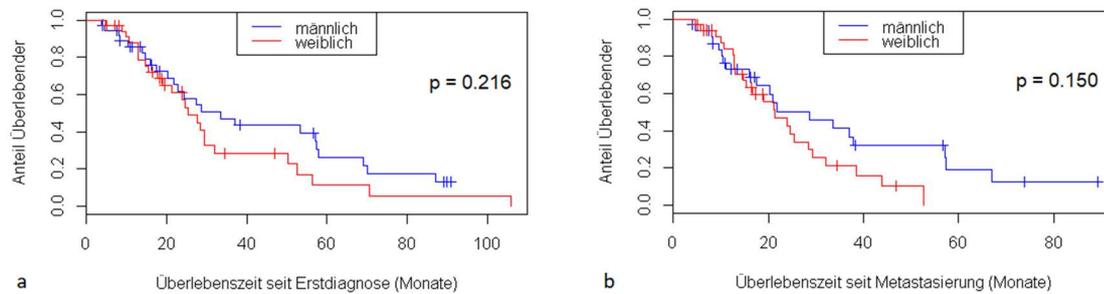


Abbildung 6 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Geschlecht

3.1.2 Pankreaskarzinom

3.1.2.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom umfasste 42 (44,2%) Frauen und 53 (55,8%) Männer mit einem medianen Alter von 62,5 (26,8-84,0) Jahren. Die Patientencharakteristika und relevanten Vorerkrankungen sind in den Tab. 22 und 23 zusammengefasst.

Tabelle 22: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95 (Alter in Jahre)	
Median (Range)	62,5 (26,8-84,0)
<60	37 (38,9%)
>60	58 (61,1%)
Fehlende Daten	0

Tabelle 23: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95					
Koronare Herzkrankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
3 (3,2%)	0	1 (1,1%)	2 (2,1%)	0	10 (10,5%)

3.1.2.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 4,4 (0-46) Monaten. 45 (47,4%) Patienten litten bereits bei der Erstdiagnose an einer metastasierten Erkrankung. 70 (73,7%) Patienten zeigten bei der Erstaufnahme eine Fernmetastasierung mit im Median 2 Metastasenlokalisationen (siehe Tab. 25). 25 (26,3%) Patienten hatten bei der Diagnose kein metastasiertes Tumorleiden, zeigten aber einen lokal weit fortgeschrittenen und damit primär inoperablen Befund (siehe Tab. 24 und 25). Bei 9 (9,5%) lag in der Vergangenheit ein weiteres Malignom vor: Mammakarzinom (n=3), Prostatakarzinom (n=1), Harnblasenkarzinom (n=1), cholangiozelluläres Karzinom (n=1), kolorektales Karzinom (n=1), Endometriumkarzinom (n=2) (siehe Tab.24).

Tabelle 24: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95					
Anzahl der Metastasenlokalisationen	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Bei Erstdiagnose metastasiert	Maligne Doppeldiagnose	Nicht metastasiert / lokal inoperabel
2 (1-3)	4,4 (0-46)	<1 (0-35)	45 (47,4%)	9 (9,5%)	25 (26,3%)

Tabelle 25: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95					
Metastasenlokalisationen	Leber	Lunge	Peritoneum	Ossär	Milz
Anzahl der Patienten	59 (62,1%)	15 (15,8%)	9 (9,5%)	2 (2,1%)	1 (1,1%)

3.1.2.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die Patienten hatten im Median ein Chemotherapieregime vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 2. 5 (5,3%) Patienten mit einem Pankreaskarzinom hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert (,Therapieverweigerer‘) (siehe Tab. 26). Bei 4 (4,2%) Patienten trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a auf (siehe Tab. 27). Eine detaillierte Auflistung der verschiedenen Charakteristika bieten Tabelle 26 und 27. 57 Patienten (60%) erhielten bereits die Erstlinientherapie in der Fachklinik.

Ein wesentlicher prognostischer Faktor für die Überlebenschancen ist eine

Chemotherapie aus einer Mischung mit Oxaliplatin, Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluoruracil (Folfirinox) [54]. Patienten, die dieses Chemotherapieregime erhalten, müssen aufgrund der Toxizität dieses Regimes, besondere gesundheitliche Ansprüche erfüllen [54]. Lediglich 6 (6,3%) Patienten des Gesamtkollektivs erhielten vor der Aufnahme in die Klinik das Folfirinox-Regime.

Tabelle 26: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95			
Anzahl der Chemotherapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Chemotherapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Initiale Therapieverweigerer
1 (0-3)	1 (0-4)	2 (1-16)	5 (5,3%)

Tabelle 27: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom

Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom n=95					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie (GHT)	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patienten	Nicht erfasst	4 (4,2%)	0	0	0

3.1.2.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patienten im Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom betrug 15,3 (1,0-91,1) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 12 (1,0-91,1) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tab. 21 dargestellt. Die Abbildung 7 a-d stellt das Überleben der Patienten mit einem palliativ-integrativ behandelten Pankreaskarzinom als Kaplan-Meier Kurven dar.

Tabelle 28: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinom	Anzahl der Patienten	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis Tod	n=95	15,3 (1,0-91,1)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=66	12,0 (1,0-91,1)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=88	13,5 (1,0-89,1)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=46	10,1 (0,3-31,3)

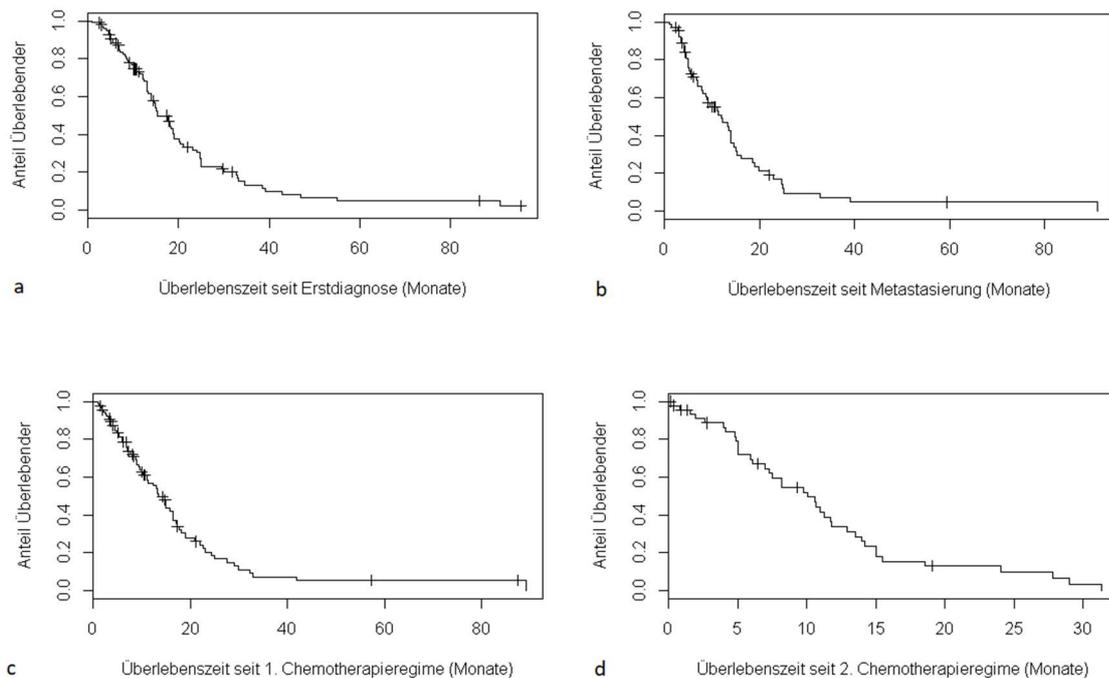


Abbildung 7 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

3.1.2.5 Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom

Die Überlebenszeitanalysen der Untergruppen erfolgte nach:

- Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik (Abb. 8 a-b)
- Geschlecht (Abb. 9 a-b) und
- lokal fortgeschrittenem und damit primär inoperablem Befund (Abb. 10)

Zwischen Patienten mit <3 und ≥ 3 stationären Aufenthalten in der Fachklinik für integrative Onkologie ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) 0,3; p = 0,566$) als auch ab der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) 0,6; p = 0,427$) (siehe Abb. 8 a-b).

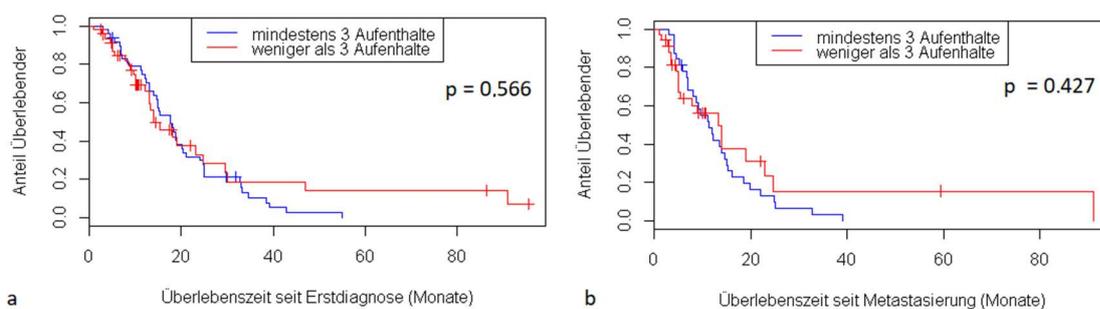


Abbildung 8 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom nach Aufenthalten

Wird die Überlebenszeit nach Geschlecht stratifiziert, ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse ab der Erstdiagnose (χ^2 (df = 1) = 0,1; $p = 0,800$) sowie ab Metastasierung (χ^2 (df = 1) = 0,1; $p = 0,700$) (siehe Abb. 9 a-b).

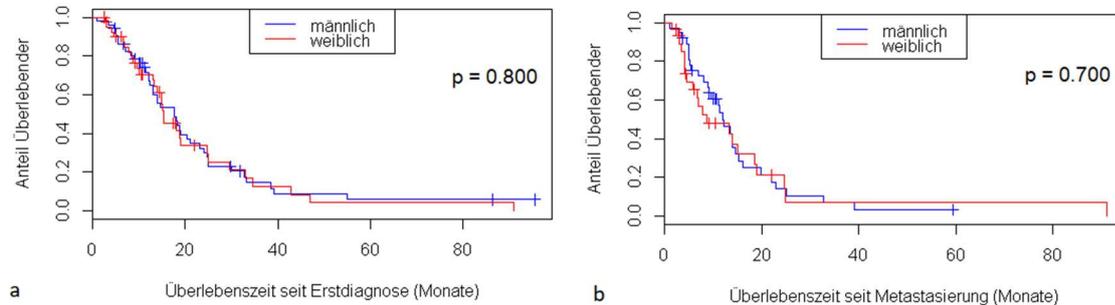


Abbildung 9 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom nach Geschlecht
 25 (26,3%) Patienten des Kollektivs ‚Pankreaskarzinom‘ befanden sich aufgrund der lokalen Inoperabilität in einer palliativen Situation. Zwischen Patienten mit einer lokal inoperablen / nicht metastasierten (mediane Überlebenszeit 19,1 Monate) versus metastasierten Erkrankung (mediane Überlebenszeit 14,7 Monate) ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Erstdiagnose. Es kann lediglich eine Tendenz für eine längere Überlebenszeit in der Gruppe der Patienten mit einer lokal inoperablen / nicht metastasierten Erkrankung gesehen werden (χ^2 (df = 1) = 2,7; $p = 0,098$) (siehe Abb. 10).

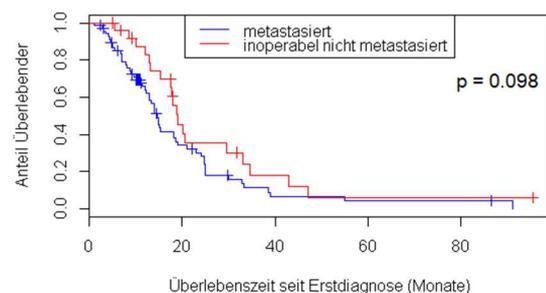


Abbildung 10: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom nach Operabilität

3.1.3 Mammakarzinom

3.1.3.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom umfasste 307 Patientinnen mit einem medianen Alter von 52,8 (27,8-82,0) Jahren. Die Patientencharakteristika und relevanten Vorerkrankungen sind in den Tabellen 29 und 30 zusammengefasst.

Tabelle 29: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307 (Alter in Jahren)	
Median (Range)	52,8 (27,8-82,0)
<60	215 (70%)
>60	89 (30%)
Fehlende Daten	3 (0,98%)

Tabelle 30: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307					
Koronare Herzkrankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0	0	0

3.1.3.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 48,3 (1,0-277,7) Monaten. Im Median hatten die Patientinnen bei Erstaufnahme in die Fachklinik 2 Fernmetastasenlokalisationen (siehe Tab. 32). Bei 11 (3,6%) Patientinnen lag in der Vergangenheit ein weiteres Malignom vor: Schilddrüsenkarzinom (n=2), Morbus Hodgkin (n=2), NSCLC (n=1), oropharyngeales Karzinom (n=1), Ovarialkarzinom (n=2), Endometriumkarzinom (n=2) und kolorektales Karzinom (n=1). Bei 21 (6,8%) Patientinnen lag ein beidseitiges Mammakarzinom vor. Dieses wurde simultan oder in der Vergangenheit an der kontralateralen Seite diagnostiziert (siehe Tab.31).

Tabelle 31: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307				
Anzahl der Metastasenlokalisationen	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Beidseitiges Mammakarzinom	Maligne Doppeldiagnose
2 (1-5)	48,3 (1,0-277,7)	31 (<1-260)	21 (6,8%)	11 (3,6%)

Tabelle 32: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307											
Metastasenlokalisationen	Ossär	Leber	Pulmonal	Pleural	Zerebral	Cutan	Peritoneum	Pericardial	Ovarial	Uveal	Adrenal
Anzahl der Patientinnen	207 (67,4%)	144 (46,9%)	122 (39,7%)	60 (19,5%)	33 (10,7%)	15 (4,9%)	11 (3,6%)	7 (2,3%)	5 (1,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)

3.1.3.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die Patientinnen hatten im Median ein Chemotherapieregime vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 3. 43 (14%) Patientinnen mit einem Mammakarzinom hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert („Therapieverweigerer“) (siehe Tab. 33). Bei 18 (5,9%) Patientinnen trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a und bei 2 (0,7%) Patientinnen vom Grad 2b auf (siehe Tab. 34).

Des Weiteren wird der Hormonrezeptorstatus der Patientinnen aufgelistet. 207 (67,4%) Patientinnen waren Hormonrezeptor-positiv und erhielten dementsprechend zusätzlich eine antihormonelle Therapie. 65 (21,2%) Patientinnen waren weder Hormonrezeptor-positiv noch Her2-neu-positiv (Triple-negativ). Eine detaillierte Auflistung der verschiedenen Charakteristika bieten die Tabellen 33 und 34.

Tabelle 33: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307					
Anzahl der Chemotherapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Chemotherapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Hormonrezeptor-positiv	Triple-negativer Hormonstatus	Initiale Therapieverweigerinnen
1 (0-7)	1 (0-8)	3 (1-49)	207 (67,4%)	65 (21,2%)	43 (14%)

Tabelle 34: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom n=307					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie (GHT)	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patientinnen	Nicht erfasst	18 (5,9%)	2 (0,7%)	0	0

3.1.3.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patientinnen im Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom betrug 91,0 (8,2-285,1) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 40,2 (1,6-215,1) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tabelle 35 dargestellt. Die Abbildung 11 a-d stellt das Überleben der Patientinnen mit einem palliativ-integrativ behandelten Mammakarzinom als Kaplan-Meier Kurven dar.

Tabelle 35: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Metastasiertes Mammakarzinom	Anzahl der Patientinnen	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis Tod	n=307	91,0 (8,2-285,1)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=296	40,2 (1,6-215,1)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=292	37,2 (1,6-209,0)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=225	24,1 (0,1-146,6)

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patientinnen im Patientenkollektiv ‚Mammakarzinom‘ in der Untergruppe mit einem Triple-negativen Hormon- und Rezeptorstatus betrug 48,4 (9,9-175,2) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 20,8 (3,9-86,7) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tabelle 36 dargestellt. Die Abbildung 12 a-d stellt das Überleben der Patientinnen mit einem palliativ-integrativ behandelten Mammakarzinom mit einem Triple-negativen Hormon- und Rezeptorstatus als Kaplan-Meier Kurven dar.

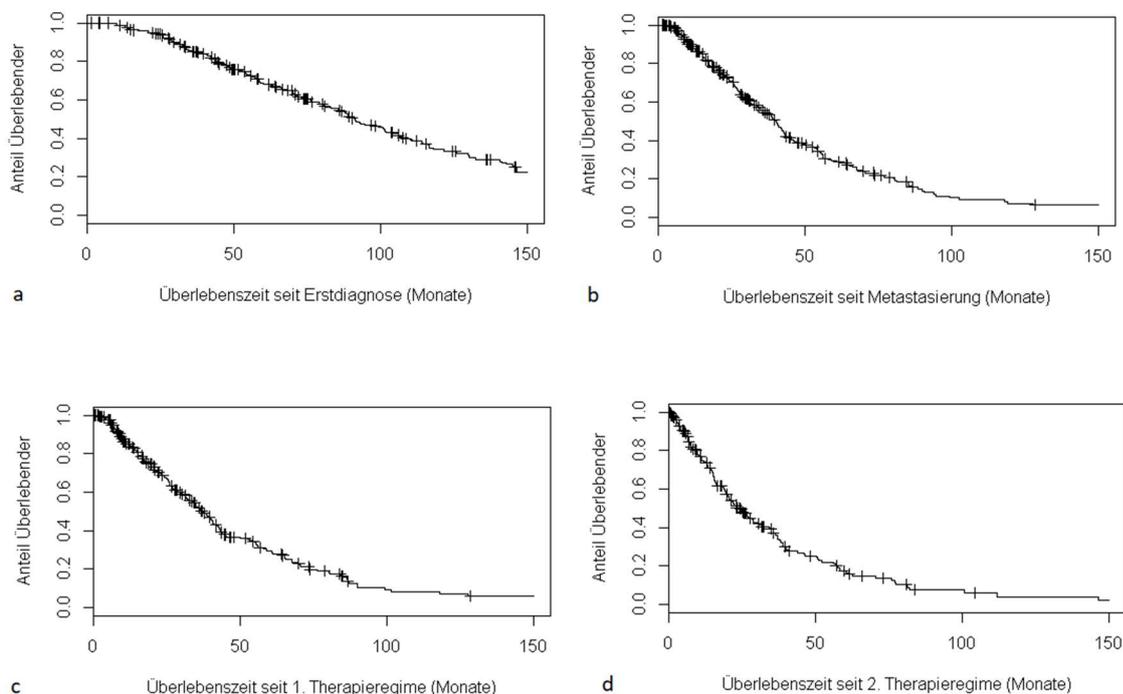


Abbildung 11 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Tabelle 36 : Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom, Untergruppe Her2neu-negativ und Hormonrezeptor-negativ (Triple-negativ)

Metastasiertes Mammakarzinom	Anzahl der Patientinnen	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben Diagnose bis Tod	n=65	48,4 (9,9-175,2)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=57	20,8 (3,9-86,7)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=59	17,1 (2,9-86,7)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=47	9,7 (0,6-37,1)

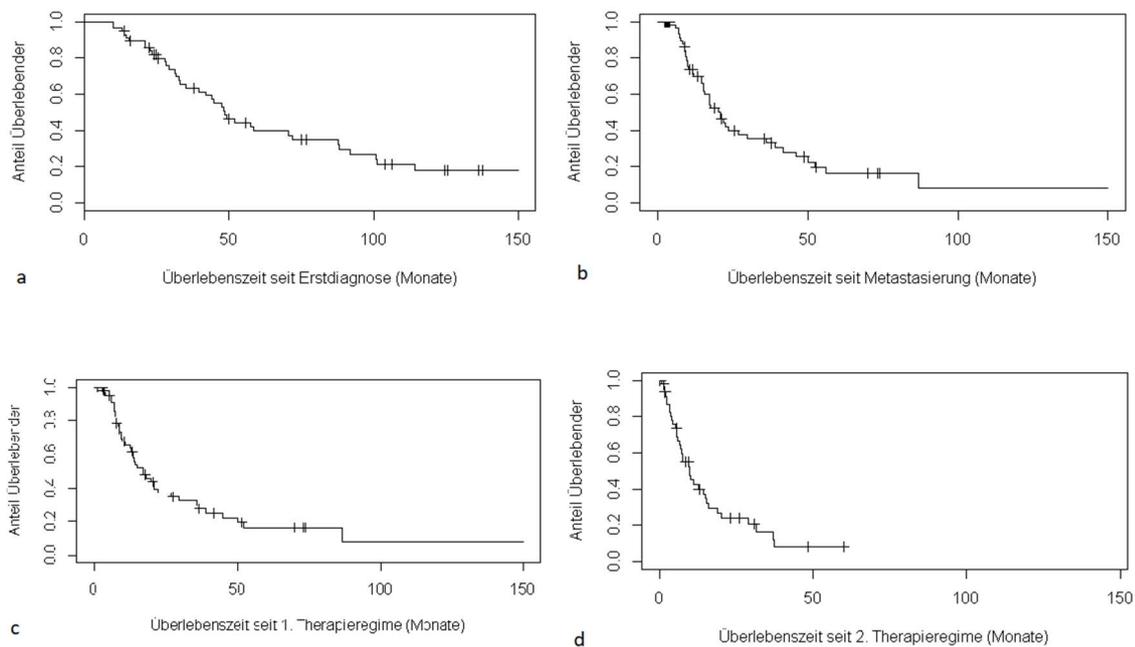


Abbildung 12 a-d : Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit Mammakarzinom, Triple-negative Untergruppe

3.1.3.5 Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom

Die Überlebenszeitanalysen der Untergruppen erfolgte nach:

- Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik (Abb. 13 a-b)
- Initiale Therapieverweigerung (Abb. 14 a-b)
- Hormonrezeptorstatus (Abb. 15 a-b)

Zwischen Patientinnen mit <3 und ≥ 3 stationären Aufenthalten in der Fachklinik für integrative Onkologie ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 0$; $p = 0,875$) als auch ab der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 0,7$; $p = 0,993$) (siehe Abb. 13 a-b).

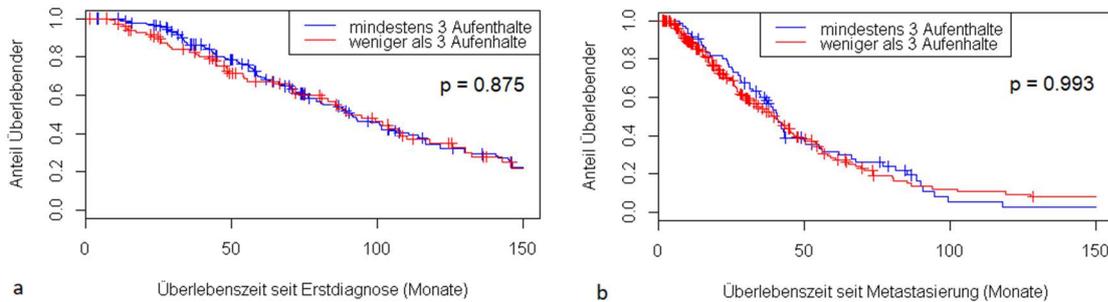


Abbildung 13 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach Aufenthalten

43 Patientinnen gehörten der Untergruppe der initialen Therapieverweigerinnen an. Diese Patientinnen wurden in der Fachklinik einer integrativen Therapie mit konventioneller Chemotherapie zugeführt. Dabei hatten die initialen Therapieverweigerinnen eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 7,4$; $p = 0,007$) als auch ab der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 5,5$; $p = 0,019$) im Vergleich zu Patientinnen, die direkt nach Diagnose einer Standardtherapie zugeführt wurden (siehe Abb. 14 a-b).

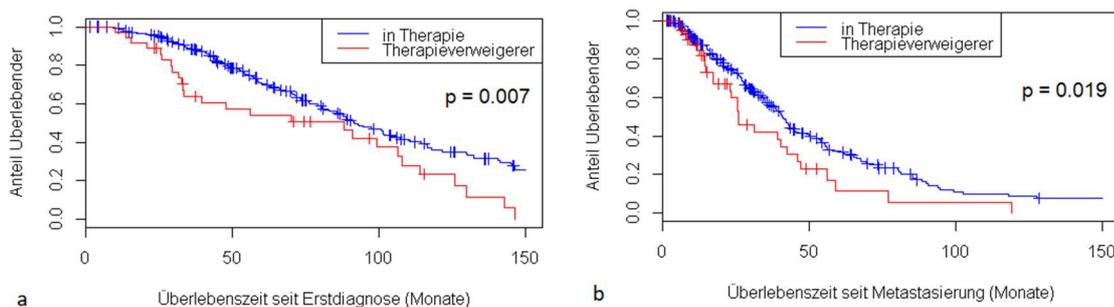


Abbildung 14 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach initialer Therapieverweigerung

Eine weitere Subgruppe des Patientenkollektivs stellten Patientinnen dar, die weder Hormonrezeptor-positiv noch Her2-neu-positiv waren (Triple-negativ). Durch den negativen Rezeptorstatus ergeben sich eingeschränkte Möglichkeiten hinsichtlich einer antihormonellen / zielgerichteten Therapie [157]. Wie in Abb. 15 a-b ersichtlich, ergab sich zwi-

schen Patientinnen mit Triple-negativen und positiven Hormonrezeptorstatus in der Fachklinik für integrative Onkologie eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit für Patientinnen mit einem Triple-negativen Status sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 21,1; p < 0,001$) als auch ab der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 13,3; p < 0,001$).

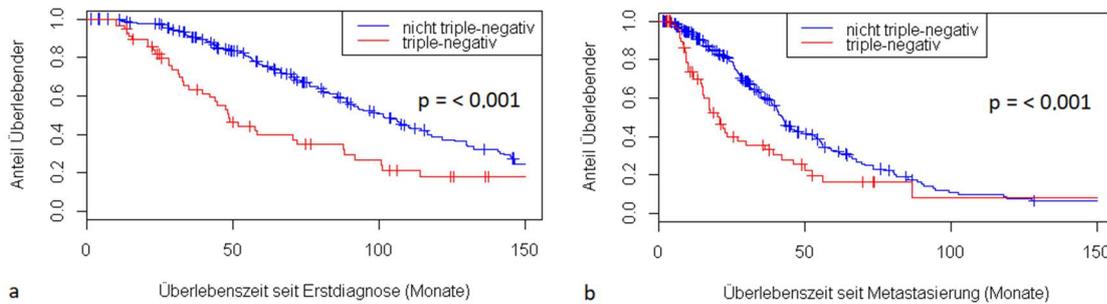


Abbildung 15 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach Rezeptorstatus

3.1.4 Prostatakarzinom

3.1.4.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom umfasste 97 Patienten mit einem medianen Alter von 68 (43,3-90,0) Jahren. Die Patientencharakteristika und relevanten Vorerkrankungen sind in den Tabellen 37 und 38 zusammengefasst.

Tabelle 37: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom n=97	
Alter in Jahren	
Median (Range)	68,0 (43,3-90,0)
<60	22 (22,7%)
>60	74 (76,3%)
Fehlende Daten	1 (1%)

Tabelle 38: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom n=97					
Koronare Herzkrankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
5 (5,2%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0

3.1.4.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Im Median hatten 81 Patienten bei Erstaufnahme in die Fachklinik 1 Fernmetastasenlokalisation (Tab. 39). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 40,6 (2,2-26,3) Monaten. 32 (33%) Patienten litten bereits bei der Erstdiagnose an einer metastasierten Neoplasie. Bei 7 (7,2%) Patienten lag in der Vergangenheit ein weiteres Malignom vor: Magenkarzinom (n=1), Lymphom (n=2), Urothelkarzinom (n=2), Mesotheliom (n=1) und ein neuroendokriner Tumor (n=1) (siehe Tab. 39).

Tabelle 39: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom n=97						
Anzahl der Metastasenlokalisationen	Metastasiert	Nicht metastasiert, aber kastrationsrefraktär	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Bei Erstdiagnose metastasiert	Maligne Doppeldiagnose
1 (1-3)	81 (83,5 %)	16 (16,5 %)	40,6 (2,2-263)	14 (<1-238)	32 (33%)	7 (7,2%)

Tabelle 40: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom n=97				
Metastasenlokalisationen	Ossär	Leber	Lunge	Zerebral
Anzahl der Patienten	78 (80,4%)	6 (6,2%)	4 (4,1%)	1 (1%)

3.1.4.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die meisten Patienten hatten keine onkologische Therapie vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 2. 2 (2,1%) Patienten mit einem Prostatakarzinom hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert (,Therapieverweigerer‘) (siehe Tab. 41). Bei 9 (9,3%) Patienten trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a auf (siehe Tab. 42). Eine detaillierte Auflistung der verschiedenen Charakteristika ist in den Tabellen 41 und 42 dargestellt.

Tabelle 41: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom n=97			
Anzahl der Therapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Therapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Initiale Therapieverweigerer
0 (0-3)	1 (0-4)	2 (1-24)	2 (2,1%)

Tabelle 42: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom					
n=97					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie (GHT)	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patienten	Nicht erfasst	9 (9,3%)	0	0	0

3.1.4.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patienten im Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom betrug 87,0 (13,0-264,9) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 40,2 (6,9-79,6) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tabelle 43 dargestellt. Die Abbildung 16 a-d stellt das Überleben der Patienten mit einem palliativ-integrativ behandelten Prostatakarzinom als Kaplan-Meier Kurven dar.

Eine Subgruppe des Patientenkollektivs ‚Prostatakarzinom‘ war das kastrationsrefraktäre Stadium (CRPC) der Erkrankung. Hormontherapien zeigten hier einen Verlust ihrer Wirkung. Diese Gruppe wird separat in Tabelle 43 aufgelistet. 77 Patienten befanden sich im Verlauf ihrer Erkrankung in einem kastrationsrefraktären Stadium, davon waren 16 (16,5%) Patienten ‚nur‘ kastrationsrefraktär aber nicht metastasiert. Die Überlebenszeit ab der Kastrationsrefraktärität betrug 37,6 (4,7-104,7) Monate. Die Überlebenszeiten beim Prostatakarzinom im Gesamtkollektiv werden detailliert in Tabelle 43 und Abbildungen 16 a-d sowie 17 dargestellt.

Tabelle 43: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Metastasiertes/kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom	Anzahl der Patienten	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis Tod	n=97	87,0 (13,0-264,9)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=79	40,2 (6,9-79,6)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=86	62,9 (4,0-224,8)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=67	27,8 (2,0-108,8)
Überleben seit Kastrationsrefraktärität	n=77	37,6 (4,7-104,7)

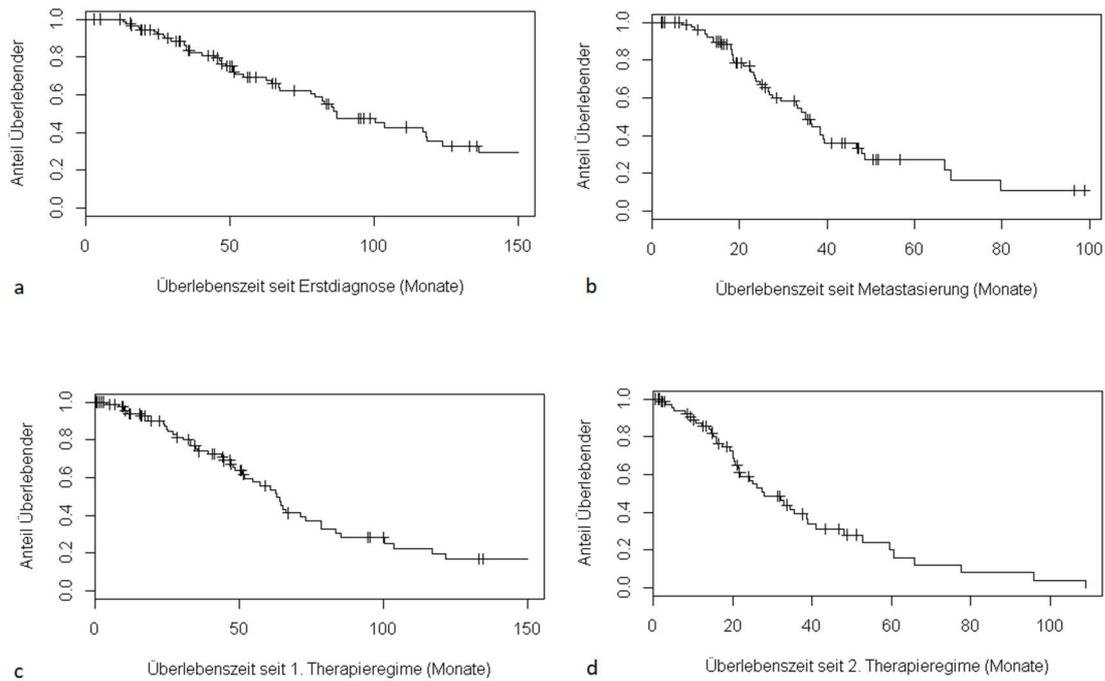


Abbildung 16 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

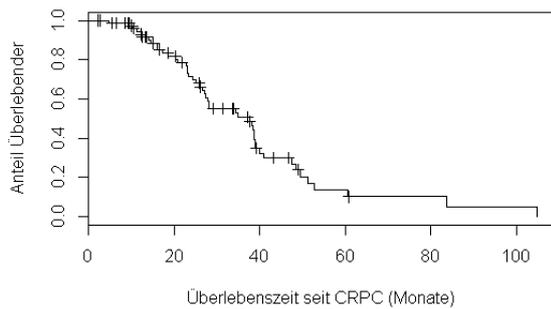


Abbildung 17: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom im kastrationsrefraktären Stadium

3.1.4.5 Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom

Zwischen Patienten mit <3 und ≥ 3 stationären Aufenthalten in der Fachklinik für integrative Onkologie ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 0,9$; $p = 0,340$) als auch seit Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 1,3$; $p = 0,247$) (siehe Abb. 18 a-b).

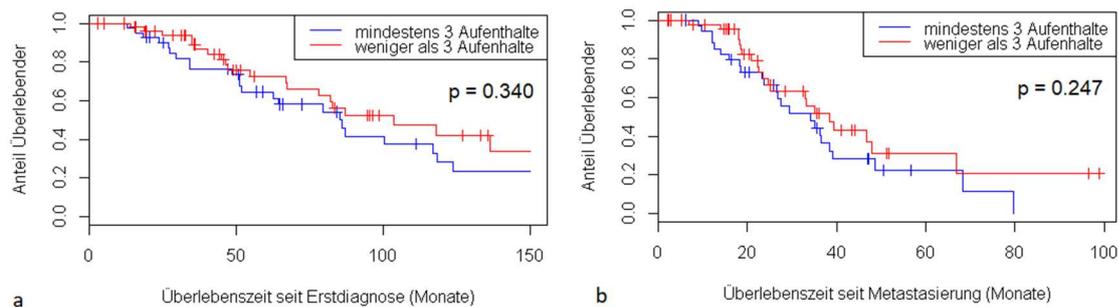


Abbildung 18 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom nach Aufenthalten

3.1.5 Kolorektales Karzinom

3.1.5.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom umfasste 77 (42,3%) Frauen und 104 (57,1%) Männer mit einem medianen Alter von 61,4 (24,6-88,5). Das Geschlecht ließ sich bei einem Patienten nicht ermitteln, daher wurde dieser aus der entsprechenden Statistik ausgeschlossen. Die Patientencharakteristika und relevanten Vorerkrankungen sind in den Tabellen 44 und 45 zusammengefasst.

Tabelle 44: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182 (Alter in Jahren)	
Median (Range)	61,4 (24,6-88,5)
<60	81 (44,5%)
>60	98 (53,9%)
Fehlende Daten	3 (0,6%)

Tabelle 45: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182					
Koronare Herz- krankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
5 (2,7%)	4 (2,2%)	1 (0,5%)	2 (1,1%)	0	0

3.1.5.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 17,4 (0,3-180,7) Monaten. Bereits 97 (53,3%) Patienten litten bei der Erstdiagnose an einem fernmetastasierten kolorektalen Karzinom. Im Median hatten die Patienten bei Erstaufnahme in die Fachklinik 2 Fernmetastasenlokalisationen (siehe Tab. 47). 9 (4,9%) Pati-

enten hatten in der Vergangenheit ein weiteres Malignom: Mammakarzinom (n=3), Prostatakarzinom (n=3), vorheriges kolorektales Karzinom (n=2) und Urothelkarzinom (n=1). 3 Patienten zeigten in der Vergangenheit 2 verschiedene onkologische Erkrankungen (siehe Tabelle 46). Folgende Erkrankungen lagen simultan vor: Mammakarzinom und Schilddrüsenkarzinom, akute myeloische Leukämie und Urothelkarzinom, chronische myeloische Leukämie und Prostatakarzinom.

Tabelle 46: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182					
Anzahl der Metastasenlokalisationen	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Bei Erstdiagnose metastasiert	Eine vorherige Neoplasie	Zwei vorherige Neoplasien
2 (1-4)	17,4 (0,3-180,7)	<1 (0-122)	97 (53,3%)	9 (4,9%)	3 (1,6%)

Tabelle 47: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182									
Metastasenlokalisationen	Hepatisch	Pulmonal	Peritoneum	Ossär	Pleural	Ovarial	Zerebral	Adrenal	Milz
Anzahl der Patienten	137 (75,3%)	70 (38,5%)	48 (26,4%)	22 (12,1%)	7(3,8%)	7(3,8%)	4 (2,2%)	2(1,1%)	1 (0,5%)

3.1.5.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die Patienten hatten im Median ein Chemotherapieregime vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 3. 15 (8,2%) Patienten mit kolorektalen Karzinom hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert („Therapieverweigerer“) (siehe Tab. 48). Bei 13 (7,1%) Patienten trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a auf (siehe Tab. 49).

Tabelle 48: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182			
Anzahl der Chemotherapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Chemotherapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Initiale Therapieverweigerer
1 (0-2)	1 (0-5)	3 (1-20)	15 (8,2%)

Tabelle 49: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom

Metastasiertes kolorektales Karzinom n=182					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie (GHT)	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patienten	Nicht erfasst	13 (7,1%)	0	0	0

3.1.5.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patienten im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom betrug 36,8 (4,2-198,3) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 27,9 (4,2-198,3) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tabelle 50 dargestellt. Die Abbildung 19 a-d stellt das Überleben der Patienten mit einem palliativ-integrativ behandelten kolorektalem Karzinom als Kaplan-Meier Kurven dar.

Tabelle 50: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Kolorektales Karzinom	Anzahl der Patienten	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis zum Tod	n=182	36,8 (4,2-198,3)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=167	27,9 (4,2-198,3)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie	n=159	24,7 (2,1-198,3)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=120	14,7 (1,5-66,0)

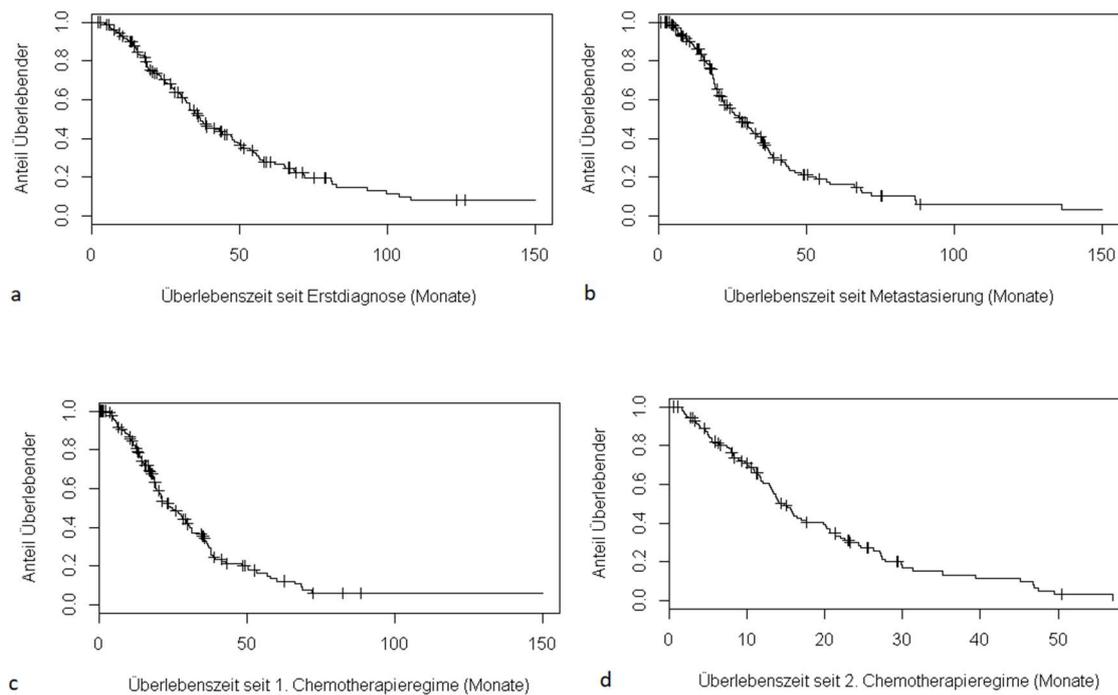


Abbildung 19 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

3.1.5.5 Untergruppenvergleiche des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom

Die Überlebenszeitanalysen der Untergruppen erfolgte nach:

- Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik (Abb. 20 a-b)
- Geschlecht (Abb. 21 a-b)
- Initiale Therapieverweigerung (Abb. 22 a-b)

Zwischen Patienten mit <3 und ≥ 3 stationären Aufenthalten in der Fachklinik für integrative Onkologie ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(\text{df} = 1) = 0,6; p = 0,438$) als auch seit der Metastasierung ($\chi^2(\text{df} = 1) = 0; p = 0,937$) (Abb. 20 a-b).

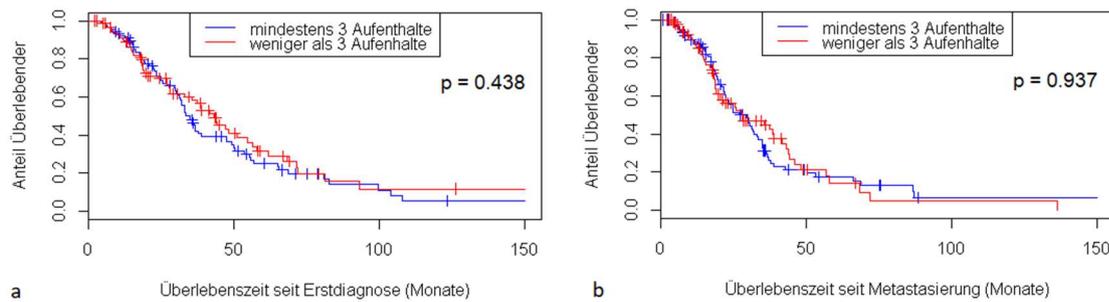


Abbildung 20 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit kolorektale Karzinom nach Aufenthalten

Bei der Stratifizierung der Überlebenszeit nach Geschlecht ergab sich eine Tendenz für ein schlechteres Gesamtüberleben ab der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 2,7; p = 0,100$) beim weiblichen Geschlecht sowie eine Signifikanz für ein schlechteres Gesamtüberleben ab der Metastasierung bis zum Versterben der Patientinnen ($\chi^2(df = 1) = 4,4; p = 0,036$) (siehe Abb. 21).

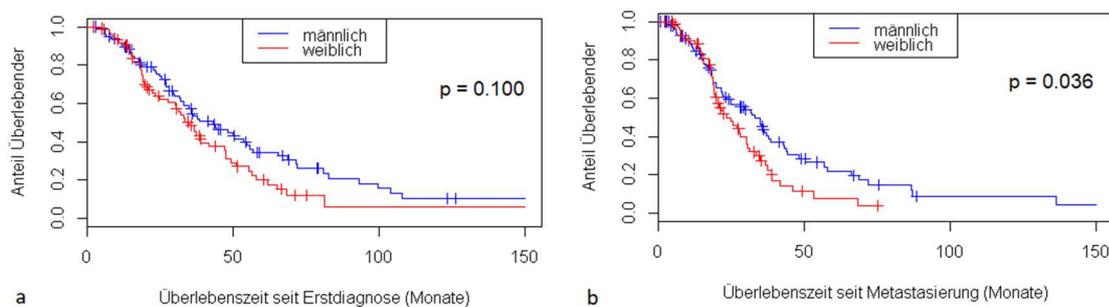


Abbildung 21 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom nach Geschlecht

15 (8,2%) Patienten gehörten der Untergruppe der initialen Therapieverweigerer an. Diese Patienten wurden in der Fachklinik einer integrativen Therapie mit konventioneller Chemotherapie zugeführt. Die hohe Anzahl der Patienten in dieser Subgruppe ermöglicht eine Gruppenanalyse (Abb. 22 a-b). Dabei hatten die initialen Therapieverweigerer eine signifikant niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit ab der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 3,7; p = 0,050$) im Vergleich zu Patienten, die direkt nach Diagnose einer Therapie zugeführt wurden (siehe Abb. 22 a-b).

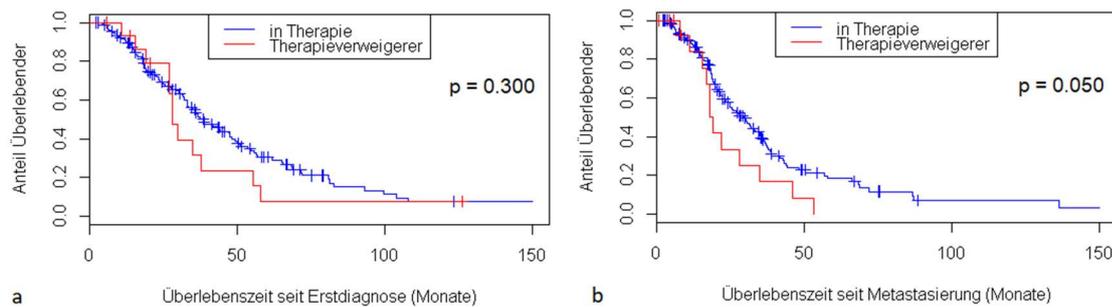


Abbildung 22 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit kolorektalem Karzinom nach initialer Therapieverweigerung

3.1.6 Ovarialkarzinom

3.1.6.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom umfasste 62 Patientinnen mit einem medianen Alter von 58,8 (27,0-78,0) Jahren. Die Patientencharakteristika und relevanten Vorerkrankungen sind in den Tabellen 51 und 52 zusammengefasst.

Tabelle 51: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/palliatives Ovarialkarzinom n=62 (Alter in Jahren)	
Median (Range)	58,8 (27,0-78,0)
<60	32 (51,6%)
>60	29 (46,8%)
Fehlende Daten	1 (1,6%)

Tabelle 52: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom n=62					
Koronare Herzkrankheit	Niereninsuffizienz	Herzinsuffizienz	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Apoplex	Diabetes
0	0	0	0	1 (1,6%)	1 (1,6%)

3.1.6.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Aufnahme in die Fachklinik lag bei 24,2 (0,5-290,5) Monaten. Eine Peritonealkarzinose lag bei 54 (87,1%) und eine Fernmetastasierung bei 25 (40,3%) Patientinnen vor. Bei 3 (4,8%) Patientinnen wurde in der Vergangenheit ein Mammakarzinom diagnostiziert (siehe Tab. 53 und 54).

Tabelle 53: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom n=62					
Anzahl der Metastasenlokalisationen (Median)	Fernmetastasen bei Aufnahme	Zeitraum seit Diagnose bis zur Aufnahme (Monate)	Zeitraum seit Diagnose bis Metastasierung (Monate)	Bei Erstdiagnose metastasiert	Maligne Doppeldiagnose
0 (0-3)	25 (40,3%)	24,2 (0,5-290,5)	18 (0-285)	4 (6,5%)	3 (4,8%)

Tabelle 54: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom n=62						
Metastasenlokalisationen	Peritoneum	Hepatisch	Pulmonal	Pleura	Milz	Ossär
Anzahl der Patienten	54 (87,1%)	16 (25,8%)	6 (9,7%)	5 (8,1%)	3 (4,8%)	1 (1,6%)

3.1.6.3 Therapiebezogene Charakteristika

Die Patientinnen hatten im Median zwei Chemotherapieregime vor der Vorstellung in der Fachklinik und ein Chemotherapieregime innerhalb der Fachklinik erhalten. Die mediane Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik betrug 3. 4 (6,5%) Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom hatten die initiale Therapie auswärtig verweigert („Therapieverweigerer“) (siehe Tab. 55). Bei 8 (12,9%) Patientinnen trat nach der Ganzkörperhyperthermie eine Hitzeschädigung vom Grad 2a auf (siehe Tab. 56). Eine detaillierte Auflistung der verschiedenen Charakteristika bieten die Tabellen 55 und 56.

Tabelle 55: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom n=62			
Anzahl der Chemotherapieregime vor Aufnahme (Median)	Anzahl der Chemotherapieregime in der Klinik (Median)	Anzahl der Aufenthalte in der Klinik (Median)	Initiale Therapieverweigerinnen
2 (0-5)	1 (0-5)	3 (1-32)	4 (6,5%)

Tabelle 56: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom n=62					
Unerwünschte Nebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie (GHT)	Verbrennung Grad 1	Verbrennung Grad 2a	Verbrennung Grad 2b	Verbrennung Grad 3	Verbrennung Grad 4
Anzahl der Patienten	Nicht erfasst	8 (12,9%)	0	0	0

3.1.6.4 Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit von der Erstdiagnose bis zum Versterben der Patientinnen

im Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom betrug 43 (14,7-106,1) Monate. Von der Diagnose einer metastasierten Erkrankung bis zum Tod waren es im Median 35,4 (6,3-62,7) Monate. Weitere relevante Parameter zum medianen Überleben sind in Tabelle 57 dargestellt. Die Abbildungen 23 a-d und 24 stellen das Überleben der Patientinnen mit einem palliativ-integrativ behandelten Ovarialkarzinom als Kaplan-Meier Kurven dar. Eine weitere Subgruppe des Patientenkollektivs bilden die zuvor diskutierten Patientinnen mit einer Platinumresistenz. Die mediane Überlebenszeit nach Entstehung einer Platinumresistenz betrug 17,9 (2,0-82,9) Monate.

Tabelle 57: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Metastasiertes/ palliatives Ovarialkarzinom	Anzahl der Patientinnen	Mediane Überlebenszeit (Monate)
Gesamtüberleben von Diagnose bis Tod	n=62	43 (14,7-106,1)
Überlebenszeit seit Metastasierung	n=24	35,4 (6,3-62,7)
Überlebenszeit seit Erstlinientherapie (nach Rezidiv)	n=59	30,1 (2,8-82,9)
Überlebenszeit seit Zweitlinientherapie	n=50	18,3 (1,0-72,8)
Überlebenszeit nach Platinresistenz	n=40	17,9 (2,0-82,9)

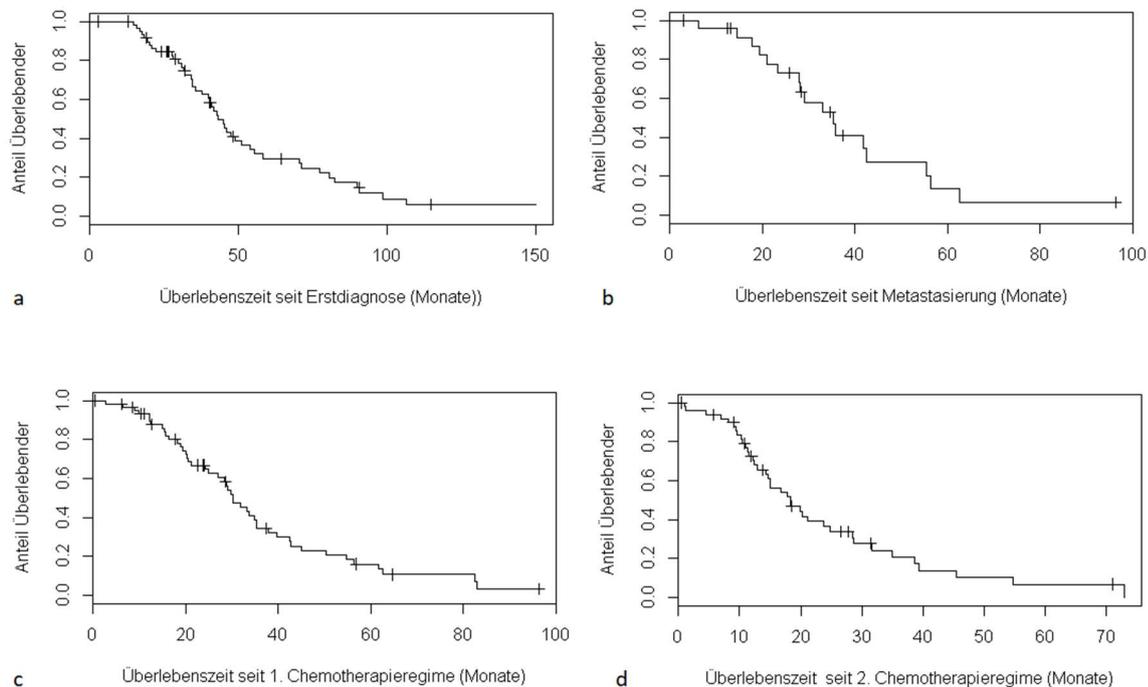


Abbildung 23 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

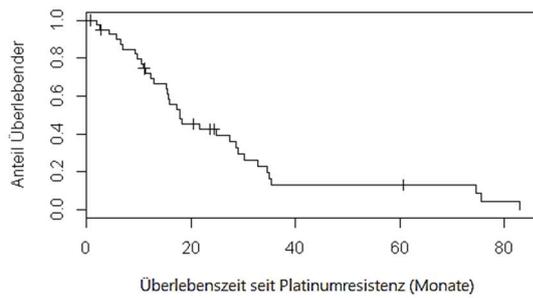


Abbildung 24: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom mit Platinumresistenz

3.1.6.5 Untergruppenvergleich des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom

Die Überlebenszeitanalysen der Untergruppen erfolgte nach:

- Der Anzahl der Aufenthalte in der Fachklinik (Abb. 25 a-b)

Zwischen Patientinnen mit weniger als 3 und mindestens 3 stationären Aufenthalten ergab sich kein signifikanter Unterschied sowohl in der Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose ($\chi^2(df = 1) = 1,2$; $p = 0,300$) als auch seit der Metastasierung ($\chi^2(df = 1) = 0,5$; $p = 0,500$) (Abb. 25 a-b).

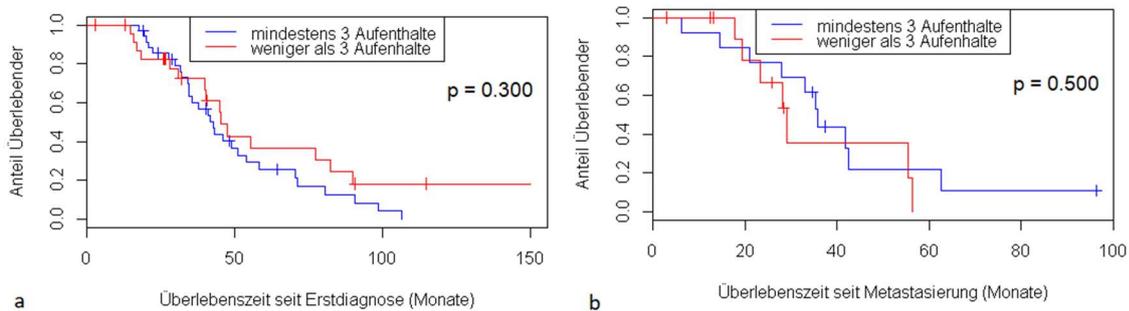


Abbildung 25 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom nach Aufenthalten

4 Diskussion

Die Rolle der additiv unterstützenden, komplementären Therapien zusätzlich zur leitliniengerechten, konventionellen onkologischen Therapie wurde in dieser Arbeit ausführlich besprochen. Klar hiervon abzugrenzen sind die sogenannten alternativen Therapien, deren Anwender eine ablehnende Haltung gegenüber der leitliniengerechten Standardtherapien zeigen und zusätzlich eine bessere Wirkung ihrer Therapien im Vergleich zur Standardtherapie propagieren oder sogar Heilsverprechen in der (palliativen) onkologischen Therapie postulieren [27,180]. Wie bereits dargelegt, ist das Ziel der komplementären Therapie die Nebenwirkungen der onkologischen Standardtherapien abzumildern und somit zu einem verbesserten zeitlichen Ablauf der Standardtherapie und einer Symptomkontrolle, die gerade in der Palliation wichtig ist, beizutragen [27,136,149,256].

Die leitliniengerechte onkologische Therapie sollte unter keinen Umständen durch sogenannte alternative Therapien ersetzt werden [136]. Die Gefahr, die von diesen Therapien und deren Versprechungen an onkologisch erkrankte Patienten ausgeht, gilt es in ausführlichen Gesprächen mit den Patienten darzulegen [136,180]. In der Studie von Johnson et al. konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von alternativen Therapien eine negative Auswirkung auf die Überlebenszeit der Patienten hat [153]. Patienten müssen davor bewahrt werden, zum Spielball von profit- und prestigeorientierten sogenannten ‚Heilern‘ zu werden [180].

Wie eingangs erwähnt, spielen nicht nur pflanzliche oder homöopathische Therapieansätze in der komplementären Onkologie eine Rolle; es kommen auch in der Schulmedizin bekannte und anerkannte Substanzen zum Einsatz, die zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Unterstützung der konventionellen Therapie dienen können [13,70,335].

4.1 Diskussion zu komplementären Therapien bei onkologischen Erkrankungen

Komplementäre Therapien in der Onkologie werden oft als unseriöse und unwissenschaftliche Therapiemethoden angesehen. Fehlende Studien und Überlebensdaten tragen zu dieser Situation bei [136]. Ein anderer Aspekt ist die missverstandene Nomenklatur dieses Bereichs. Komplementäre Therapien werden oftmals mit alternativen Therapien gleichgesetzt, letztere werden aber anstatt einer konventionellen onkologischen Therapie eingesetzt und vice versa oft als besser oder nebenwirkungsärmer propagiert [181]. Kom-

plementäre Therapien sind aber nicht mit alternativen Therapien zu verwechseln. In dieser Arbeit wurden Daten von Patienten erhoben, die zu der konventionellen, leitliniengerechten, onkologischen Therapie zusätzlich komplementäre Therapien in einem standardisierten Ablauf erhielten. Dieser Ansatz wird als integrative onkologische Therapie bezeichnet. Die Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Vorteile eine Kombination von konventioneller und komplementärer Therapie onkologischen Patienten in einer palliativen Situation bieten kann.

In der integrativen Medizin sehen die Patienten oftmals eine Option selbst aktiv zu werden und den durch die Erkrankung sowie schulmedizinischen Therapien bestehenden Kontrollverlust zu kompensieren. Es gibt wieder Möglichkeiten, selbst etwas für die Gesundheit zu unternehmen und der Krankheit etwas entgegenzusetzen. Alleine diese Tatsache kann sich auf das psychische Wohlbefinden der Patienten auswirken [180].

Andere Studien beschreiben eine Abmilderung der durch die konventionellen Therapien verursachten Nebenwirkungen [19,35,36,140,150,163,227,310,338]. Allerdings zeigen nur wenige Studien einen Vorteil in der Überlebenszeit, Letalität oder im progressionsfreien Überleben [11,16,132,133,135,144,146,184,190,211,236,239,312,320]. So gibt es Überlebensvorteile nach Radiotherapie und kombinierter Hyperthermie beim fortgeschrittenen Cervixkarzinom [196] und durch eine Misteltherapie bei einzelnen Tumorentitäten, wie dem Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom, Uteruskarzinom, Gliom, kolorektalen Karzinom und Osteosarkom [47,112,184,312]. Auch bei der Therapie mit Thymspeptiden wurde ein Trend für eine verlängerte Zeitspanne des krankheitsfreien Überlebens gesehen [338]. Einen ausführlichen Überblick über die Vorteile zu Überlebenszeit, progressionsfreiem Überleben und Letalität bieten die Tabellen zu den jeweiligen komplementären Therapiemethoden (Tab. 3; 7; 9; 10; 12; 13; 60) in der Einleitung bzw. im Anhang dieser Arbeit. Es handelt sich meist um kleinere prospektiv randomisierte kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und epidemiologische Studien. Da es sehr wenige Studien zu Überlebenszeiten bei integrativen Therapiemodellen gibt, beschränkt sich der primäre Endpunkt dieser Arbeit auf die Erhebung von Überlebenszeiten. Dieses Vorgehen wurde bewusst gewählt um auf der Basis von Überlebensdaten, die eine hohe Aussagekraft zur Therapieeffektivität besitzen, die Grundlage für weiterführende Forschungsarbeiten zu schaffen.

Neben der pharmakologischen komplementären Therapie sind es auch die positiven Effekte des Lebenswandels, wie vermehrte sportliche Aktivität oder Ernährungsumstellung, die zu einem Erfolg der konventionellen Therapie beitragen und die Letalität senken können [50,132,133,144,209,211,210,320]. Damit können sie als ein wichtiger - wenn nicht als wichtigster - Pfeiler der komplementären Medizin angesehen werden. So konnte beispielsweise für Patientinnen mit einem Mammakarzinom in einigen Beobachtungsstudien eine Senkung der Letalität durch körperliche Aktivität gezeigt werden [16,132,133,144]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde ein Effekt durch die Ernährungsgewohnheiten auf die Letalität und Progression bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beobachtet [210]. Eine definierte ‚westliche‘ Ernährung ist möglicherweise mit einer erhöhten Rezidiv und Letalitätsrate assoziiert [210]. Ein erhöhter Sojaanteil in der Ernährung nach Diagnosestellung zeigte bei Mammakarzinompatientinnen eine geringere Rezidivrate und in einer Metaanalyse auch ein verbessertes Gesamtüberleben [50,181,236]. Eine systematische Übersichtsarbeit zum Konsum von grünem Tee (>3 Tassen pro Tag) bei Patientinnen mit Mammakarzinom zeigte eine inverse Korrelation mit Tumorrezidiven der Patientinnen [239]. Gerade auf diesen positiven Effekten für den Lebenswandel fußt das komplementäre Therapiekonzept der Fachklinik für integrative Onkologie, welches in Tabelle 2 in der Einleitung bereits vorgestellt wurde. Daneben sind die positiven Effekte der komplementären Pharmakotherapie sowie der Hyperthermie von Bedeutung. Die supportiven Effekte, wie bsp. die Abmilderung der chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen durch integrative Konzepte, wurden ausführlich in den einzelnen Kapiteln besprochen. Eine komplementäre Therapie zeigte in einigen Studien einen protektiven Effekt und somit eine Linderung der chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen [12,226,291]. Es handelt sich dabei um Infektionsraten nach Chemotherapie [338], Hämatotoxizität [280] oder chemotherapie-induzierte Neuropathie [45]. Weitere Linderungen der chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen konnte für eine Supplementation von L-Carnitin beim hepatozellulären Karzinom und bei der antrazyklininduzierten Kardiomyopathie gezeigt werden [8,121]. Neben dem direkten Effekt bleibt zu diskutieren, ob durch die Abmilderung des Nebenwirkungsprofils ein verbesserter Ablauf der Chemotherapiezyklen mit höheren Dosen ermöglicht wird und somit eine effektivere Therapiewirkung erzielt werden kann [25,70,256].

Die Studien in der aktuellen Literatur beschreiben dabei jedoch lediglich Therapievorteile

zu jeweils einer einzelnen komplementären Therapiemodalität. Es werden keine Patientenkollektive abgebildet, die mehrere komplementäre Therapien erhalten haben, im Sinne des integrativen Therapiekonzepts, wie in dieser Arbeit. Studien zu integrativen Therapiekonzepten sind neu. Es werden weitere prospektiv randomisierte kontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl benötigt, um eine definitive Aussage zum Nutzen der komplementären Therapiemodalitäten oder ganzer Therapiekonzepte in der onkologischen Behandlung zu treffen. Die Daten dieser Arbeit mögen in diesem Sinne eine Richtung für weitere Studien vorgeben.

Ein weiterer Punkt, den es hervorzuheben gilt, ist die differenzierte Anwendung der komplementären Therapien in der Klinik, die mögliche Interaktionen und Abmilderungen chemotherapeutischer Substanzen miteinbezieht. Es werden z.B. keine hochdosierten Vitamine und Antioxidantien an Tagen von Chemotherapie und Bestrahlung angewandt, da der Verdacht besteht, dass eine Applikation von Antioxidantien kurz vor der Gabe einer Chemotherapie oder Bestrahlung die antikanzerogene Wirkung dieser standardonkologischen Therapie abmildern könnte [122].

Eine Besonderheit in der Fachklinik ist die Verabreichung der Chemotherapie (5-FU) in der sogenannten chronomodulierten Verabreichungsform. Hierbei wird eine Chemotherapie über Nacht verabreicht, was der Hypothese folgt, dass maligne Zellen durch die zirkadiane Rhythmik dann anfälliger für die Wirkung der Chemotherapie werden [186,187]. In einer Metanalyse von Liao et al. zur Wirkung der chronomodulierten Therapieform zeigte sich bei der Therapie des fortgeschrittenen und / oder metastasierten kolorektalen Karzinoms eine signifikant längere Überlebenszeit gegenüber der herkömmlichen Verabreichungsform [186,187].

Bei der Betrachtung der Untergruppenvergleiche, bezogen auf die Anzahl der Aufenthalte in der Klinik lässt sich erkennen, dass in allen 6 Kollektiven die Anzahl der Aufenthalte keine Rolle bei der Überlebenszeit spielt. Es wird kein negativer oder positiver Einfluss auf die Überlebenszeit bei mehr oder weniger als 3 stationären Aufenthalten in der Klinik gesehen. Erklärungen ergeben sich aus dem detaillierten ambulanten Behandlungsplan, der von den Patienten fortgeführt wird. Mistel- und Thymuspräparate werden von den Patienten selbst gespritzt und Selen- sowie Enzymsupplementationen weiter eingenommen. Oftmals wird diskutiert, ob Patienten, die zusätzlich komplementäre Therapien nutzen eine schlechtere Prognose haben [153]. Diese Bedenken ergeben sich unter anderem

aus den dargestellten fraglichen Wirkabschwächungen der Chemo- und Radiotherapie durch Antioxidantien (siehe Kapitel 1.1.3.5. und 1.1.3.6). Einen Nachteil in der Überlebenszeit durch mehrfache Aufenthalte in der Fachklinik und damit vermehrter Nutzung von komplementären Therapien ergibt sich aus den vorliegenden Daten nicht.

Zur Auswertung der Nebenwirkungsrate der komplementären Therapien wurden kutane Affektionen durch die lokale- sowie Ganzkörperhyperthermie erfasst. Hier wurden lediglich reversible und zu einem sehr geringen Prozentsatz Hitzeschädigungen mit Narbenbildung (n=2) beobachtet. In Studien wurden bereits die Vorteile der Hyperthermie hervorgehoben [146,196], zusätzlich kann in der vorliegenden Studie ein sehr geringes Nebenwirkungspotential, bezogen auf Hautaffektionen, beobachtet werden. Andere Nebenwirkungen wurden nicht dokumentiert.

In diese retrospektive Überlebenszeitanalyse wurden unter anderem Patienten eingeschlossen, deren vorheriger Therapieablauf und Krankheitsmerkmale auf eine schlechtere Prognose hindeuten könnten. Unter den Patientenkollektiven der jeweiligen Diagnosen befanden sich immer auch einzelne Patienten, die zuvor eine oder mehrere leitliniengerechte Therapien abgelehnt hatten (insgesamt n=72). Hier besteht die Möglichkeit, dass diese Patienten die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs beeinflussten. Gleiches gilt für Patienten mit einer onkologischen Doppeldiagnose (insgesamt n=46). Ob sich dies negativ auf die aktuelle Therapie und damit auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkte, bleibt schließlich ungeklärt.

Einige wesentliche Limitationen der Studie sollen an der Stelle benannt werden: Zum einen wurden die Patienten und deren Daten über einen langen Beobachtungszeitraum (2002-2016) hinweg erfasst. Das bedeutet einen Einschluss verschiedener Therapiestandards und -verbesserungen (bspw. Antikörpertherapien), was sicherlich auch eine Verbesserung der Überlebenszeiten im Laufe der Zeit bedeutet. Eine Stratifizierung der Patienten nach Diagnosedatum oder Jahr erfolgte nicht. Ein weiteren Aspekt stellt die insgesamt große Heterogenität bezüglich der Herkunft in den Patientenkollektiven dar. Es handelte sich teilweise um ein internationales Patientenkollektiv, dessen Aufenthaltsgrund in Deutschland rein therapeutische Gründe hatte; nur 36,2% aller Patienten stammten aus Deutschland (siehe Tab. 64 im Anhang). Da die meisten Patienten in ihren Herkunftsländern vorbehandelt wurden, bleibt zu diskutieren, ob und wie zum einen die in-

ternationalen Unterschiede in den Therapieleitlinien aussehen, zum anderen wie sich Veränderungen in den onkologischen Therapiemodalitäten im Verlauf der Zeitspanne von 2002 bis 2016 auf die Überlebenszeit der Patienten auswirkten. Des Weiteren waren als sekundäre Endpunkte zunächst die ‚*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)*‘ für die Ermittlung des Therapieansprechens angedacht. Die RECIST-Kriterien beschreiben eine strukturierte radiologische Herangehensweise, um objektiv das Ansprechen eines Tumorleidens auf eine spezifische Therapie aufgrund von radiologischem Bildmaterial zu bewerten. Hieraus lässt sich die komplette Remission, die partielle Remission oder ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie ermitteln [285]. Für diese Auswertung ist jedoch radiologisches Bildmaterial erforderlich, welches sich jedoch nicht retrospektiv aus dem bestehenden Aktenarchiv der Fachklinik evaluieren ließ. Ebenso war eine Ermittlung des progressionsfreien Überlebens aufgrund der bestehenden Datenlage nicht in allen Fällen möglich, da manche Patienten nur ein Chemotherapieregime in der Klinik erhielten. Der Kontakt nach dem Klinikaufenthalt und der Austausch von Arztbriefen lieferte nicht genügend Daten, um das progressionsfreie Überleben sicher ermitteln zu können. Gewiss hätten zusätzliche Endpunkte bezüglich der RECIST-Kriterien und des progressionsfreien Überlebens der Patienten zu einer verbesserten Aussagekraft der Studie beigetragen, sodass diese Punkte in prospektivem Ansatz evaluiert werden sollten. Die Erhebung der sogenannten ‚harten Daten‘ durch Überlebenszeiten in dieser Arbeit kann jedoch für etwaige prospektive Studien zur Abschätzung einer Fallzahl dienen.

Ein weiterer interessanter Punkt, der durch die Retrospektive unmöglich sauber bearbeitet werden kann, sind Vorteile in der Lebensqualität der Patienten durch den komplementären Therapiealgorithmus. Diese wurden in einzelnen Studien bereits für isolierte komplementäre Therapiemodalitäten, die zusätzlich zur rein konventionellen Therapie eingesetzt wurden, herausgearbeitet [101,135,155,337]. Durch die retrospektive Datenauswertung kann in der vorliegenden Studie keine Aussage zur Abmilderung von subjektiv empfundenen Nebenwirkungen der onkologischen Standardtherapie und der damit verbundenen Lebensqualität getroffen werden. Der Einfluss auf die Lebensqualität in der palliativen Therapie bei onkologisch erkrankten Patienten stellt einen wesentlichen Grund dar warum sich Patienten für eine komplementäre Therapie entscheiden [137].

Des Weiteren gilt es bei den vorgestellten Daten in dieser Arbeit eine differenzierte Be-

trachtung vorzunehmen, folgende Aspekte sollten dabei beachtet werden: Bei der Fachklinik Dr. Herzog handelt es sich um eine Privatklinik. Patienten, welche die Behandlung in Anspruch nehmen sind entweder deutsche Privatpatienten oder deutsche Selbstzahler. Die ausländischen Patienten sind in der Regel Selbstzahler. Möglicherweise liegt hier eine Selektion durch einen günstigeren sozialen Hintergrund oder besonders motivierte Patienten vor. Eine Ungleichverteilung von Erkrankungsrisiken zwischen Personen mit niedrigem und hohem sozioökonomischen Status wurde bereits in Studien gezeigt [174]. Außerdem bestehen weitreichende Kooperationen mit ausgewählten spezialisierten interventionellen und operativen medizinischen Zentren in der Umgebung der Fachklinik, so dass Patienten chirurgischen Interventionen am Universitätsklinikum Gießen unterzogen werden. Die Anzahl der Patienten, die jährlich im Universitätsklinikum Gießen chirurgisch versorgt werden, und die daraus resultierende Expertise sowie die operative Qualität in diesem Bereich tragen in hohem Maße zur onkologischen Therapiequalität bei. Strahlentherapeutische Interventionen werden am Universitätsklinikum Gießen oder am Gamma-Knife Zentrum in Frankfurt am Main durchgeführt. Ist eine radiologische Intervention (z.B. Chemoembolisation) ein erfolgversprechendes Behandlungskonzept für einen Patienten, wird diese Therapieform am Universitätsklinikum Frankfurt am Main durchgeführt. Diese Beispiele illustrieren die ausgedehnte Zusammenarbeit mit spezialisierten interventionellen Zentren. Die Fachklinik ist hierbei beratend tätig und bezieht sich nicht nur auf die Möglichkeiten der eigenen Therapieformen, sondern arbeitet in Absprache mit den Patienten einen individualisierten Therapieplan aus. Es ist zu vermuten, dass die weitreichenden Kooperationen mit den jeweils spezialisierten Zentren den Patienten der Fachklinik eine optimale / aggressivere Therapie ihrer Erkrankung ermöglicht und somit einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeiten haben kann. Allerdings werden im Rahmen der vorliegenden Studie die Anzahl und Charakteristika der invasiven und interventionellen Therapien nicht erfasst, was an dieser Stelle als Limitation der Studie aufgefasst werden muss. Nichtsdestotrotz eröffnen sich neue Aspekte zur Optimierung der reinen Schulmedizin in Zusammenschau der die Fachklinik betreffenden komplementären Behandlungsstrategien und der dort erhobenen Überlebensdaten sowie der in Studien aufgezählten Evidenzen mit Hinweisen auf die Verbesserung der onkologischen Standardtherapie durch komplementäre Therapieverfahren. Weitere umfangreiche Studien zur Beförderung der Evidenzlage der integrativen Medizin sind zukünftig dringend notwendig.

Im nachfolgenden werden die Überlebenszeiten der Patientenkollektive aus der Fachklinik für integrative Onkologie mit den 6 verschiedenen Tumorentitäten diskutiert und deskriptiv mit Überlebenszeiten aus großen onkologischen Studien mit Überlebenszeitanalysen verglichen.

4.2 Metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur Metastasierung lag in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv bei unter einem Monat, wobei 68% der Patienten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen hatten. Die Überlebenszeiten wurden für verschiedene Zeiträume errechnet. Die mediane Überlebenszeit ab der Diagnosestellung bis zum Versterben der Patienten betrug 27,5 (3,8-105,8) Monate. Ab Erstlinientherapie betrug die mediane Überlebenszeit 20,2 (0,5-67,0) Monate. In der aktuellen AWMF-S-3 Leitlinie zum Lungenkarzinom wird eine mediane Überlebenszeit der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium IIIB und IV von 8-18 Monaten beschrieben [179]. Aktuelle Studien zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im UICC Stadium IIIB und IV zeigen bei nicht-vorbehandelten Patienten eine mediane Überlebenszeit von 7,5 bis 30 Monaten [85,159,222,262,309]. Im Jahr 2001 zeigte eine Studie im Vergleich von 4 Chemotherapieregimen eine mediane Überlebenszeit bei NSCLC im Stadium IIIB und IV von 8 Monaten [279]. Bereits im Jahr 2006 konnte eine Verbesserung der Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC durch eine Behandlung mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab nachgewiesen werden [274]. Die mediane Überlebenszeit in der Gruppe mit Carboplatin und Bevacizumab betrug 12,3 Monate versus 10,3 Monate bei alleiniger Chemotherapie mit Carboplatin [274]. Neue zielgerichtete Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren oder Immuntherapien (PDL-1 (programmed death ligand 1)) Checkpoint Inhibitoren) ermöglichen bei Vorhandensein bestimmter genetischer Marker eine Verbesserung der Effektivität der onkologischen Therapie bei Patienten mit einem NSCLC [300]. Bei der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, wie Gefinitib und Erlotinib, wurde zudem eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens als Monotherapie im Vergleich zur leitliniengerechten Chemotherapieregimen gesehen [37,93,118,200,216,267]. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib zeigte lediglich in der Gruppe jener Patienten einen Überlebensvorteil, die niemals geraucht hatten [126]. Hier werden Überlebenszeiten bis 22,5 Monate ab Erstlinientherapie beschrieben [126]. Der PDL-1 Inhibitor Pembrolizumab zeigte als Monotherapie eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit ab der Erstlinientherapie bei Patienten mit einem PDL-1 TPS (Tumor proportion score) >50%, auf

bis zu 30 Monaten verglichen mit einem konventionellen Chemotherapieregime [262]. Bei letzteren lag die mediane Überlebenszeit bei 14,2 Monaten [262]. Eine Überlebenszeit von 30 Monaten ab der Erstlinientherapie wird lediglich in dem Patientenkollektiv mit der Möglichkeit einer ‚*Targeted Therapy*‘ mit einem PDL-1 Tumor Proportion score (TPS) >50% gesehen [222,262]. Einen Überblick über aktuelle Studien und Überlebenszeiten gibt Tabelle 65 im Anhang. Die vorliegende Überlebenszeitanalyse schließt den Zeitraum von 2002 bis 2016 ein. Das bedeutet, dass auch ein Zeitraum erfasst wurde, in dem neue zielgerichtete Therapien noch nicht verfügbar waren. Im Zeitraum von 2002 bis 2016 erhielt kein Patient dieses Kollektivs Pembrolizumab. 17 Patienten erhielten Erlotinib; diese Therapie zeigte jedoch in der Studie von Herbst et al. nur bei Nichtrauchern eine Überlebenszeit von bis zu 22,5 Monate ab der Erstlinientherapie [126]. 7 der eingeschlossenen Patienten erhielten Gefitinib; unter dieser Therapie wurden mediane Überlebenszeiten von bis zu 18,8 Monaten beschrieben [93]. Nichtsdestotrotz betrug in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv der Fachklinik die mediane Überlebenszeit ab der Erstlinientherapie 20,2 (0,5-67,0) Monate. Eine Unterlegenheit des hier beschriebenen integrativen onkologischen Konzepts hinsichtlich der Überlebenszeit ab der Erstlinientherapie im palliativen Stadium der Erkrankung kann demzufolge im Vergleich mit den aktuellen Studien und den Angaben der aktuellen AWMF-S-3 Leitlinie zum Lungenkarzinom (NSCLC Stadium IIIB und IV: 8-18 Monaten) nicht gesehen werden. Dies trifft auch für das mediane Überleben ab Zweitlinientherapie zu: Während aktuellere Studien zum NSCLC im Stadium IIIB und IV bei vorbehandelten Patienten eine mediane Überlebenszeit von 7,5-10,5 Monaten zeigten [95,98,277], betrug die mediane Überlebenszeit im hier vorgestellten Patientenkollektiv 14,2 (1,2-50,3) Monate ab Beginn der Zweitlinientherapie. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass sich aufgrund der rein deskriptiven Statistik dieser Arbeit ohne klassische Vergleichsgruppe keine Rückschlüsse auf eine Verbesserung der Überlebenszeit durch komplementäre Therapien ableiten lassen. Hierfür sind weitere prospektiv randomisierte kontrollierte Studien notwendig um die Frage zu klären, ob der Einsatz des komplementären Therapiealgorithmus im Rahmen der onkologischen Standardtherapie einen positiven Einfluss auf die Erkrankung und das Outcome der Patienten hat.

4.3 Metastasiertes / lokal inoperables Pankreaskarzinom

In der vorliegenden Arbeit betrug die mediane Überlebenszeit von der Diagnosestellung

bis zum Versterben der Patienten 15,3 (1,0-91,1) Monate. Ab der Erstlinientherapie betrug die mediane Überlebenszeit 13,5 (1,0-89,1) Monate. Kein Patient erhielt den Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib; ein Patient erhielt in der Vortherapie den Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib. Eine systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ zur Überlebenszeit von Patienten mit einem metastasierten / lokal inoperablen Pankreaskarzinom zur Evaluation unterschiedlicher Erstlinientherapien ergab in der Zusammenfassung aller medianen Überlebenszeiten der aufgeführten Studien (42 Studien mit 9 463 Patienten) eine mediane Überlebenszeit von 6,9 (3,2-13,7) Monaten [51]. Die längsten mediane Überlebenszeiten ab Erstlinientherapie wurden in 2 Phase-II Studien von Ozaka et al (13,7 Monate) mit 117 Patienten und Petrioli (11,9 Monate) mit 67 Patienten beschrieben [204,251]. Eine vorherige systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ zur Überlebenszeit von Patienten mit einem metastasierten / inoperablen Pankreaskarzinom mit der gleichen Zielsetzung ergab in der Zusammenfassung aller medianen Überlebenszeiten der aufgeführten Studien (50 Studien mit 7 043 Patienten) eine mediane Überlebenszeit von 7,5 (0,6-14,5) Monaten [342]. Die beiden längsten Überlebenszeiten (14,5 und 13,2 Monate) bezogen sich auf kleinere Studien (n=31; n=34) mit lokal inoperablen Befunden ohne Fernmetastasierung [189,289]. Ähnliche Tendenzen können in unserem Patientenkollektiv gesehen werden. Einen Überblick über aktuelle Studien und Überlebenszeiten bietet Tabelle 66 im Anhang. Eine größere Phase III Studie (n=342) beschrieb eine Überlebenszeit von 11,1 Monaten ab der Erstlinientherapie [54]. Die Studie bezog sich auf ein Chemotherapieregime mit Folfirinox [54]. Dieses Therapieregime ist aufgrund seines Nebenwirkungsprofils lediglich für Patienten in einem guten Allgemeinzustand anwendbar. Im Patientenkollektiv der Fachklinik erhielten 6 Patienten in der Vergangenheit ein Chemotherapieregime mit Folfirinox. In der Literatur werden nur in kleineren Studien oder in Studien mit nicht metastasierten Patienten [189,204,251,289] Überlebenszeiten von über 11,1 Monaten von der Erstlinientherapie bis zum Versterben der Patienten beschrieben. Die Überlebenszeit von der Erstlinientherapie bis zum Versterben der Patienten in der Fachklinik lag mit 13,5 Monaten höher als die berechnete mediane Überlebenszeit aus 2 großen systematischen Übersichtsarbeiten der ‚Cochrane Library‘ [51,342].

In der Fachklinik betrug die mediane Überlebenszeit 10,1 Monate ab der Zweitlinientherapie für Patienten mit einem metastasierten / lokal inoperablen Pankreaskarzinom. Eine

systematische Übersichtsarbeit zur Überlebenszeit von Patienten mit einem Pankreaskarzinom und unterschiedlichen Chemotherapieregimen in der Zweitlinientherapie ergab in der Zusammenfassung aller medianen Überlebenszeiten der aufgeführten Studien eine mediane Überlebenszeit von 4,5 (0,6-16,4) Monaten [233]. In einer weiteren neueren randomisiert kontrollierten Studie beschreibt Wang-Gillam et al. in deren Studie zum metastasierten Pankreaskarzinom bei vorbehandelten Patienten eine mediane Überlebenszeit von bis zu 6,1 Monaten [334]. Zusammenfassend ist im deskriptiven Vergleich mit aktuellen Studien in unserem Patientenkollektiv mit einer Überlebenszeit von 10,1 Monate ab Zweitlinientherapie eine längere mediane Überlebenszeit zu sehen. Hieraus lassen sich jedoch keine Rückschlüsse auf eine Verbesserung der Überlebenszeit durch komplementäre Therapien ziehen. Hierfür sind weitere prospektiv randomisierte kontrollierte Studien notwendig.

Interessant war der Vergleich der 25 (26,3%) Patienten mit einem lokal inoperablen Tumor, die aufgrund dessen einer palliativen Therapie zugeführt wurden, mit Patienten mit einer metastasierten Erkrankung. Es besteht eine statistische Tendenz ($p = 0,09$) für ein längeres Überleben der Patienten in einer Palliativsituation wegen eines lokal-inoperablen Tumors, verglichen mit einer Palliativsituation wegen Fernmetastasierungen. In der Literatur fanden sich 10 aktuelle Studien zu onkologischen Therapien beim lokal-inoperablen nicht metastasierten Pankreaskarzinom [71,83,117,127,171,189,193,204,229,290,289]. In diesen Studien wurden Überlebenszeiten von 10-16,5 Monate beschrieben, zu beachten ist hierbei, dass es sich bei der Studie mit der längsten medianen Überlebenszeit von 16,5 Monaten um ein sehr selektiertes Patientenkollektiv handelte [117]. Die Patienten wurden lediglich in die 2 Studienarme eingeschlossen, wenn sie nach 4 Monaten Therapie eine kontrollierte Erkrankung vorweisen konnten [117]. Bei der Zusammenfassung aller Überlebenszeiten der Studien ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 13,5 Monaten für die Erkrankung des lokal-inoperablen Pankreaskarzinoms. Für gemischte Studienkollektive mit lokal-inoperablen und metastasierten Patienten ergab sich im deskriptiven Vergleich geringere Überlebenszeiten [51], Diese Tendenz kann auch im Untergruppenvergleich der vorliegenden Studie gesehen werden. Da ein großer Teil des untersuchten Patientenkollektivs (25 Patienten (26,3%)) ein lokal-inoperables, nicht metastasiertes Pankreaskarzinom vorweisen konnte, stellt sich die Fragen, inwieweit die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs beeinflusst wurde.

Dennoch zeigen die medianen Überlebenszeiten ab Erstlinientherapie des Gesamtkollektivs mit zusätzlich metastasierten Patienten mit 13,5 (1,0-89,1) Monaten, im deskriptiven Vergleich zu den neueren Studien mit lediglich einem lokal-inoperablen Pankreaskarzinom mit 13,4 (10,0-16,5) Monaten ähnliche Überlebenszeiten.

Gerade bei Patienten mit einem metastasierten / lokal-inoperablen Pankreaskarzinom können gute Evidenzen zur Nutzung von komplementärer Medizin auf die Überlebenszeit vorgewiesen werden. In einer neueren systematischen Übersichtsarbeit wurden 14 Studien mit 395 Patienten mit einem lokal-inoperablen und / oder metastasierten Pankreaskarzinom, die zusätzlich zu Chemo- und / oder Radiotherapie eine lokale Hyperthermie oder Ganzkörperhyperthermie erhielten, untersucht [322]. Hier wurde in der Gruppe mit Chemo- und / oder Radiotherapie in Kombination mit Hyperthermie ein verlängertes Gesamtüberleben von 11,7 vs. 5,6 Monate in der Gruppe mit alleiniger Chemo- und / oder Radiotherapie gesehen [322]. Zur Nutzung von Misteltherapie bei metastasierten / lokal-inoperablen Pankreaskarzinom ergab eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie mit 220 Patienten eine Überlebenszeit von 4,8 Monaten in der Gruppe mit Misteltherapie im Vergleich zu 2,7 Monaten ($p < 0,0001$) in der Gruppe mit abgeschlossener Chemotherapie ohne Misteltherapie [312].

4.4 Metastasiertes Mammakarzinom

In der vorliegenden Arbeit betrug die mediane Überlebenszeit von der Diagnosestellung bis zum Versterben der Patientinnen 91,0 (8,2- 285,1) Monate. Ab der Erstlinientherapie betrug die mediane Überlebenszeit 37,2 (1,6-209,0) Monate. Diese ist damit vergleichbar oder zu mindestens etwas länger als in der derzeitigen Literatur angegeben. 4 große systematische Übersichtsarbeiten der ‚Cochrane Library‘ zeigten in der Zusammenfassung aller Überlebenszeiten ein medianes Gesamtüberleben von 21,5 (13-22,4) [67], 22,6 (9,4-30) [99], 18 (10,1-22,5) [43] und 21,9 (12,4-37,4) Monate [80] ab Erstlinientherapie bei einem metastasierten Mammakarzinom. Lediglich eine relevante Studie beschreibt eine Überlebenszeit von über 30 Monaten (37,6 Monaten) ab Erstlinientherapie. Zu beachten ist bei letzterer Studie jedoch, dass nur Patientinnen mit positiven HER2/neu-Status eingeschlossen wurden [304].

Das mediane Überleben von 24,1 (0,1-146,6) Monaten ab Zweitlinientherapie in diesem Patientenkollektiv ist etwas länger verglichen mit Überlebenszeiten aus der Literatur. Hier haben Twelves et al. in ihrer Analyse von zwei Phase 2 Studien zum metastasierten

Mammakarzinom bei vorbehandelten Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von lediglich bis zu 15,2 Monaten gezeigt [317]. Extrahierte Studien aus einer systematischen Übersichtsarbeit der ‚*Cochrane Library*‘ von Ghersi et al. ergeben eine mediane Überlebenszeit von 11,4 (9,4-15) Monate ab Zweilinietherapie beim metastasierten Mammakarzinom [99]. Einen Überblick über aktuelle Studien und Überlebenszeiten bietet Tabelle 67 im Anhang.

Auch hier ist einschränkend der deskriptive Charakter der Studie zu erwähnen, der prinzipiell den direkten Vergleich mit der Literatur nicht erlaubt.

Unter dem Patientenkollektiv der jeweiligen Diagnosen befanden sich immer auch einzelne Patientinnen, die eine oder mehrere leitliniengerechte Therapien abgelehnt haben. Dies waren Patientinnen, die mindestens eine leitliniengerechte Therapie verweigerten und stattdessen bsp. eine alternative Therapie nutzten. In der Fachklinik wurden im Zeitraum von 2002 bis 2016 43 (14%) initiale Therapieverweigerinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom aufgenommen. Nicht selten handelte es sich um Patientinnen, die unter anderem eine Operation verweigerten und in die Fachklinik für integrative Medizin mit einem exulzierenden Tumor sowie Fernmetastasen aufgenommen wurden. Warum Patientinnen mit einem Mammakarzinom die konventionelle Medizin ablehnen und sich alternativen Therapieformen zuwenden, bleibt in der Retrospektive unklar. Es sind weitere Studien notwendig, um die Motivationen offenzulegen, um hier zukünftig präventiv tätig werden zu können. Durch ausführliche Gespräche sowie die Auseinandersetzung mit den spezifischen Gesundheitsideologien der Patientinnen in der Fachklinik, gelingt es diese Patientinnen einer integrativen Therapie mit Operation und Chemotherapie zuzuführen. Diese Fälle zeigen auch, dass eine adäquate onkologische Beratung mit ausreichend Zeit für Gespräche sowie ein gutes Arzt-Patientenverhältnis letztendlich zu einer Optimierung der onkologischen Therapie führen kann. Zudem darf angenommen werden, dass es besonders kritischen Patientinnen leichter fällt, die konventionelle Therapie in Kombination mit der komplementären Therapien anzunehmen und somit eine leitliniengerechte Therapie auch unter den initialen Therapieverweigerinnen zu ermöglichen. Wie in den Gruppenvergleichen gezeigt werden konnte, hatten Patientinnen, die mindestens eine leitliniengerechte Therapie verweigerten, eine signifikant niedrigere Überlebenszeit im Vergleich zu den Patientinnen des gleichen Kollektivs, die nur leitliniengerechte Therapien erhielten. Es besteht die Möglichkeit, dass diese Patientinnen die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs negativ beeinflusst haben, da insgesamt 43 (14%)

Patientinnen in diesem Patientenkollektiv unter diese Kategorie fielen. In keinem anderen Patientenkollektiv dieser Arbeit ergab sich prozentual ein so hoher Anteil an Patienten die zuvor eine Standardtherapie verweigerten.

Eine weitere Besonderheit stellten Patientinnen dar, die in der Vergangenheit eine zweite onkologische Diagnose erhalten hatten, diese jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits kurativ behandelt worden war. Diese Patientinnen gehen in die Überlebenszeit ein. 11 (3,6%) Patientinnen innerhalb des Patientenkollektivs hatten in der Vergangenheit eine weitere maligne Diagnose. 21 (6,8%) Patientinnen entwickelten oder hatten in der Vergangenheit ein Mammakarzinom auf der Gegenseite. Ob sich dies ebenfalls negativ auf die aktuelle Chemotherapie und damit auf die Überlebenszeit der Patientinnen auswirkte, bleibt schließlich unklar.

Ein weiterer Aspekt zur Beurteilung von Überlebenszeitanalysen stellt der Hormonrezeptorstatus sowie die Immunhistologie der Tumorzellen dar. Im Patientenkollektiv fanden sich 65 (21,2%) Patientinnen, die einen negativen Hormonrezeptorstatus und einen negativen HER2-neu Status aufwiesen. Dieses Kollektiv wird als Triple-negativ bezeichnet [81]. Im Gruppenvergleich zu Hormonrezeptor-positiven Patientinnen unseres Kollektivs zeigte sich, einhergehend mit der aktuellen Literatur, ein signifikant geringeres medianes Überleben der Patientinnen mit einem Triple-negativen Status. In der Literatur wird eine mediane Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Triple-negativen Mammakarzinom von 10,4-32,8 Monaten beschrieben [42,81,139,157,315,340,344]. Es handelt sich dabei um gemischte Kollektive ab Erst- oder Zweilinientherapie. Eine Studie von Hu et al. zeigte mediane Überlebenszeiten bei Patientinnen mit einem Triple-negativen Mammakarzinom (n=240) von bis zu 22,3 Monaten ab Erstlinientherapie [139] und bei Yardley et al. (n=191) von bis zu 16,8 Monaten ab Erstlinientherapie [340]. Eine weitere größere Studie (n=338) beschreibt Überlebenszeiten bis zu 12,8 Monaten, 80% der Patientinnen erhielten in dieser Studie eine Erstlinientherapie, 20% konnten 1-2 vorherige Chemotherapien vorweisen [315]. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ mit 10 Studien und 1 349 Patienten beschreibt Überlebenszeiten beim Triple-negativen Mammakarzinom von 10,4-32,8 Monaten [81]. Die mediane Überlebenszeit aller Studien, die in der systematischen Übersichtsarbeit inkludiert wurden, beträgt laut eigener Berechnungen 16,4 Monate [81]. Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit metastasiertem Triple-negativen Mammakarzinom des untersuchten Pa-

tientenkollektivs betrug ab Metastasierung 20,8 (3,9-86,7) Monate und ab Erstlinientherapie 17,1 (2,9-86,7) Monate.

Das Patientenkollektiv ‚*Mammakarzinom*‘ umfasste 65 (21%) mit einem Triple-negativen Rezeptorstatus und 43 (14%) initiale Therapieverweigerinnen. Diese beiden Subgruppen hatten eine signifikant schlechtere Überlebenszeit und machten zusammen 35% des Gesamtkollektivs aus. Zusätzlich wurden 11 (3,6%) Patientinnen mit einem Zweitmalignom in der Vergangenheit sowie 21 (6,8%) Patientinnen mit einem kontralateralen Mammakarzinom in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen. Durch die hohe Anzahl von Patientinnen mit einer nachweislich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit muss allerdings von einer negativen Beeinflussung auf die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs ausgegangen werden.

4.5 Metastasiertes / kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

Die mediane Überlebenszeit von der Diagnosestellung bis zum Versterben der Patienten betrug im hier vorgestellten Patientenkollektiv 87,0 (13,0-265,0) Monate. Ab Erstlinientherapie betrug die mediane Überlebenszeit 62,9 (4,0-224,8) Monate. Die mediane Überlebenszeit ab der Metastasierung betrug 40,2 (6,9-79,6) Monate. Aktuelle Studien zum metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom zeigen eine mediane Überlebenszeit bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten von 56 (36,3-81) Monaten, wobei Patienten mit einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom ein deutlich niedrigeres Überleben haben (8,7-34,7 Monate) [20,22,86,87,104,151,268,269,287,305]. Die Zeitspanne der medianen Überlebenszeit ab der Erstlinientherapie in neueren Studien zeigt ähnliche Überlebenszeiten wie die des hier beschriebenen Patientenkollektivs. Zwei ältere Studien beschreiben eine Überlebenszeit von bis zu 57,6 und 58,9 Monaten ab der Erstlinientherapie [104,305], eine neuere Studie zeigte eine mediane Überlebenszeit von bis zu 81 Monaten [151]. Hier wurden Vorteile einer Chemo- und Hormontherapie hinsichtlich eines verlängerten medianen Überlebens bei hormon-sensitivem metastasiertem Prostatakarzinom geprüft [151]. Diese Studienergebnisse fließen erst jetzt in neuere Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms ein [180]. Demensprechend wurden frühe Patienten des untersuchten Kollektivs der Fachklinik noch nicht nach diesen hochaktuellen Therapierichtlinien behandelt.

Die Überlebenszeiten wurden zusätzlich für den Zeitraum ab Kastrationsrefraktärität be-

rechnet. Das Patientenkollektiv mit einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom besteht aus 77 (79,4%) Patienten des Gesamtkollektivs. Die mediane Überlebenszeit ab Kastrationsrefraktärität betrug 37,6 (4,7-104,7) Monate. Die neueren Medikamente Abiraterone, Hemmung des Enzyms CYP17A1 für die extragonadale und tesikuläre Androgensynthese [269] und Enzalutamide, ein Antiandrogen [278], wurden in neueren Studien für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom untersucht [20,269]. Hier zeigten sich mediane Überlebenszeiten bis zu 34,7 Monate für Abiraterone und 32,4 Monate für Enzalutamide, [20,269,278]. Lediglich 10 Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs erhielten Abiraterone oder Enzalutamide. Die Zusammenfassung der Überlebensdaten einer großen systematischen Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ von 2006 ergab für dieses Stadium der Erkrankung eine mediane Überlebenszeit von 12,6 (8,7-23) Monate [287]. Eine Studie von 2008 mit 1 006 Patienten von Berthold et al. beschreibt mediane Überlebenszeiten bis zu 19,2 Monate [22].

In der Fachklinik betrug die mediane Überlebenszeit 27,8 (2,0-108,8) Monate ab der Zweitlinientherapie. Studien zum metastasierten Prostatakarzinom zeigen bei vorbehandelten Patienten eine mediane Überlebenszeit von bis zu 18,4 Monaten [33,278]. Die Patienten dieser Kohorte mit einem metastasierten und auch kastrationsrefraktären Prostata zeigen eindrucksvoll längere mediane Überlebenszeiten im Vergleich zur aktuellen Literatur. Allerdings können aufgrund der rein deskriptiven Statistik dieser Arbeit letztlich keine Rückschlüsse auf eine Verbesserung der Überlebenszeit durch komplementäre Therapien gezogen werden. Die hier vorgestellten Daten liefern jedoch eine interessante Grundlage für weitere prospektive Studien.

4.6 Metastasiertes kolorektales Karzinom

Die mediane Überlebenszeit von der Diagnosestellung bis zum Versterben der Patienten im dargestellten Patientenkollektiv betrug 36,8 (4,2-198,3) Monate. Ab der Erstlinientherapie betrug die mediane Überlebenszeit 24,7 (2,1-198,3) Monate. Chan et al. beschrieb in einer systematischen Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ aus dem Jahr 2017 zu ‚epidermalen growth factor receptor‘ (EGFR) - Inhibitoren, in der 33 Studien mit 15 025 Patienten eingeschlossen wurden, Überlebenszeiten von 14,3-34,2 Monaten ab Erstlinientherapie [48]. Werden alle überlegenen Überlebenszeiten der Studien mit Überlebensdaten zusammengefasst ergibt sich ein medianes Gesamtüberleben von 27,5 Monaten [48]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ aus dem

Jahr 2009 zu anti-angiogentischen Therapien, in der 6 Studien mit 4 269 Patienten eingeschlossen wurden, beschrieb Überlebenszeiten von 16,1-24,5 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie [332]. Werden alle überlegenen Überlebenszeiten der Studien mit Überlebensdaten zusammengefasst ergibt sich ein medianes Gesamtüberleben von 20,3 Monaten [332]. In der Fachklinik betrug die mediane Überlebenszeit 14,7 (1,5-66,0) Monate ab der Zweitlinientherapie. Eine große systematische Übersichtsarbeit der ‚Cochrane Library‘ mit 34 Studien und 13 787 Patienten zur Zweitlinientherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom zeigte mediane Überlebenszeiten von 12,5 (9,4-21,4) Monaten nach Beginn der Zweilinietherapie [219]. Die Zeitspanne der medianen Überlebenszeit ab der Erstlinientherapie aus der Literatur zeigte ähnliche Überlebenszeiten wie unser Patientenkollektiv, während der deskriptive Vergleich ab der Zweitlinientherapie in unserer Studie etwas längere Überlebenszeiten zeigte. Einen dezidierten Überblick über aktuelle Studien und Überlebenszeiten bietet Tabelle 69 im Anhang.

Bezogen auf das Geschlecht wurde in diesem Patientenkollektiv ein weiterer Gruppenvergleich erstellt, der interessante Ergebnisse lieferte: Die mediane Überlebenszeit ab Metastasierung war für den weiblichen Anteil des Patientenkollektivs signifikant geringer ($p=0,036$). Im Gesamtüberleben zeichnete sich eine Tendenz für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit des weiblichen Patientenkollektivs ab ($p=0,100$). In großen systematischen Übersichtsarbeiten und in den darin untersuchten Studien wurde keine Differenzierung der Überlebenszeit nach Geschlecht vorgenommen [48,219,332]. Während in anderen Fachbereichen wie der Kardiologie geschlechtsspezifische Unterschiede regelmäßig als Modulatoren von Erkrankungen und pharmakokinetischen Wirkeigenschaften anerkannt werden [263], besteht in der Onkologie eher eine Vernachlässigung dieser Faktoren [331]. Gerade der Unterschied des metabolisch aktiven, fettfreien Gewebes, welches beim Mann 80% und bei der Frau 65% der Körpermasse beträgt, wird nicht in die Beurteilung der Körperoberfläche, welche zur Berechnung der Chemotherapie-dosierungen dient, miteinberechnet [331]. In der Therapie des kolorektalen Karzinoms gibt es in der Literatur Evidenzen, die für eine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts sprechen [123]. Es gilt als erwiesen, dass die Substanz 5-Fluorouacil (5-FU), die in der Therapie des kolorektalen Karzinoms zum Einsatz kommt, bei Frauen eine niedrigere Elimination aufweist, als beim männlichen Geschlecht [228]. Diese Tatsache führt bei Frauen zu einer ca. 26% höheren Dosierung von 5-FU als beim Männern, was wiederum zu einem verstärkten Nebenwirkungsprofil führen könnte [228]. Zusätzlich wurde in einer

Studie mit 2 974 Patienten unter dem Einsatz von 5-FU eine höhere Toxizitätsrate bei Frauen mit einem kolorektalen Karzinom im Vergleich zu einem männlichen Patientenkollektiv gesehen [60]. In einer anderen prospektiven Studie mit 683 Patienten wurde das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine 5-FU-Toxizität identifiziert [284]. Eine weitere randomisierte Studie (XELAVIRI-Trial) mit 421 Patienten zeigte in einer geschlechtsspezifischen Analyse einen Überlebensvorteil für das männliche Geschlecht mit einem kolorektalen Karzinom [123,220]. Diese Forschungsergebnisse könnten die signifikant niedrigere Überlebenszeit der Frauen mit einem metastasierten kolorektalen Karzinoms in der vorliegenden Studie widerspiegeln.

In der Fachklinik wurden im Zeitraum von 2002 bis 2016 15 (8,2%) initiale Therapieverweigerer mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom aufgenommen und behandelt. Im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom zeigten diese Patienten ab dem Stadium der Metastasierung eine signifikant geringere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten, die ab der Diagnose eine leitliniengerechte Therapie erhielten. Warum Patienten mit einem kolorektalen Karzinom die konventionelle Medizin ablehnten und sich alternativen Therapieformen zuwandten, bleibt retrospektiv unklar. Es sind weitere Studien notwendig, um die Motivationen offenzulegen, um hier zukünftig präventiv tätig werden zu können und die onkologische Therapie zu optimieren.

4.7 Metastasiertes / palliatives Ovarialkarzinom

Die mediane Überlebenszeit von der Diagnosestellung bis zum Versterben der Patientinnen betrug 43 (14,7-106,1) Monate. Ab der Erstlinientherapie, die hier definiert ist ab dem Zeitpunkt eines Rezidivs oder Auftreten von Fernmetastasen, betrug die mediane Überlebenszeit 30,1 (2,8-82,9) Monate. 8 Große Primärstudien zum metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom, die unter anderem die Grundlage der AWMF-Leitlinie zur Therapie von malignen Ovarialtumoren bilden [182], zeigten eine mediane Überlebenszeit nach operativer Therapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen mit einem metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom von 40,8 (31-48,7) Monaten [55,76,142,143,237,242,243,254]. Diese Überlebenszeit wäre im Therapieablauf vergleichbar mit der Überlebensspanne des vorliegenden Kollektivs ab Diagnosestellung (43 (14,7-106,1) Monate). Einen Überblick über relevante Studien und Überlebenszeiten gibt Tabelle 70 im Anhang. Die mediane Überlebenszeit in relevanten großen Studien ab The-

rapie bei einem Rezidiv, welche vergleichbar ist mit der Überlebenszeit ab Erstlinientherapie im vorliegenden Kollektiv, beträgt in der Zusammenfassung von 8 großen Primärstudien 28,6 (13,8-34,7) Monate [3,32,41,158,208,244,286,333] und zeigte somit etwas kürzere Überlebenszeiten im Vergleich mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie. Die Untergruppenanalyse der Patientinnen, bei denen nach weniger als 6 Monaten nach Erhalt einer platinhaltigen Chemotherapie ein Rezidiv auftrat, ergab eine mediane Überlebenszeit von 17,9 (2,0-82,9) Monaten, die ebenfalls eine etwas längere Überlebenszeit im deskriptiven Vergleich mit 7 Studien der aktuellen Literatur (mediane Überlebenszeit 13,5 (10,2-18 Monate)) aufweist [32,172,192,201,231,259,286].

Bezüglich des metastasierten / palliativen Ovarialkarzinoms ist zusammenfassend zu erwähnen, dass die hier vorgestellten Überlebensdaten hinsichtlich der Zeitspanne ab operativer Therapie und Einleitung einer Chemotherapie, Rezidivtherapie und Platinresistenz bis zum Versterben der Patientinnen im deskriptiven Vergleich mit der aktuellen Literatur etwas längere Überlebenszeiten zeigen, wobei auch hier aufgrund der zuvor genannten (statistischen) Faktoren im direkten Vergleich mit der aktuellen Literatur Vorsicht geboten ist.

4.8 Aktueller Stand und Ausblick

Die möglichen positiven therapeutischen Wirkungen der komplementären Therapie wurden in den vorherigen Kapiteln ausführlich diskutiert. In kleineren Studien wurden zu einzelnen Therapiemodalitäten Überlebensvorteile beschrieben [11,16,47,50,112,132,133,144,184,236,239,312,320]. Supportive Wirkungen können in prospektiv randomisierten kontrollierten Studien regelmäßig gezeigt werden [35,135,149,150,188,199,246,310,338]. Eine vollständige Auflistung findet sich in den jeweiligen Kapiteln zur komplementären Therapie. Dennoch sind komplementäre Therapien weit davon entfernt, standardmäßig in die schulmedizinische Onkologie integriert zu werden. Es wird oftmals rein auf die zytotoxische Wirkung der konventionellen Therapie gesetzt. Die Optimierung dieser Therapie durch komplementäre Therapieansätze hinsichtlich Symptomkontrolle, Lebensqualität und Dosis-Wirkungsbeziehung wird selten bedacht, was im Hinblick auf die Palliativsituation – ohne kurativen Ansatz – bei metastasierten onkologischen Erkrankungen jedoch dringend notwendig ist. Immer wieder führen Fehlinformationen sowie eine mangelhafte Arzt-Patienten-Kommunikation zu

Therapieverweigerung und Nutzung von alternativen Therapieverfahren [179]. Diese Arbeit zeigt unter anderem eine signifikant schlechtere mediane Überlebenszeit im Patientenkollektiv ‚Mammakarzinom‘ und ‚kolorektalem Karzinom‘ bei Patienten, die eine oder mehrere Therapien in der Vergangenheit verweigerten, im Vergleich zu Patienten, die schon von Beginn an leitliniengerecht behandelt wurden. Es ist bekannt, dass Patienten ein höheres Risiko haben zu versterben, wenn sie alternativen Therapiemethoden bei gleichzeitigem Auslassen der konventionellen, leitliniengerechten Therapien nutzen [153]. Es stellt sich die Frage, wie die Patientengruppe der Therapieverweigerer in unserem Gesundheitssystem adäquat aufgefangen und beraten werden kann. Der Krankheitsverlauf dieses Patientenkollektivs in der Fachklinik für integrative Medizin zeigt, dass eine intensive, empathische Kommunikation mit den Patienten letztlich wieder in einer leitliniengerechten konventionellen Therapie münden kann [180].

An der Universität Gießen und Marburg wird im Rahmen des Querschnittsbereichs Rehabilitation, physikalische Medizin und Naturheilverfahren Grundlagen der komplementären Medizin in Zusammenarbeit mit der Fachklinik für integrative Medizin, vermittelt. Gerade diese Informationsvermittlung gilt es bereits im klinischen Abschnitt des Medizinstudiums auszubauen, um entsprechend der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [181] sowie der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms der Forderung nach einer umfassenden Beratung der Patienten bezüglich komplementärer Therapien nachzukommen [179]. Auch die aktuell im Juli 2021 publizierte S3-Leitlinie ‚Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen‘ unterstreicht auf hohem Evidenzniveau diese genannten Forderungen zum Einen nach umfassender Information nicht nur der Patienten, sondern auch der behandelnden Ärzte über Komplementärmedizin. Zum Anderen wird auch hier die Forderung laut, dieses Thema weiter wissenschaftlich zu beleuchten und Evidenzen hinsichtlich des Nutzens komplementärer Therapieansätze in der Onkologie durch insbesondere prospektive Studien zu generieren [178].

Im Gegensatz zu den alternativen Therapien wird bei der komplementären Therapie keine optimalere Therapie gegenüber der konventionellen Therapie postuliert. Vielmehr geht es darum, die Qualität der aktuellen onkologischen Standardtherapie zu verbessern. Dabei steht der Patient mit seiner Lebensqualität im Fokus, wodurch eventuell eine verlängerte Gesamtüberlebenszeit zu erreichen ist

[11,16,47,50,112,132,133,135,144,146,184,211,236,309,312,320]. Eine Studie zur frühen Palliativ- und ausgedehnten Supportivtherapie beim NSCLC zeigte eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu der Studienpopulation, die lediglich die onkologische Standardtherapie erhielt [309]. Die in der Fachklinik erhobenen Daten zeigen mögliche Tendenzen für eine Verlängerung der Überlebenszeit im palliativen Stadium der Erkrankung im deskriptiven Vergleich mit der derzeitigen Literatur. In diesem rein deskriptiven Vergleich zu Überlebenszeiten aus aktuellen Studien mit Patienten in ähnlichen Krankheits- und Therapiestadien können insbesondere in der palliativen Situation, wie in der Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms, des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms, des metastasierten Mammakarzinoms, des metastasierten / kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms und des palliativen / metastasierten Ovarialkarzinoms, längere Überlebenszeiten gesehen werden. Auch in der Zweitlinientherapie aller 6 Patientenkollektive sind längere Überlebenszeiten verglichen mit aktuellen Studien zu erkennen. Rückschlüsse auf eine Verbesserung der onkologischen Therapie durch komplementäre Therapiemodalitäten lassen sich aus der Retrospektive jedoch nicht gänzlich ableiten.

Nicht selten wird über eine potenzielle Gefahr komplementärer Therapien diskutiert. Gefragt wird, ob daraus unter Umständen sogar eine Verschlechterung der Prognose oder ein schlechteres Ansprechen auf konventionelle Therapien resultieren könnte. Eine Verschlechterung der Prognose im Vergleich zu dargestellten Überlebenszeiten aus aktuellen Studien konnte in den untersuchten Patientenkollektiven, verglichen mit der aktuellen Literatur folglich nicht gefunden werden.

Die Patienten der Fachklinik erhalten nach oder zwischen den Aufenthalten in der Klinik einen detaillierten Therapieplan. Dieser umfasst die orale Supplementation mit Vitaminen und Antioxidantien. Auch subkutane Injektionen mit Thymus und Mistelextrakten werden ambulant fortgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der stationären Aufenthalte weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf die Überlebenszeit der Patienten hatte, aber die Überlebenszeiten der Studie im Vergleich zu denen aus der aktuellen Literatur eher auf eine Verbesserung in allen Patientenkollektiven hindeuten. Eventuell könnte sich schon allein eine Initiierung und Fortführung eines komplementären Therapieprogramms im ambulanten Bereich somit positiv auf den Krankheitsverlauf der Patienten auswirken.

Heutzutage liegt einer der finanziellen Schwerpunkte in der Therapie auf der Entwicklung neuer pharmakologischer Therapien, wie z.B. ‚*Targeted Therapies*‘. Daneben ist eine gute personalgebundene und patientenzentrierte onkologische Therapie, wie diese Arbeit gezeigt hat, außerordentlich wichtig. Studien legen nahe, dass eine gute supportive Therapie und erweiterte palliative Therapie mit dem Fokus auf die Lebensqualität schon alleine zu einer verlängerten Überlebenszeit führt [309]. Bei einer gesünderen Ernährung und vermehrter sportlicher Betätigung werden geringere Rezidivraten und ein verlängertes Überleben gesehen [50,133,211]. Im Fall der initialen Therapieverweigerinnen mit einem Mammakarzinom und Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die letztlich wieder mit einer angemessenen medizinischen Beratung einer onkologischen Therapie zugeführt werden konnten, wurde gezeigt, dass eine ausreichende ärztliche und pflegerische Zuwendung essenziell für eine optimale onkologische Therapie ist.

Im Rahmen wachsender wirtschaftlicher Interessen in der Medizin sollten eine ausgedehnte supportive Therapie sowie Anleitungen zur Lebensstiländerung und eine gute onkologische Beratung mit Zeit und ausreichendem Personal nicht aus den Augen verloren werden, da insbesondere diese Therapiebausteine zu einer höheren Lebensqualität und Therapieoptimierung der Patienten führen [50,184,211,236,256,309,312,322]. Dies gilt nicht nur speziell für die sogenannten komplementären Therapien, sondern für die Medizin im Allgemeinen.

Zusammenfassend konnte hinsichtlich onkologisch-palliativer Patienten in dieser Arbeit in deskriptiver Art ein Vorteil für Patienten mit verschiedenen onkologischen Grunderkrankungen verglichen mit der aktuellen Literatur gezeigt werden, die ein ganzheitliches, integratives Therapiekonzept, begleitend zur jeweiligen onkologischen Leitlinientherapie erhalten hatten. Die stärkste Limitation dieser Arbeit ist der retrospektive Charakter über einen langen Beobachtungszeitraum. Dennoch können die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der medianen Überlebenszeiten als Grundlage für klinische Standards und prospektive Folgeprojekte dienen. Integrative Therapiemodalitäten oder ganze multimodale Konzepte, wie hier beschrieben, sollten onkologischen Patienten bei den bekannten Vorteilen nicht vorenthalten werden und deren Einfluss in prospektivem Umfang auf das Überleben der Patienten in weiteren Studien geprüft werden.

5 Zusammenfassung

Komplementäre Therapien werden in der Onkologie sehr kontrovers diskutiert. Ein Mangel an klinischen Studien trägt zu dieser Situation bei. Oftmals werden komplementäre Therapien mit alternativen Therapien verwechselt, die leitliniengerechte onkologische Therapien durch alternative Therapieansätze ersetzen wollen. Weitere Probleme entstehen aus fehlender ärztlicher Beratung, welche die Patienten in die Hände unseriöser Behandler führen kann. Komplementäre Therapien hingegen werden in der Intention angewandt, die standardmäßige, leitlinienbasierte onkologische Therapie zu ergänzen.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, was eine Kombination von leitliniengerechter standardisierter konventioneller Therapie und komplementärer Therapie in der Onkologie leisten kann. Einzelne komplementäre Therapiemethoden wurden bereits in Studien untersucht und zeigen vereinzelt eine Verbesserung der Überlebenszeit. Es gibt bislang sehr wenige Studien, die multimodale, integrative Therapiekonzepte untersuchen. In dieser retrospektiven Studie wurden die medianen Überlebenszeiten von insgesamt 817 Patienten mit 6 verschiedenen metastasierten / palliativen Tumorentitäten (NSCLC, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, kolorektales Karzinom und Ovarialkarzinom) in einem Zeitraum von 2002-2016, inklusive einer Nachsorge bis einschließlich 2019, erhoben, die zusätzlich zur leitliniengerechten onkologischen Therapie ein multimodales, festgelegtes, komplementäres Therapieprogramm erhielten. Der differenzierte Einsatz von komplementären Therapiemethoden zeigte in dieser deskriptiven, retrospektiven Studie in allen Patientenkollektiven eine zumindest gleichwertige, teilweise längere mediane Überlebenszeit, im deskriptiven Vergleich mit Studien aus der aktuellen Literatur mit reiner onkologischer Standardtherapie.

Aufgrund der deskriptiven Art dieser Arbeit lassen sich jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf eine Verbesserung der Überlebenszeit durch komplementäre Therapien ziehen. Dennoch liefert diese Studie eine wichtige Grundlage für die zukünftige Akzeptanz integrativer Konzepte innerhalb einer onkologischen Standardtherapie und für eventuelle prospektive Folgeprojekte, denn weitere randomisierte kontrollierte Studien sind für die Erarbeitung einer definitiven Aussage hinsichtlich des Einflusses integrativer Therapiemodalitäten auf das onkologische Outcome und die Lebensqualität der Patienten in palliativen Situationen notwendig.

6 Abstract

Complementary therapies in the treatment of oncologic patients are very controversial. The lack of clinical studies contributes to this situation. Further, there is often confusion about the terminology of complementary therapies and alternative medicine and whether they will replace or complement standard oncological therapies. Thus, due to the currently insufficient medical advice about complementary medicine, patients often fall into the hands of untrustworthy therapists. Contrarily, complementary therapies are used to support the standard oncological treatment.

In this study we aimed to quantify the benefit of complementary medicine as an addition to guideline-directed standard oncological treatment. Individual complementary therapies were evaluated in clinical studies and showed in single studies a survival benefit in the treatment of oncologic patients. There are just few clinical studies which evaluate a multimodal complementary treatment program. Thus in this retrospective study we analyzed the median overall survival of 817 patients with 6 different metastasized / palliative tumor entities (NSCLC, Pancreatic cancer, breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer and ovarian cancer) from 2002-2016, including a follow-up until the end of 2019. In addition to a standard oncology treatment the patients received a standardized multimodal complementary therapy program. Our results demonstrated that the differentiated usage of complementary therapies in addition to standard oncology treatment showed in this retrospective, descriptive comparison in all patient collectives at least partially a better median survival time, compared to recent studies with standard oncology therapy only.

Due to the descriptive statistics of this study, the analyzed median overall survival may not lead to the conclusion of a survival benefit through complementary therapies. Nonetheless, this study provides important basic information towards the acceptance of an integrative concept in oncological standard therapy and paves the way towards prospective follow-up studies. Future studies should aim to use randomized controlled trials to provide a validation regarding the impact of integrative therapy in the oncological outcome and quality of life of patients in the palliative situations.

7 Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
ALL	-	Akute lymphatische Leukämie
AWMF	-	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAT	-	Catalase
COPD	-	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	-	Complete Remission [Komplette Remission]
CRF	-	Cancer related fatigue
CRP	-	C-reaktive Protein
CTx	-	Chemotherapie
DKFZ	-	Deutsches Krebsforschungszentrum
DFS	-	Diseasefree survival [Krankheitsfreies Überleben]
DNA	-	Desoxyribonukleinsäure
EGFR-Inhibitoren	-	Epidermalen growth factor receptor-Inhibitoren

FIGO	-	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Folfirinox	-	Oxaliplatin, Irinoteca, Folinsäure und 5-Fluoruracil
5-FU	-	5-Fluoruracil
GSH	-	Glutatathion
HCC	-	Hepatozelluäres Karzinom
HNO	-	Hals-Nasen-Ohren
MDA	-	Malondialdehyde
Min.	-	minimum
Max.	-	maximum
NHL	-	Non Hodgkin Lymphom
IASCL	-	International association for the study of lung cancer
n.e.	-	nicht erfasst
NK-Zellen	-	natürliche Killerzellen
NSCLC	-	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PDL1	-	Programmed death Ligand 1

PRIO	-	Prävention und integrative Onkologie
PSA	-	prostata-spezifisches Antigen
RCT	-	Randomised controlled Trial [Randomisierte kontrollierte Studie]
RTx	-	Radiotherapie
SOD		Superoxid Dismutase
Tab.		Tabelle
TACE	-	Transarterielle Chemoembolisation
TCM	-	traditionelle chinesische Medizin
THC	-	Tetrahydrocannabinol
TPS	-	Tumor Proportion Score
ÜLZ	-	Überlebenszeit
V. Chr.	-	vor Christus

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung komplementärer Therapiemethoden.....	4
Tabelle 2: Integrativer Therapieplan zusätzlich zur palliativen onkologischen Standardtherapie in der Fachklinik.....	5
Tabelle 3: Studienlage zur Hyperthermie bei onkologischen Erkrankungen.....	10
Tabelle 4: Studienlage zu Phytotherapie und traditionelle chinesische Medizin bei onkologischen Erkrankungen.....	13
Tabelle 5: Studienlage zur Therapie mit Cannabis bei onkologischen Erkrankungen.....	15
Tabelle 6: Verminderung der Nebenwirkungen konventioneller onkologischen Therapien durch erhöhte Vitamin C-Aufnahme.....	17
Tabelle 7: Studienlage zur Vitamin C-Therapie bei onkologischen Erkrankungen.....	17
Tabelle 8: Verminderung von Nebenwirkungen konventioneller onkologischer Therapien.....	20
Tabelle 9: Studienlage zur Therapie mit Selen bei onkologischen Erkrankungen.....	21
Tabelle 10: Studienlage zur Therapie mit Glutathion bei onkologischen Erkrankungen.....	24
Tabelle 11: Studienlage zur Therapie mit L-Carnitin bei onkologischen Erkrankungen.....	26
Tabelle 12: Studienlage zur körperlichen Aktivität bei onkologischen Erkrankungen.....	31
Tabelle 13: Studienlage zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch Ernährungsgewohnheiten und Ernährungsumstellungen bei onkologischen Erkrankungen.....	34
Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien aller Tumorentitäten.....	37
Tabelle 15: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	45

Tabelle 16: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	45
Tabelle 17: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	46
Tabelle 18: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	46
Tabelle 19: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	46
Tabelle 20: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv.....	47
Tabelle 21: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	47
Tabelle 22: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom	49
Tabelle 23: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom.....	49
Tabelle 24: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom.....	50
Tabelle 25: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom.....	50
Tabelle 26: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom.....	51
Tabelle 27: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Pankreaskarzinom.....	51
Tabelle 28: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom	51
Tabelle 29: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom	54
Tabelle 30: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom.....	54

Tabelle 31: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom.....	54
Tabelle 32: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom.....	54
Tabelle 33: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom.....	55
Tabelle 34: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Mammakarzinom.....	55
Tabelle 35: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom	56
Tabelle 36 : Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom, Untergruppe Her2neu-negativ und Hormonrezeptor-negativ (Triple-negativ).....	57
Tabelle 37: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom	59
Tabelle 38: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom.....	59
Tabelle 39: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom.....	60
Tabelle 40: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom.....	60
Tabelle 41: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom.....	60
Tabelle 42: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Prostatakarzinom.....	61
Tabelle 43: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom	61
Tabelle 44: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom	63
Tabelle 45: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom.....	63

Tabelle 46: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom.....	64
Tabelle 47: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom	64
Tabelle 48: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom.....	64
Tabelle 49: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem kolorektalen Karzinom.....	65
Tabelle 50: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom	65
Tabelle 51: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom.....	68
Tabelle 52: Relevante Vorerkrankungen des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom.....	68
Tabelle 53: Onkologische Charakteristika des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom.....	69
Tabelle 54: Metastasen des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom.....	69
Tabelle 55: Charakteristika der onkologischen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom.....	69
Tabelle 56: Komplikationen der integrativen Therapie im Patientenkollektiv mit einem Ovarialkarzinom.....	69
Tabelle 57: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom	70
Tabelle 58: Verschiedene physikalische Techniken der Hyperthermie nach Abel und Beuth [1].....	135
Tabelle 59: Einteilung der Ganzkörperhyperthermie nach Temperaturbereichen nach Holzhauer und Beuth [135].....	135
Tabelle 60: Studienlage zur Misteltherapie bei onkologischen Erkrankungen.....	136
Tabelle 61: Prävention von Tumorerkrankungen durch vermehrte Vitamin C Aufnahme	

.....	138
Tabelle 62: Prävention von Tumorerkrankungen durch vermehrte Selenaufnahme	138
Tabelle 63: Studienlage zur Therapie mit Enzymen bei onkologischen Erkrankungen	139
Tabelle 64: Herkunftsland der Patienten nach Tumorentität.....	140
Tabelle 65: Studienlage zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	142
Tabelle 66: Studienlage zum metastasierten / lokal inoperablem Pankreaskarzinom	144
Tabelle 67: Studienlage zum metastasierten Mammakarzinom.....	146
Tabelle 68: Studienlage zum metastasierten und / oder kastrationsrefraktären Prostatakarzinom.....	148
Tabelle 69: Studienlage zum metastasierten kolorektalen Karzinom.....	149
Tabelle 70: Studienlage zum metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom.....	150
Tabelle 71: Überlebenszeiten im Vergleich zu relevanten Studien.....	153

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) Nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom b) Pankreaskarzinom.....	38
Abbildung 2 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) Mammakarzinom und b) Prostatakarzinom.....	39
Abbildung 3 a-b: ‚Consort-Flussdiagramm‘ der Patientenkollektive a) kolorektales Karzinom und b) Ovarialkarzinom.....	40
Abbildung 4 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinom.....	48
Abbildung 5 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Aufenthalt.....	48

Abbildung 6 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom nach Geschlecht.....	49
Abbildung 7 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom	52
Abbildung 8 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom nach Aufenthalten.....	52
Abbildung 9 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Pankreaskarzinom nach Geschlecht.....	53
Abbildung 10: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem.....	53
Abbildung 11 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom.....	56
Abbildung 12 a-d : Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit Mammakarzinom, Triple-negative Untergruppe.....	57
Abbildung 13 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach Aufenthalten.....	58
Abbildung 14 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach initialer Therapieverweigerung.....	58
Abbildung 15 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Mammakarzinom nach Rezeptorstatus.....	59
Abbildung 16 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom.....	62
Abbildung 17: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom im kastrationsrefraktären Stadium.....	62
Abbildung 18 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Prostatakarzinom nach Aufenthalten.....	63
Abbildung 19 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom.....	66
Abbildung 20 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit kolorektale Karzinom	

nach Aufenthalten.....	67
Abbildung 21 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem kolorektalen Karzinom nach Geschlecht.....	67
Abbildung 22 a-b: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit kolorektalem Karzinom nach initialer Therapieverweigerung.....	68
Abbildung 23 a-d: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom	70
Abbildung 24: Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom mit Platinumresistenz.....	71
Abbildung 25 a-b: Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem Ovarialkarzinom nach Aufenthalten.....	71

8 Literaturverzeichnis

1. Abel U, Beuth J (2002) Grundlagen der Komplementäronkologie. Hippokrates Verl., Stuttgart
2. Afshari D, Moradian N, Khalili M et al. (2016) Evaluation of pulsing magnetic field effects on paresthesia in multiple sclerosis patients, a randomized, double-blind, parallel-group clinical trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 149: 171–174
3. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR et al. (2015) Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 139(1): 10–16
4. Alam MS, Roy PK, Miah AR et al. (2013) Efficacy of Peppermint oil in diarrhea predominant IBS - a double blind randomized placebo - controlled study. *Mymensingh Med J* 22(1): 27–30
5. American Institute for cancer research, World Cancer Research Fund (2007) Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer. American Institute for Cancer Research, Washington D.C.
6. American Institute for cancer research (2018) Policy action for cancer prevention. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/policy-public-health-implications>. Zugriff am 9.2.2020

7. Antônôvsqî A (1997) *Salutogenese*. Dgvt-Verl., Tübingen
8. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T et al. (2014) Carnitine and cardiac dysfunction in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23(6): 1109–1114
9. Arznei-Telegramm (2003) Dronabinol zur Schmerztherapie und Appetitstimulation? https://www.arznei-telegramm.de/html/2003_02/0302021_02.html. Zugriff am 25.1.2020
10. Arznei-Telegramm (2017) Arznei-Telegramm 10/2017 Korrespondenz, Cannabis auf Rezept? https://www.arznei-telegramm.de/html/2017_10/1710091_01.html. Zugriff am 25.1.2020
11. Asfour IA, Fayek M, Raouf S et al. (2007) The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bcl-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: correlation with response and survival. *Biol Trace Elem Res* 120(1-3): 1–10
12. Asfour IA, El-Tehewi MM, Ahmed MH et al. (2009) High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Trace Elem Res* 127(3): 200–210
13. Außerer O, Thuile C (2015) *Naturheilkunde in der Krebsbehandlung*, 1. Aufl. Kneipp-Verl., Wien
14. Bahmani M, Shirzad H, Shahinfard N et al. (2017) Cancer Phytotherapy: Recent Views on the Role of Antioxidant and Angiogenesis Activities. *J Evid Based Complementary Altern Med* 22(2): 299–309
15. Bai X-Y, Qu X, Jiang X et al. (2015) Association between Dietary Vitamin C Intake and Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis Involving 103,658 Subjects. *J Cancer* 6(9): 913–921
16. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS et al. (2012) Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 104(11): 815–840
17. Bar-Sela G, Wollner M, Hammer L et al. (2013) Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: a randomised phase II study. *Eur J Cancer* 49(5): 1058–1064
18. Barton DL, Liu H, Dakhil SR et al. (2013) Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 105(16): 1230–1238

19. Bauersfeld SP, Kessler CS, Wischnewsky M et al. (2018) The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer* 18(1): 476
20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371(5): 424–433
21. Béliveau R, Gingras D (2007) Krebszellen mögen keine Himbeeren. Kösel, München
22. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. (2008) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26(2): 242–245
23. Beuth J, Ost B, Pakdaman A et al. (2001) Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients – results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47(1): S45-S54
24. Beuth J, Ost B, Pakdaman A et al. (2001) Impact of complementary oral enzyme application on the postoperative treatment results of breast cancer patients--results of an epidemiological multicentre retrospective cohort study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47 Suppl: S45-54
25. Beuth J (2008) Proteolytic enzyme therapy in evidence-based complementary oncology: fact or fiction? *Integr Cancer Ther* 7(4): 311–316
26. Beuth J (2014) Krebs ganzheitlich behandeln, 4. Aufl. TRIAS, Stuttgart
27. Beuth J (2017) Komplementäre Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen. *best practice onkologie* 12(3-4): 174–183
28. Biesalski H-K, Fürst P, Kasper H et al. (2004) Ernährungsmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
29. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. (2004) Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 364(9441): 1219–1228
30. Bock PR, Friedel WE, Hanisch J et al. (2004) Wirksamkeit und Sicherheit der komplementären Langzeitbehandlung mit einem standardisierten Extrakt aus Europäischer Mistel (*Viscum album L.*) zusätzlich zur konventionellen adjuvanten onkologischen Therapie bei primären, nicht metastasiertem Mammakarzinom. Ergebnisse einer multizentrischen, komparativen, retrolektiven, epidemiologischen Kohortenstudie in Deutschland und der Schweiz. *Arzneimittelforschung* 54(8): 456–466

31. Bogliun G, Marzorati L, Marzola M et al. (1996) Neurotoxicity of cisplatin +/- reduced glutathione in the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 6(5): 415–419
32. Bokkel Huinink W ten, Lane SR, Ross GA (2004) Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 15(1): 100–103
33. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M et al. (2010) Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 376(9747): 1147–1154
34. Bo Y, Lu Y, Zhao Y et al. (2016) Association between dietary vitamin C intake and risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *Int J Cancer* 138(8): 1843–1850
35. Brisbois TD, Kock IH de, Watanabe SM et al. (2011) Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 22(9): 2086–2093
36. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M et al. (2010) Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 30(5): 1829–1832
37. Caicun Zhou, Yi-Long Wu, Gongyan Chen et al. (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 12(8): 735–742
38. Cai X, Wang C, Yu W et al. (2016) Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep* 6: 19213
39. Canadian Pain Society (2014) Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* (6): 328–335
40. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Fernández-de-Las-Peñas C et al. (2012) Effectiveness of water physical therapy on pain, pressure pain sensitivity, and myofascial trigger points in breast cancer survivors: a randomized, controlled clinical trial. *Pain Med* 13(11): 1509–1519
41. Cantù MG, Buda A, Parma G et al. (2002) Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 20(5): 1232–1237

42. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK et al. (2012) TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 30(21): 2615–2623
43. Carrick S, Parker S, Thornton CE et al. (2009) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003372
44. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E et al. (1995) Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 13(1): 26–32
45. Cascinu S, Catalano V, Cordella L et al. (2002) Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 20(16): 3478–3483
46. Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M et al. (2013) Exercise training undertaken by people within 12 months of lung resection for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD009955
47. Cazacu M, Oniu T, Lungoci C et al. (2003) The influence of isorel on the advanced colorectal cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 18(1): 27–34
48. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH et al. (2017) Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
49. Chan RJ, Webster J, Chung B et al. (2014) Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 14: 53
50. Chi F, Wu R, Zeng Y-C et al. (2013) Post-diagnosis soy food intake and breast cancer survival: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 14(4): 2407–2412
51. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K et al. (2018) Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD011044
52. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P et al. (2018) Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018
53. Colombo N, Bini S, Miceli D et al. (1995) Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 5(2): 81–86
54. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364(19): 1817–1825

55. Covens A, Carey M, Bryson P et al. (2002) Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 85(1)
56. Craft LL, Vaniterson EH, Helenowski IB et al. (2012) Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21(1): 3–19
57. Cramp F, Daniel J (2008) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD006145
58. Cramp F, Byron-Daniel J (2012) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD006145
59. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR et al. (1979) Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 301(13): 687–690
60. Cristina V, Mahachie J, Mauer M et al. (2018) Association of Patient Sex With Chemotherapy-Related Toxic Effects: A Retrospective Analysis of the PETACC-3 Trial Conducted by the EORTC Gastrointestinal Group. *JAMA Oncol* 4(7): 1003–1006
61. Cruciani RA, Zhang JJ, Manola J et al. (2012) L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 30(31): 3864–3869
62. Csiszar A, Labinsky N, Jimenez R et al. (2009) Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. *Mech Ageing Dev* 130(8): 518–527
63. Dahl O (2009) Status of Clinical Hyperthermia. *Acta Oncologica* 38(7): 863–873
64. Dale PS, Tamhankar CP, George D et al. (2001) Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47 Suppl
65. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A et al. (2000) *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue — A double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phyto-medicine* 7(5): 365–371
66. De Haas-Kock, Danielle F M, Buijsen J, Pijls-Johannesma M et al. (2009) Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006269

67. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC et al. (2013) Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (12): CD008792
68. Dennert G, Horneber M (2006) Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD005037
69. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz Gesellschaft (22.4.2020) Kann man Krebs verhindern? Fortsetzung der Vortragsreihe "Krebsforschung aktuell" am Deutschen Krebsforschungszentrum. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2014/dkfz-pm-14-18a2-Kann-man-Krebs-verhindern.php>. Zugriff am 22.4.2020
70. Dobos G (2013) *Integrative Onkologie am Beispiel Brustkrebs*, 1. Aufl. Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke, s.l.
71. Doi R, Imamura M, Hosotani R et al. (2008) Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surgery today* 38(11)
72. Dong M, Xing P-y, Liu P et al. (2010) Assessment of the protective effect of calcium-magnesium infusion and glutathione on oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 32(3): 208–211
73. Dorff TB, Groshen S, Garcia A et al. (2016) Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer* 16: 360
74. Dörr W, Herrmann T (2007) Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy: results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 183(3): 121–127
75. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J et al. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28(31): 4697–4705
76. Du Bois A, Lück H-J, Meier W et al. (2003) A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(17): 1320–1329
77. Du J, Cullen JJ, Buettner GR (2012) Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer☆. *Biochim Biophys Acta* 1826(2): 443 – 457

78. Eccles NK (2005) A critical review of randomized controlled trials of static magnets for pain relief. *J Altern Complement Med* 11(3): 495–509
79. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M et al. (2015) Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 137(2): 448–462
80. Egger SJ, Willson ML, Morgan J et al. (2017) Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD003374
81. Egger SJ, Chan MMK, Luo Q et al. (2020) Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD013750
82. Elvis AM, Ekta JS (2011) Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2(1): 66–70
83. Evans TRJ, van Cutsem E, Moore MJ et al. (2017) Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 28(2): 354–361
84. Fan H, Kou J, Han D et al. (2015) Association between vitamin C intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 5: 13973
85. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al. (2009) Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27(4): 591–598
86. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377(4): 352–360
87. Fizazi K, Tran N, Fein L et al. (2019) Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(5): 686–700
88. Fleischhauer AT, Arab L (2001) Garlic and Cancer: A Critical Review of the Epidemiologic Literature¹. *American Society for Nutritional Sciences.*: 1032–1040
89. Focks C, Blunck A, Focks/Hillenbrand, Hrsg. *Leitfaden Chinesische Medizin*, 4. Aufl. Urban & Fischer, München
90. Franca CAS, Nogueira CR, Ramalho A et al. (2011) Serum levels of selenium in patients with breast cancer before and after treatment of external beam radiotherapy. *Ann Oncol* 22(5): 1109–1112

91. Freuding M, Keinki C, Kutschan S et al. (2019) Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 145(4): 927–939
92. Fuchs-Heinritz W, Lautmann R, Rammstedt O et al. (2013) *Lexikon zur Soziologie*. VS Verlag für Sozialwissenschaften
93. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S et al. (2011) Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 29(21): 2866–2874
94. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N et al. (2018) Exercise Preserves Physical Function in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Med Sci Sports Exerc* 50(3): 393–399
95. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O et al. (2014) Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 384(9944): 665–673
96. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. (2007) Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25(12): 1545–1552
97. Gerritsen JKW, Vincent AJPE (2016) Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 50(13): 796–803
98. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. (2015) Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 33(18): 2004–2012
99. Ghersi D, Willson ML, Chan MMK et al. (2015) Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD003366
100. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25(12): 1539–1544

101. Gil Bar-Sela, Sara Danos, Bella Visel et al. (2015) The effect of complementary and alternative medicine on quality of life, depression, anxiety, and fatigue levels among cancer patients during active oncology treatment: phase II study. *Support Care Cancer* 23(7): 1979–1985
102. Gingras D, Béliveau R (2011) Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. *Cancer Microenviron* 4(2): 133–139
103. Goebell PJ, Otto T, Suhr J et al. (2002) Evaluation of an unconventional treatment modality with mistletoe lectin to prevent recurrence of superficial bladder cancer: a randomized phase II trial. *J Urol* 168(1): 72–75
104. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. (2013) Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14(2): 149–158
105. Groot S de, Vreeswijk MPG, Welters MJP et al. (2015) The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study. *BMC Cancer* 15: 652
106. Groot S de, Pijl H, van der Hoeven JJM et al. (2019) Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 38(1): 209
107. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2006) Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 13(5): 285–292
108. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2006) Randomised and non-randomised prospective controlled cohort studies in matched-pair design for the long-term therapy of breast cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador): a re-analysis. *Eur J Med Res* 11(11): 485–495
109. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2007) Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of cervical cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Forsch Komplementmed* 14(3): 140–147
110. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2007) Prospective controlled cohort studies on long-term therapy of ovarian cancer patients with mistletoe (*Viscum album* L.) extracts iscador. *Arzneimittelforschung* 57(10): 665–678
111. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2007) Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Langzeitbehandlung von Melanompatienten mit einem Mistelpräparat (Iscador)

112. Grossarth-Maticek R, Ziegler R (2008) Randomized and non-randomized prospective controlled cohort studies in matched pair design for the long-term therapy of corpus uteri cancer patients with a mistletoe preparation (Iscador). *Eur J Med Res* 13(3): 107–120
113. Guindon J, Hohmann AG (2011) The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol* 163(7): 1447–1463
114. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R et al. (2001) Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47 Suppl: S23-8
115. Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C et al. (2006) A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 95(2): 197–203
116. Hager ED (1997) *Komplementäre Onkologie*. Forum-Med.-Verl.-Ges, Gräfelting
117. Hammel P, Huguet F, van Laethem J-L et al. (2013) Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. *J Clin Oncol* 31(18_suppl): LBA4003-LBA4003
118. Han JY, Park K, Kim SW et al. (2012) First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 30(10)
119. Harris HR, Bergkvist L, Wolk A (2013) Vitamin C intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 109(1): 257–264
120. Harris HR, Orsini N, Wolk A (2014) Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 50(7): 1223–1231
121. Hassan A, Tsuda Y, Asai A et al. (2015) Effects of Oral L-Carnitine on Liver Functions after Transarterial Chemoembolization in Intermediate-Stage HCC Patients. *Mediators Inflamm* 2015: 608216
122. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N et al. (2008) Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 68(19): 8031–8038
123. Heinrich K, Modest DP, Ricard I et al. (2019) Gender and survival benefit from initial irinotecan in metastatic colorectal cancer: Analysis of the XELAVIRI (AIOKRK0110) study. *J Clin Oncol* 37(15_suppl): 3559
124. Heiny BM, Beuth J (1994) Mistletoe extract standardized for the galactoside-specific lectin (ML-1) induces beta-endorphin release and immunopotentialiation in breast cancer patients. *Anticancer Res* 14(3B): 1339–1342

125. Heiny BM, Albrecht V, Beuth J (1998) Correlation of immune cell activities and beta-endorphin release in breast carcinoma patients treated with galactose-specific lectin standardized mistletoe extract. *Anticancer Res* 18(1B): 583–586
126. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. (2005) TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23(25): 5892–5899
127. Herman JM, Wild AT, Wang H et al. (2013) Randomized phase III multi-institutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results. *J Clin Oncol* 31(7): 886–894
128. Hernández Muñoz G, Pluchino S (2003) Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 44 Suppl 1: S59-65
129. Herold G, Hrsg. *Innere Medizin 2018*. Gerd Herold, Köln
130. Hershman DL, Unger JM, Crew KD et al. (2018) Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst* 110(6): 669–676
131. Hoff DD von, Ervin T, Arena FP et al. (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 369(18): 1691–1703
132. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. (2008) Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(2): 379–386
133. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293(20): 2479–2486
134. Holzhauser P, Beuth J, Hrsg. *Checkliste Komplementäre Onkologie*. Hippokrates, Stuttgart
135. Horneber MA, Bueschel G, Huber R et al. (2008) Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003297
136. Hübner J (2012) *Komplementäre Onkologie*, 2. Aufl. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, s.l.
137. Huebner J, Ebel M, Muenstedt K et al. (2015) A lecture program on complementary and alternative medicine for cancer patients--evaluation of the pilot phase. *J Cancer Educ* 30(2): 340–343
138. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2335–2342

139. Hu X-C, Zhang J, Xu B-H et al. (2015) Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 16(4): 436–446
140. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ et al. (1997) The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 56(3): 331–341
141. Imoberdorf R, Rühlin M, Ballmer P (2015) Krebs und Ernährung – ein Paradigmenwechsel. *Aktuel Ernährungsmed* 40(03): 143–146
142. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (1998) ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *The Lancet* 352(9140): 1571–1576
143. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (2002) Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *The Lancet* 360(9332): 505–515
144. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A et al. (2008) Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 26(24): 3958–3964
145. Ismail MS, Amer AS, Wahba O et al. (2010) Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix. *Gulf J Oncolog* (7): 8–13
146. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma. *The Lancet Oncology* 11(6): 561–570
147. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. (2018) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4(4): 483–492
148. Iwase S, Kawaguchi T, Yotsumoto D et al. (2016) Efficacy and safety of an amino acid jelly containing coenzyme Q10 and L-carnitine in controlling fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multi-institutional, randomized, exploratory trial (JORTC-CAM01). *Support Care Cancer* 24(2): 637–646
149. Jacobs C, Hutton B, Ng T et al. (2015) Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *Oncologist* 20(2): 210–223

150. Jafari E, Alavi M, Zal F (2018) The evaluation of protective and mitigating effects of vitamin C against side effects induced by radioiodine therapy. *Radiat Environ Biophys* 57(3): 233–240
151. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. (2016) Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10024): 1163–1177
152. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. (2010) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 39(2): 167–179
153. Johnson SB, Park HS, Gross CP et al. (2018) Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol* 4(10): 1375–1381
154. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR et al. (2005) Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 23(13): 3079–3085
155. JOSEF BEUTH (2010) Evidence-based Complementary Oncology: Innovative Approaches to Optimise Standard Therapy Strategies. *Anticancer Res* 30(5): 1767–1771
156. Karp DD, Lee SJ, Keller SM et al. (2013) Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III chemoprevention trial of selenium supplementation in patients with resected stage I non-small-cell lung cancer: ECOG 5597. *J Clin Oncol* 31(33): 4179–4187
157. Kassam F, Enright K, Dent R et al. (2009) Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design. *Clinical Breast Cancer* 9(1): 29–33
158. Kaye SB, Poole CJ, Dańska-Bidzińska A et al. (2013) A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 24(1)
159. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, JR et al. (2001) Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 19(13): 3210–3218
160. Kenfield SA, van Blarigan EL, DuPre N et al. (2015) Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 107(1): 360

161. Kim K-C, Yook J-H, Eisenbraun J et al. (2012) Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma - a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 12: 172
162. Kim Y, Wei J, Citronberg J et al. (2015) Relation of Vitamin E and Selenium Exposure to Prostate Cancer Risk by Smoking Status: A Review and Meta-Analysis. *Anticancer Res* 35(9): 4983–4996
163. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ et al. (2011) *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer* 117(16): 3788–3795
164. Kleeberg UR, Suciú S, Bröcker EB et al. (2004) Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness 3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 40(3): 390–402
165. Klimant E, Wright H, Rubin D et al. (2018) Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr. Oncol.* 25(2): 139
166. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D et al. (2005) Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 23(16): 3830–3842
167. Knoops K, Groot L de, Kromhout D et al. (2004) Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *Obstetrics & Gynecology* 104(6): 1394–1395
168. Koushik A, Wang M, Anderson KE et al. (2015) Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Cancer Causes Control* 26(9): 1315–1327
169. Kraft M, Kraft K, Gärtner S et al. (2012) L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)--a randomized multicentre trial. *Nutr J* 11: 52
170. Kretschmer C, Herzog A (2008) *Gesunde Ernährung bei Krebs*, 14. Aufl. Haug, Stuttgart
171. Kurinchi Selvan Gurusamy, Senthil Kumar, Brian R Davidson et al. (2014) Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2)

172. Kurzeder C, Bover I, Marmé F et al. (2016) Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE). *J Clin Oncol* 34(21): 2516–2525
173. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH et al. (2010) A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 116(2): 506–513
174. Lampert T, Kroll LE, Lippe E von der et al. (2013) Sozioökonomischer Status und Gesundheit : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56(5-6): 814–821
175. Lange-Lindberg A-M, Velasco Garrido M, Busse R (2006) Mistletoe treatments for minimising side effects of anticancer chemotherapy. *GMS Health Technol Assess* 2(Doc18.)
176. Leal AD, Qin R, Atherton PJ et al. (2014) North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer* 120(12): 1890–1897
177. Lee S (2015) Mineral derivatives in alleviating oral mucositis during cancer therapy: a systematic review. *PeerJ* 3: e765
178. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): (2021) Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.0, (AWMF Registernummer: 032/055OL)
179. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF (2018) Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 (AWMF-Registernummer: 020/007OL)
180. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF (2019) Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1 2019(AWMF Registernummer: 043/022OL)
181. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF (2020) Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.3, AWMF Registernummer: 032-045OL)

182. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF (2020) Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032/035OL (Version 4.0- März 2020)
183. Lemanne D, Cassileth B, Gubili J (2013) The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship. *Oncology (Williston Park, N Y)* 27(6): 580–585
184. Lenartz D, Dott U, Menzel J et al. (2000) Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe. *Anticancer Res* 20(3B): 2073–2076
185. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A et al. (2016) Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res Treat* 48(3): 1056–1064
186. Lévi F, Zidani R, Misset J-L (1997) Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 350(9079): 681–686
187. Liao C, Li J, Bin Q et al. (2010) Chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 25(3): 343–350
188. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R et al. (2018) Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage* 55(2): 179-188.e1
189. Li C-P, Chao Y, Chi K-H et al. (2003) Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: Gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 57(1): 98–104
190. Lin L-C, Que J, Lin K-L et al. (2008) Effects of zinc supplementation on clinical outcomes in patients receiving radiotherapy for head and neck cancers: a double-blinded randomized study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 70(2): 368–373
191. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. (2009) Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301(1): 39–51
192. Liu JF, Ray-Coquard I, Selle F et al. (2016) Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 34(36): 4345–4353

193. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H et al. (2011) Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 29(31): 4105–4112
194. Longhi A, Reif M, Mariani E et al. (2014) A Randomized Study on Postrelapse Disease-Free Survival with Adjuvant Mistletoe versus Oral Etoposide in Osteosarcoma Patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 210198
195. Luo J, Shen L, Di Zheng (2014) Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 4: 6161
196. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M et al. (2010) Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervix carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD006377
197. Lynch ME, Campbell F (2011) Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 72(5): 735–744
198. Lynch ME, Ware MA (2015) Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 10(2): 293–301
199. Machado Rocha FC, Stéfano SC, Cássia Haiek R de et al. (2008) Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 17(5): 431–443
200. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362(25): 2380–2388
201. Makhija S, Amler LC, Glenn D et al. (2010) Clinical activity of gemcitabine plus pertuzumab in platinum-resistant ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 28(7): 1215–1223
202. Maria D de, Falchi AM, Venturino P (1992) Adjuvant radiotherapy of the pelvis with or without reduced glutathione: a randomized trial in patients operated on for endometrial cancer. *Tumori* 78(6): 374–376
203. Marx W, McCarthy AL, Ried K et al. (2017) The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in Patients Undergoing Moderately or Highly Emetogenic Chemotherapy: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Nutrients* 9(8)
204. Masato Ozaka, Yuji Matsumura, Hiroshi Ishii et al. (2012) Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable

- advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol* 69(5): 1197–1204
205. Matsui H, Einama T, Shichi S et al. (2018) L-Carnitine supplementation reduces the general fatigue of cancer patients during chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 8(3): 413–416
206. Maurer HR (2001) Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 58(9): 1234–1245
207. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH et al. (2006) Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 175(1): 34–41
208. Meier W, Du Bois A, Reuss A et al. (2009) Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 114(2): 199–205
209. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD et al. (2006) Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 24(22): 3527–3534
210. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D et al. (2007) Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 298(7): 754–764
211. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S et al. (2009) Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 169(22): 2102–2108
212. Mikirova N, Casciari J, Rogers A et al. (2012) Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 10: 189
213. Milani V, Noessner E (2006) Effects of thermal stress on tumor antigenicity and recognition by immune effector cells. *Cancer Immunol Immunother* 55(3): 312–319
214. Milla P, Airoidi M, Weber G et al. (2009) Administration of reduced glutathione in FOL-FOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer Drugs* 20(5): 396–402
215. Miller K, Wang M, Gralow J et al. (2007) Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357(26): 2666–2676
216. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. (2010) Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11(2)

217. Mix M, Ramnath N, Gomez J et al. (2015) Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* 6(5): 156–165
218. Mix M, Singh AK, Tills M et al. (2015) Randomized phase II trial of selenomethionine as a modulator of efficacy and toxicity of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *World J Clin Oncol* 6(5): 166–173
219. Mocellin S, Baretta Z, Roqué I Figuls M et al. (2017) Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD006875
220. Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. (2019) Sequential Versus Combination Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Using Fluoropyrimidines, Irinotecan, and Bevacizumab: A Randomized, Controlled Study-XELAVIRI (AIO KRK0110). *J Clin Oncol* 37(1): 22–32
221. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET et al. (1985) High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 312(3): 137–141
222. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I et al. (2019) Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 393(10183): 1819–1830
223. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J et al. (2012) Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 30(36): 4470–4476
224. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. (2007) Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25(15): 1960–1966
225. Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V et al. (2015) Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* (5): CD006788
226. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M et al. (2010) Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(3): 828–835

227. Muecke R, Micke O, Schomburg L et al. (2014) Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integr Cancer Ther* 13(6): 463–467
228. Mueller F, Büchel B, Köberle D et al. (2013) Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 71(2): 361–370
229. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J et al. (2013) Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 14(4): 317–326
230. Munter L de, Maasland DHE, van den Brandt PA et al. (2015) Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 102(2): 420–432
231. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. (2007) Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(19): 2811–2818
232. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F et al. (2007) Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 334(7592): 517
233. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM et al. (2015) Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 96(3): 483–497
234. Nakamori et al. (2010) S. Nakamori, M. Tsujie, A. Miyamoto, Y. Kurokawa, M. Yasui, M. Ikenaga Impact of the combination of S-1 administration prior to gemcitabine as a second-line therapy for unresectable/recurrent pancreatic cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* (2010)
235. Nakayama A, Alladin KP, Igbokwe O et al. (2011) Systematic review: generating evidence-based guidelines on the concurrent use of dietary antioxidants and chemotherapy or radiotherapy. *Cancer Invest* 29(10): 655–667
236. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY et al. (2012) Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 96(1): 123–132

237. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. (2000) Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18(17): 3084–3092
238. Oei AL, Vriend LEM, Crezee J et al. (2015) Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol* 10: 165
239. Ogunleye AA, Xue F, Michels KB (2010) Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 119(2): 477–484
240. Oriana S, Böhm S, Spatti G et al. (1987) A preliminary clinical experience with reduced glutathione as protector against cisplatin-toxicity. *Tumori* 73(4): 337–340
241. Ornish D, Weidner G, Fair WR et al. (2005) Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 174(3): 1065-9; discussion 1069-70
242. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J et al. (2015) Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(8): 928–936
243. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. (2003) Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21(17): 3194–3200
244. Parmar MKB, Ledermann JA, Colombo N et al. (2003) Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361(9375): 2099–2106
245. Parnis FX, Coleman RE, Harper PG et al. (1995) A randomised double-blind placebo controlled clinical trial assessing the tolerability and efficacy of glutathione as an adjuvant to escalating doses of cisplatin in the treatment of advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 31(10): 1721
246. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R et al. (2005) Chemotherapy Alone vs. Chemotherapy Plus High Dose Multiple Antioxidants in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer. *J Am Coll Nutr* 24(1): 16–21
247. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE (2017) Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary? *Front Oncol* 7: 132
248. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. (2014) Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25(1): 107–116

249. Pelzer F, Tröger W, Nat R (2018) Complementary Treatment with Mistletoe Extracts During Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med* 24(9-10): 954–961
250. Perrone G, Hideshima T, Ikeda H et al. (2009) Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia* 23(9): 1679–1686
251. Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI et al. (2015) Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 75(4): 683–690
252. Petrovska BB (2012) Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev* 6(11): 1–5
253. Pfeifer B, Preiss J, Unger C (2006) *Onkologie integrativ*, 1. Aufl. Elsevier, Munich
254. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. (2000) Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92(9): 699–708
255. Poole EM, Shu X, Caan BJ et al. (2013) Postdiagnosis supplement use and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat* 139(2): 529–537
256. Popiela T, Kulig J, Hanisch J et al. (2001) Influence of a complementary treatment with oral enzymes on patients with colorectal cancers – an epidemiological retrospective cohort study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47(0): S55-S63
257. Posadzki P, Lee MS, Onakpoya I et al. (2013) Dietary supplements and prostate cancer: a systematic review of double-blind, placebo-controlled randomised clinical trials. *Maturitas* 75(2): 125–130
258. Prat J (2014) Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 124(1): 1–5
259. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. (2014) Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32(13): 1302–1308
260. Quittan M, Schuhfried O, Wiesinger GF et al. (2000) Clinical effectiveness of magnetic field therapy--a review of the literature. *Acta Med Austriaca* 27(3): 61–68
261. Raffaghello L, Safdie F, Bianchi G et al. (2010) Fasting and differential chemotherapy protection in patients. *Cell Cycle* 9(22): 4474–4476

262. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37(7): 537–546
263. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E et al. (2016) Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 37(1): 24–34
264. Rich G, Shah A, Koloski N et al. (2017) A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary peppermint- and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 29(11)
265. Rinke et. al. (2018) S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol* 56(6): 583–681
266. Robert A. Gatenby, Robert J. Gillies (2004) Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 4(11): 891–899
267. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(3)
268. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS de et al. (2013) Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368(2): 138–148
269. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. (2015) Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 16(2): 152–160
270. Safdie FM, Dorff T, Quinn D et al. (2009) Fasting and cancer treatment in humans: A case series report. *Aging (Albany NY)* 1(12): 988–1007
271. Sakalova A, Bock PR, Dedik L et al. (2001) Retrolective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47 Suppl: S38-44
272. Sakalová A, Bock PR, Dedik L et al. (2001) Retrolective cohort study of an additive therapy with an oral enzyme preparation in patients with multiple myeloma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 47(1): S38-S44
273. Salehi B, Fokou PVT, Yamthe LRT et al. (2019) Phytochemicals in Prostate Cancer: From Bioactive Molecules to Upcoming Therapeutic Agents. *Nutrients* 11(7)

274. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355(24): 2542–2550
275. Santana-Davila R, Szabo A, Arce-Lara C et al. (2014) Cisplatin versus carboplatin-based regimens for the treatment of patients with metastatic lung cancer. An analysis of Veterans Health Administration data. *J Thorac Oncol* 9(5): 702–709
276. Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y et al. (2018) The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 19(6): 1431–1437
277. Scagliotti G, Pawel J von, Novello S et al. (2015) Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 33(24): 2667–2674
278. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367(13): 1187–1197
279. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346(2): 92–98
280. Schmidinger M, Budinsky AC, Wenzel C et al. (2000) Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities. A prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr* 112(14): 617–623
281. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS et al. (2005) Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(7): 1588–1595
282. Schumacher K, Schneider B, Reich G et al. (2002) Postoperative komplementäre Therapie des primären Mammakarzinoms mit lektinnormiertem Mistelextrakt - eine epidemiologische, kontrollierte, multizentrische retrolektive Kohortenstudie. *DZO* 34(3): 106–114
283. Schuz J, Espina C, Villain P et al. (2015) European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 39 Suppl 1: S1-10
284. Schwab M, Zanger UM, Marx C et al. (2008) Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 26(13)
285. Schwartz LH, Litière S, Vries E de et al. (2016) RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer* 62: 132–137

286. Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G et al. (2008) Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26(19): 3176–3182
287. Shelley M, Harrison C, Coles B et al. (2006) Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD005247
288. Shen F, Cai W-S, Li J-L et al. (2015) The Association Between Serum Levels of Selenium, Copper, and Magnesium with Thyroid Cancer: a Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 167(2): 225–235
289. Shinchi H, Takao S, Noma H et al. (2002) Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 53(1): 146–150
290. Shinchi H, Maemura K, Mataka Y et al. (2012) A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 19(2): 152–158
291. Sieja K, Talerczyk M (2004) Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 93(2): 320–327
292. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J et al. (2017) Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 7(3): 212–219
293. Smyth JF, Bowman A, Perren T et al. (1997) Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 8(6): 569–573
294. Snider JW3, Datta NR, Vujaskovic Z (2016) Hyperthermia and radiotherapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 32(4): 398–406
295. Song M, Kumaran MN, Gounder M et al. (2018) Phase I trial of selenium plus chemotherapy in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 150(3): 478–486
296. Steele ML, Axtner J, Happe A et al. (2014) Adverse Drug Reactions and Expected Effects to Therapy with Subcutaneous Mistletoe Extracts (*Viscum album* L.) in Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 724258
297. Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM et al. (2017) Effects of exercise on sleep problems in breast cancer patients receiving radiotherapy: a randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 162(3): 489–499

298. Steuer-Vogt et al. (2001) The effect of an adjuvant mistletoe treatment programme in resected head and neck cancer patients: a randomised controlled clinical trial. *European Journal of Cancer* 37 (2001) 23±31
299. Steuer-Vogt MK, Bonkowsky V, Scholz M et al. (2006) Einfluss eines ML-1-normierten Mistelextraktes auf die Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 54(4): 277–286
300. Stinchcombe TE (2016) Targeted Therapies for Lung Cancer. In: Reckamp KL (Hrsg.) *Lung Cancer*. Springer International Publishing, Cham, S. 165–182
301. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA et al. (2011) Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 29(34): 4498–4504
302. Stratton MS, Algotar AM, Ranger-Moore J et al. (2010) Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 3(8): 1035–1043
303. Streffer C (1985) Metabolic changes during and after hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia* 1(4): 305–319
304. Swain SM, Kim S-B, Cortés J et al. (2013) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 14(6): 461–471
305. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373(8): 737–746
306. Taixiang W, Munro AJ, Guanjian L (2005) Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004540
307. Tan HW, Mo H-Y, Lau ATY et al. (2018) Selenium Species: Current Status and Potentials in Cancer Prevention and Therapy. *Int J Mol Sci* 20(1)
308. Tayyem RF, Bawadi HA, Shehadah I et al. (2017) Dietary patterns and colorectal cancer. *Clin Nutr* 36(3): 848–852
309. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(8): 733–742
310. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA et al. (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323(7303): 16–21

311. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M et al. (2013) Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev* 2013: 972913
312. Troger W, Galun D, Reif M et al. (2013) *Viscum album* L. extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer* 49(18): 3788–3797
313. Troger W, Zdrale Z, Tisma N et al. (2014) Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: 430518
314. Tröger W, Zdrale Z, Stanković N et al. (2012) Five-year follow-up of patients with early stage breast cancer after a randomized study comparing additional treatment with *viscum album* (L.) extract to chemotherapy alone. *Breast Cancer (Auckl)* 6: 173–180
315. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU et al. (2018) Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 24(5): 628–637
316. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. (2012) Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 30(15): 1755–1762
317. Twelves C, Cortes J, Vahdat L et al. (2014) Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 148(3): 553–561
318. Ulrich CM, Steindorf K (2012) Krebsprävention durch Lebensstil – was ist evidenzbasiert? *Onkologie* 18(3): 192–197
319. Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen [UCT] Frankfurt Sporttherapie - UCT Frankfurt. <https://www.uct-frankfurt.de/sporttherapie.html>. Zugriff am 9.2.2020
320. van Blarigan EL, Meyerhardt JA (2015) Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 33(16): 1825–1834
321. van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I et al. (2011) Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 29(15): 2011–2019
322. van der Horst A, Versteijne E, Besselink MGH et al. (2018) The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. *International Journal of Hyperthermia* 34(7): 969–979

323. van Niekerk G, Hattingh SM, Engelbrecht A-M (2016) Enhanced Therapeutic Efficacy in Cancer Patients by Short-term Fasting: The Autophagy Connection. *Front Oncol* 6: 242
324. van Wyk B-E, Wink C, Wink M (2004) *Handbuch der Arzneipflanzen*, 2. Aufl. Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart
325. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324(5930): 1029–1033
326. Verhoeven RD, Goldbohm AR, Poppel G. v. et al. (1996) Epidemiological Studies on Brassica Vegetables and Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (5): 733–748
327. Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. (1996) Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 35(4): 731–744
328. Vieira MLDS, Fonseca FLA, Costa LG et al. (2015) Supplementation with selenium can influence nausea, fatigue, physical, renal, and liver function of children and adolescents with cancer. *J Med Food* 18(1): 109–117
329. Vissers MCM, Das AB (2018) Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Front Physiol* 9: 809
330. Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA et al. (2000) Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hyperthermia treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 46(1): 179–185
331. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A et al. (2019) Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol* 30(12): 1914–1924
332. Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG et al. (2009) Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD005392
333. Wagner U, Marth C, Largillier R et al. (2012) Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 107(4): 588–591
334. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G et al. (2016) Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 387(10018): 545–557

335. Wanitschek A, Vigl S (2017) *Naturheilkunde bei Krebs*. Humboldt, Hannover
336. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EGWM et al. (2004) Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 40(11): 1713–1723
337. Witt CM, Außerer O, Baier S et al. (2015) Effectiveness of an additional individualized multi-component complementary medicine treatment on health-related quality of life in breast cancer patients: a pragmatic randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 149(2): 449–460
338. Wolf E, Milazzo S, Boehm K et al. (2011) Thymic peptides for treatment of cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003993
339. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB (2006) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000978
340. Yardley DA, Coleman R, Conte P et al. (2018) nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 29(8): 1763–1770
341. Yeom CH, Jung GC, Song KJ (2007) Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci* 22(1): 7–11
342. Yip D, Karapetis C, Strickland A et al. (2006) Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002093
343. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I (2014) The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet* 290(5): 839–842
344. Zhang J, Lin Y, Sun XJ et al. (2018) Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 29(8): 1741–1747
345. Zhang M, Liu X, Li J et al. (2007) Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004921
346. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U et al. (2018) Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 26(2): 615–624

9 Anhang

Tabelle 58: Verschiedene physikalische Techniken der Hyperthermie nach Abel und Beuth [1]

Verfahren	Methode
Ganzkörperhyperthermie	Infrarot-A (wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung in Iratherm-Anlagen), extrakorporaler Wärmeaustausch
Oberflächenhyperthermie	Kurz-/Mikrowellen/ Infrarot-A1
Tiefenhyperthermie	Kurz-/Dezimeterwellen, Ultraschall
Perfusionshyperthermie	Wärmekonvektion, extrakorporaler Wärmeaustausch
Interstitielle Thermotheapie	Antennen, ferromagnetische Partikel
Magnetflüssigkeitshyperthermie	Magnetide, magnetische Wechselwirkung

Tabelle 59: Einteilung der Ganzkörperhyperthermie nach Temperaturbereichen nach Holzhauer und Beuth [134]

Ganzkörperhyperthermie	Temperaturbereiche
Extreme Ganzkörperhyperthermie:	$>41,5$ bis $\leq 43,0$
Intermediäre Ganzkörperhyperthermie	>40 bis $\leq 41,5$
Moderate Ganzkörperhyperthermie	$>38,5$ bis $\leq 40,0$
Subklinische Ganzkörperhyperthermie	$>37,0$ bis $\leq 38,5$

Tabelle 60: Studienlage zur Misteltherapie bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Lebensqualität	Überlebenszeit	Krankheitsfreies Überleben	Supportiv	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit (n=2 639)	Verschiedene Neoplasien ⁽¹⁾	Kurativ/palliativ; CTx/RTx/H/Chirurgie ± MT	→	→	→	→ ⁽⁵⁾	[91]
Systematische Übersichtsarbeit (Cochrane) (n=3 484)	Verschiedene Neoplasien ⁽²⁾	Kurativ/palliativ; CTx/RTx ± MT	↑	→	n.e.	→ ⁽⁵⁾	[135]
Übersichtsarbeit (n=1 074)	Verschiedene Neoplasien ⁽³⁾	Kurativ/palliativ; CTx/RTx ± MT	↑ ⁽⁴⁾	n.e.	n.e.	→	[175]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase III (n=220)	Pankreaskarzinom	Palliativ; Abgeschlossene CTx ± MT	n.e.	↑	n.e.	↑ ⁽⁶⁾	[312]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase II (n=95)	Mammakarzinom	Kurativ; adjuvante CTx ± MT	↑	n.e.	n.e.	→ ⁽⁷⁾	[313]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=61)	Mammakarzinom	Kurativ; adjuvante CTx ± MT	↑	n.e.	→	n.e.	[314]
Prospektive kontrollierte Kohortenstudie (n=76)	Mammakarzinom	Kurativ/palliativ; CTx ± MT	n.e.	→	→	↑ ⁽⁸⁾	[107]
Prospektive kontrollierte Kohortenstudie (n=34)	Mammakarzinom	Kurativ/palliativ; CTx ± MT	n.e.	↑	n.e.	↑ ⁽⁸⁾	[108]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase II (n=72)	NSCLC Stadium III und IV	(Kurativ)/palliativ ⁽¹⁰⁾ ; CTx ± MT	→	→	→	↑ ⁽⁹⁾	[17]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=399)	HNO-Tumore	Kurativ; adjuvante RTx/Chirurgie ± MT	→	n.e.	→	n.e.	[299]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=477)	HNO-Tumore	Kurativ/palliativ; Chirurgie ± RTx ± MT	→	→	→	n.e.	[298]
Matched-Pair Studie; randomisiert (n=44); nicht-randomisiert (n=64)	Malignes Melanom	Kurativ; CTx/RTx/Chirurgie/IT ± MT	↑	→	→	↑ ⁽⁸⁾	[111]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=830)	Malignes Melanom; >3mm, Stadium III	Kurativ; adjuvant ± IFT ± MT	n.e.	→	→	n.e.	[164]

Fortsetzung Tabelle 60: Studienlage zur Misteltherapie bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Lebensqualität	Überlebenszeit	Krankheitsfreies Überleben	Supportiv	Referenzen
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase II (n=45)	Urothelkarzinom; pTa G1-2;	Kurativ; adjuvant ± MT	n.e.	n.e.	→	n.e.	[103]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=64)	Kolorektales Karzinom Stadium Ducales C/D	Kurativ/palliativ; CTx/ Chirurgie ± MT	n.e.	↑	n.e.	n.e.	[47]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=38)	Malignes Gliom Stadium III/IV	Kurativ/palliativ; Chirurgie/RTx ± MT	n.e.	↑	→	n.e.	[184]
Randomisiert mit historischer Kontrollgruppe (n=20)	Osteosarkom; lokal rezidivierend	Kurativ; Chirurgie/ adjuvante CTx oder MT	↑	n.e.	↑	n.e.	[194]
Prospektiv kontrollierte Kohortenstudie (n=38)	Zervixkarzinom; metastasiert/nicht metastasiert	Kurativ/palliativ; Chirurgie/RTx/CTx ± MT	↑	→	n.e.	(8) ↑	[109]
Prospektiv randomisiert kontrollierte/nicht kontrollierte Kohortenstudie (n=112)	Uteruskarzinom; metastasiert/nicht metastasiert	Kurativ/palliativ; Chirurgie/RTx/CTx ± MT	↑	↑	n.e.	(8) ↑	[112]
Prospektiv kontrollierte Kohortenstudie (n=82)	Ovarialkarzinom; metastasiert/nicht metastasiert	Kurativ/palliativ; Chirurgie/CTx ± MT	n.e.	↑	n.e.	(8) ↑	[110]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=32)	Magenkarzinom; Stadium Ib, II	Kurativ; Chirurgie/adjuvante CTx ± MT	↑	n.e.	n.e.	(11) ↑	[161]

CTx =Chemotherapie; RTx=Radiotherapie; IT=Immuntherapie; IFT=Interferontherapie; MT=Misteltherapie
 NSCLC = Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

- 1) Neoplasie der Blase, Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Uteruskarzinom, Ovarialkarzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, HNO-Tumore, Gliome, Pulmologische Neoplasien, Melanome und Osteosarkome
 - 2) Jegliche Neoplasien in allen Stadien wurden in die Studie eingeschlossen
 - 3) Kolonkarzinom, Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Hals-Nasen-Ohre (HNO)- Tumore
 - 4) Verbesserung der Lebensqualität bei der Therapie des Mammakarzinoms
 - 5) Chemotherapie-induzierte Nebenwirkungen
 - 6) Verbesserung von Symptomen wie Gewichtsverlust, Emesis, Diarrhoen, Schmerzen und Angst
 - 7) Keine statistisch signifikante Verbesserung der chemotherapie-induzierten Neutropenie (p=0,628)
 - 8) Psychosomatische Selbstregulation verbessert
 - 9) Weniger Hospitalisationen, weniger Dosisreduktionen der Chemotherapie, weniger Grad 3-4 Nebenwirkungen der Chemotherapie (nicht-hämatologisch)
 - 10) 65% Stadium IV
 - 11) Weniger Diarrhoen und Leukozytenzahl gesteigert in der Gruppe mit Misteltherapie
- ↑ Verbesserung des genannten Merkmals
 → Weder positiver noch negativer Effekt auf das genannte Merkmal

Tabelle 61: Prävention von Tumorerkrankungen durch vermehrte Vitamin C Aufnahme

Studientyp	Tumor	Präventive Eigenschaften durch erhöhte Vitamin C-Zufuhr	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=103 658)	Prostatakarzinom	↑	[15]
Kohortenstudie (n=3 405)	Mammakarzinom	↑	[119]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=8 938)	Bronchialkarzinom	↑	[195]
Gepoolte Analyse von 10 Kohortenstudien (n=1 973)	Ovarialkarzinom	→	[168]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=3 955)	Ösophaguskarzinom	↑	[34]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (Beobachtungsstudien) (n=4827)	Pankreaskarzinom	↑	[84]
Kohortenstudie (n=120 852)	HNO-Tumore	↑	[230]
Gepoolte Analyse von 10 Fall-Kontrollstudien (n=5959 Fälle / n=12 248 Kontrollen)	HNO-Tumore	↑	[79]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=170 525)	Gastrointestinal Tumore	→	[29]

↑ = Prävention von Malignomen durch Vitamin C
 → = Keine Prävention von Malignomen durch Vitamin C

Tabelle 62: Prävention von Tumorerkrankungen durch vermehrte Selenaufnahme

Studientyp	Tumor	Präventive Eigenschaften durch erhöhte Selenzufuhr	Referenzen
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=26 138)	Mammakarzinom Bronchialkarzinom Ösophaguskarzinom Magenkarzinom Prostatakarzinom Kolorektales Karzinom Blasenkarzinom Hautkarzinom	↑ →	[38]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (21 Studien)	Prostatakarzinom	↑	[162]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse (n=1 291)	Schilddrüsenkarzinom	↑	[288]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=35 533)	Prostatakarzinom	→	[191]
Fall-Kontroll Studie (n=200)	Pankreaskarzinom	* ↑	[185]

↑ = Prävention von Malignomen durch Selen
 → = Keine Prävention von Malignomen durch Selen

*erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, nur bei erniedrigten Selenwerten und erhöhten Kupferwerten im Serum

Tabelle 63: Studienlage zur Therapie mit Enzymen bei onkologischen Erkrankungen

Studientyp	Tumor	Therapie	Lebensqualität	Überlebenszeit	Krankheitsfreies Überleben	Supportiv	Referenzen
Retroelektive Kohortenstudie (n=265)	Multiples Myelom Stadium I-III	* CTx ± ET	n.e.	↑	↑	n.e.	[272]
Prospektiv randomisiert kontrolliert (n=100)	HNO-Tumore Stadium I-III	Kurativ/palliativ; RTx ± ET	n.e.	n.e.	n.e.	(1) ↑	[114]
Systematische Übersichtsarbeit; Metaanalyse	Verschiedene Neoplasien	Kurativ/palliativ; RTx ± ET u.a.	n.e.	n.e.	n.e.	(2) ↑	[49]
Prospektiv randomisiert kontrolliert Phase III (n=69)	Oropharynxkarzinome	Kurativ/palliativ; RTx ± ET	n.e.	n.e.	n.e.	→	[74]
Retroelektive Kohortenstudie (n=1 242)	Kolorektales Karzinom	Kurativ/palliativ; CTx/RTx/Chirurgie ± ET	n.e.	→	n.e.	(3) ↑	[256]
Retroelektive Kohortenstudie (n=2 339)	Mammakarzinom; nicht metastasiert	Kurativ/palliativ; CTx/RTx/H/Chirurgie ± ET	↑	→	n.e.	(4) ↑	[23]
Prospektiv randomisiert (n=120)	Cervixkarzinom; lokal fortgeschritten; Stadium IIa, IIb oder IIIb	Kurativ/palliativ RTx ± ET	n.e.	n.e.	n.e.	(5) ↑	[64]

n.e. =Nicht erfasst

CTx =Chemotherapie

RTx =Radiotherapie

H =Hormontherapie

ET =Enzymtherapie

1) Reduktion radiotherapie-induzierter oraler Mukositis, Dysphagie und lokaler Hautreaktion

2) Reduktion von Hautreaktionen nach Radiotherapie

3) Reduktion von Emesis, Fatigue, Depression, Schlaflosigkeit

4) Reduktion von Emesis, gastrointestinalen Symptomen, Fatigue

5) Reduktion von Hautreaktionen nach Radiotherapie

↑ = Verbesserung des genannten Merkmals

→ = Weder positiver noch negativer Effekt auf das genannte Merkmal

* =Kuration nur in wenigen Fällen möglich [129]

Tabelle 64: Herkunftsland der Patienten nach Tumorentität

Herkunftsland	NSCLC	Pankreaskarzinom	Mammakarzinom	Prostatakarzinom	Kolorektales Karzinom	Ovarialkarzinom
Ägypten	0	1	0	0	0	0
Äthiopien	0	0	1	0	0	0
Australien	8	14	33	15	17	0
Bahrain	0	0	1	0	0	0
Belgien	0	0	1	0	0	0
Bulgarien	0	1	1	0	2	0
China	0	0	3	0	0	0
Deutschland	25	27	114	34	55	41
Dänemark	0	1	2	0	0	0
Estland	0	0	1	0	1	0
Frankreich	2	2	2	0	1	0
Griechenland	4	10	18	3	10	3
Hongkong	1	0	0	0	0	0
Indien	1	0	1	0	0	0
Indonesien	0	0	0	1	0	0
Irak	0	1	3	0	0	0
Iran	0	0	1	0	0	1
Irland	3	0	3	0	1	0
Israel	0	0	0	1	0	0
Italien	0	0	1	0	0	0
Jordanien	0	2	1	0	2	0
Kamerun	0	0	1	0	0	0
Kanada	6	4	11	6	13	3
Kroatien	0	0	1	0	0	0
Lettland	0	0	0	0	1	0
Libanon	0	0	1	0	2	0
Malaysia	2	2	6	0	2	0
Malta	0	0	3	0	0	0
Mazedonien	0	0	0	0	1	0
Neuseeland	0	1	3	1	0	0
Niederlande	1	2	3	2	0	0
Nigeria	0	0	1	0	0	0
Norwegen	2	4	3	0	5	0

Fortsetzung Tabelle 64: Herkunftsland der Patienten nach Tumorentität

Herkunftsland	NSCLC	Pankreaskarzinom	Mammakarzinom	Prostatakarzinom	Kolorektales Karzinom	Ovarialkarzinom
Oman	0	0	3	0	3	1
Polen	0	0	2	1	0	0
Portugal	0	0	0	0	1	0
Puerto Rico	0	0	0	1	0	0
Rumänien	0	1	2	0	3	1
Russland	0	0	2	0	1	0
Saudi-Arabien	0	0	1	0	1	0
Schottland	0	0	1	0	0	0
Schweden	0	0	2	0	0	0
Schweiz	1	0	0	0	3	0
Serbien	0	0	1	0	0	0
Spanien	1	2	1	0	1	0
Südafrika	0	1	2	0	1	0
Thailand	0	0	1	0	0	0
Türkei	0	2	0	0	1	0
Ukraine	0	0	0	0	3	0
Ungarn	2	1	1	0	2	0
USA	9	8	37	18	27	4
Vereinigtes Königreich	5	3	24	10	19	6
Vereinigte arabische Emirate	0	0	1	0	1	0
Zimbabwe	0	0	0	1	0	0
Zypern	0	1	2	0	0	0
Fehlende Daten	1	4	4	3	2	2

Tabelle 65: Studienlage zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
AWMF-S-3 Leitlinie Lungenkarzinom	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV	8-18 Monate	[179]
Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone (n=1 048)	Vorbehandelte Patienten (1-2 Chemotherapieregime) im Stadium IIIB und IV	7,5 vs. 8,5 Monate	[277]
Phase III Study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer (n=566)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	9,7 vs. 12,3 Monate	[85]
Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater (n=305)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	14,2 vs. 30 Monate	[262]
Phase III Study Pembrolizumab vs. Chemotherapy für PD-L1 positive NSCLC (n=1 274)	Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne vorherige Therapie, PDL-1 Tumor proportion score >1%	12,1 vs. 20 Monate (PDL1-TPS (Tumor Proportion score >50%))	[222]
Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer (n=151)	Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne vorherige Therapie; palliative Therapie+onkologische Therapie	8,9 vs. 11,6 Monate	[309]
Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer Cochrane systematic review; (10 Studien n= 5 017)	Patienten mit NSCLC im Stadium IV, mit oder ohne vorherige Therapie	7,5-8,1 Monate	[275]
Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab in Patients with previously treated advanced Non Small Cell Lung Cancer (n=129)	Patienten mit NSCLC im Stadium IV, 1-5 vorherige Chemotherapien	9,9 Monate	[98]
Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer (n=878)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV, oder einem Rezidiv ohne vorherige Chemotherapie	10,3 vs. 12,3 Monate	[274]
Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (n=1 207)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Chemotherapie	7,9 Monate	[279]
Randomised Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin VS. Vinorelbine plus Cisplatin with advanced NSCLC (n=202)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	8 vs. 8 Monate	[159]

Fortsetzung Tabelle 65: Studienlage zum nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Randomised Phase III Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) (n=1 217)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	17,4 vs. 18,8 Monate	[93]
Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial (n=1 253)	Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit vorheriger Chemotherapie	9,1 vs. 10,5 Monate	[95]
Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial (n=1 172)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	10,8 vs. 11 Monate	[96]
TRIBUTE: A Phase III Trial of Erlotinib Hydrochloride (OSI-774) Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (n=1 059)	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV ohne vorherige Therapie	10,6 vs. 10,5 Monate Nicht-Raucher: 22,5 vs. 10,1 Monate	[126]

Tabelle 66: Studienlage zum metastasierten / lokal inoperablem Pankreaskarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Phase II-III Trial FOLFIRI-NOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer (n= 342)	Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	11,1 vs. 6,8 Monate	[54]
Phase III trial Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (n=861)	Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	6,7 vs.8,5 Monate	[131]
Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (n=569)	Patienten mit einem inoperablen / metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	6.2 vs. 5.9 Monate	[224]
Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer; Cochrane systematic review; (50 Studien)	Patienten mit einem inoperablen / metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit* aller Studien 7,5 Monate; (0,6-14,5 Monate)	[342]
Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer; Cochrane systematic review; (42 Studien)	Patienten mit einem inoperablen / metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit* aller Studien 6,9 Monate (3,2-13,7 Monate)	[51]
Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (n=117)	Patienten mit einem inoperablen Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	13,7 v.s 8,0 Monate	[204]
Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study (n=67)	Patienten mit einem inoperablen / metastasierten Pankreaskarzinom ohne vorherige Chemotherapie	11,9 vs. 7,1 Monate	[251]
Phase III trial Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (n=417)	Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom mit vorheriger Chemotherapie	6,1 vs. 4,2 Monate	[334]
Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials	Patienten mit einem inoperablen / metastasierten Pankreaskarzinom mit vorheriger Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit* aller Studien 4,5 Monate (0,6-16,4 Monate)	[233]
Impact of the combination of S-1 administration prior to gemcitabine as a second-line therapy for unresectable/re-current pancreatic cancer	Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom mit vorheriger Chemotherapie	12,3 Monate ⁽²⁾	[234]

Fortsetzung Tabelle 66: Studienlage zum metastasierten / lokal inoperablem Pankreaskarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer: Cochrane systematic review; (2 Studien)	Palliative Therapie vs. kurative Operation bei Patienten mit einem lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	Evidenz von geringer Qualität für eine Verlängerung des Überlebens durch eine operative Therapie	[171]
Surgery versus radio-chemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial (n=42)	Palliative Therapie vs. kurative Operation bei Patienten mit einem lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	8,9 vs. 12,1 Monate	[71]
Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study (n= 34)	Chemoradiotherapie bei Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	14,5 vs. 6,7 Monate	[189]
Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer (n=31)	Chemoradiotherapie bei Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	13,2 vs. 6,4 Monate	[289]
Phase II placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer (n= 202)	Dasatinib in Kombination mit Gemcitabine bei Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	12,5 vs. 13,1 Monate	[83]
Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CTx) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. (n=442)	Patienten mit einem inoperablen therapeutisch kontrollierten ⁽³⁾ lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	15,3 vs. 16,5 Monate	[117]
Randomized Phase III Multi-Institutional Study of TNFerade Biologic With Fluorouracil and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Final Results (n=304)	Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	10 vs. 10 Monate	[127]
Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (n=74)	Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	9,2 vs. 11,1 Monate	[193]
Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, Phase II trial (n= 74)	Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	13,4 vs. 15,2 Monate	[229]
A phase II study of oral S-1 with concurrent radiotherapy followed by chemotherapy with S-1 alone for locally advanced pancreatic cancer (n=50)	Patienten mit einem inoperablen lokal-fortgeschrittenem nicht metastasierten Pankreaskarzinom	6,7 vs. 14,3 Monate	[290]

1) Details zu dieser Studie konnten nicht gefunden werden, laut einem systematischen Review handelt es dabei um ein Patientenkollektiv mit einer auf das Abdomen limitierten Erkrankung

2) Diese Studie wurde lediglich in Form einer Zusammenfassung publiziert, Patientencharakteristika und Therapiemodalitäten wurden nicht publiziert

3) Patienten, die nach 4 Monaten Therapie dadurch eine kontrollierte Erkrankung vorweisen konnten, wurden in die 2 Studienarme eingeschlossen

* Die überlegene mediane Überlebenszeit aller Studien wurde aufgelistet und daraus wiederum der Median ermittelt

Tabelle 67: Studienlage zum metastasierten Mammakarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Phase III study: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Her2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study) (n=808)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ohne vorherige Therapie	37,6 Monate	[304]
Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (n=323)	Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ohne vorherige Therapie	18 vs. 22 Monate	[301]
Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer; Cochrane systematic review; 12 Studien (n=2 317)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom; ohne vorherige Chemotherapie/ eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	§21,5 (13-22,4) Monate ab Erstlinientherapie	[67]
Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer; Phase III studies (n=722)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ohne vorherige Therapie	26,7 vs. 25,2 Monate	[215]
Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane systematic review; 28 Studien (n=6 871)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom; ohne vorherige Chemotherapie / eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	§*22,6 (9,4-30) Monate – ab Erstlinientherapie §*11,4 (9,4-15) Monate - ab Zweitlinientherapie	[99]
Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer; Cochrane systematic review;	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom; ohne vorherige Chemotherapie / eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	* 18 (10,1-22,5) Monate -ab Erstlinientherapie	[43]
Efficacy of eribulin in woman with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two Phase III studies (n=1 062)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit 1-5 vorherigen Therapieregimen	12,8 vs. 15,2 Monate	[317]
Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer; Cochrane systematic review; 24 Studien (n= 4 418)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom; ohne vorherige Chemotherapie / eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	§19,4 (10,4-37,4) Monate *21,9 (12,4-37,4) Monate-ab Erstlinientherapie	[80]
Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design (n=111)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ	13,3 Monate	[157]

Fortsetzung Tabelle 67: Studienlage zum metastasierten Mammakarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer (n=112)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ; ohne vorherige Chemotherapie (46%) eine oder mehrere vorherige Chemotherapien (54%)	7,5 vs. 10,4 Monate	[42]
Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multi-centre, phase III trial (n=240)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ ohne vorherige Therapie	22,3 vs. 18,6 Monate	[139]
Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer; Cochrane systematic review; 10 Studien (n=1 349)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ , ohne vorherige Chemotherapie/ eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	§16,4 (10,4-32,8) Monate	[81]
A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial (n=338)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ , ohne vorherige Chemotherapie (80%); eine oder mehrere vorherige Chemotherapien	12,8 vs. 12 Monate	[315]
nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial (n=191)	Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Triple-negativ , ohne vorherige Chemotherapie	16,8 vs. 12,1 Monate	[340]

*Studien, die nicht eindeutig einer Erst-oder Zweitlinientherapie zuzuordnen waren oder gemischte Kollektive aufwiesen, wurden nicht in die Zusammenfassung aufgenommen; erst Studien ab 1995 und Studien mit Patientenkollektiven, die metastasiert waren fließen in die Zusammenfassung ein

§ Die überlegene mediane Überlebenszeit aller Studien wurde aufgelistet und daraus wiederum der Median ermittelt

Tabelle 68: Studienlage zum metastasierten und / oder kastrationsrefraktären Prostatakarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (n=790)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	57,6 vs. 44 Monate	[305]
Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase III trial (n=192)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	58,9 vs. 54,2 Monate	[104]
Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial (n=2 962)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom (high risk) ohne vorherige Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung	Bis 81 Monate	[151]
Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. (LATITUDE) (n=1 199)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	54,3 vs. 36,3 Monate	[86] [87]
Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy (n=1 199)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom mit einer vorherige Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung	18,4 vs. 13,6 Monate	[278]
Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial (n=755)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom mit einer vorherige Chemotherapie für eine metastasierte Erkrankung	15,1 vs. 12,7 Monate	[33]
Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer; Cochrane systematic review; 47 Studien (n=6 929)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	*12,6 (8,7-23) Monate	[287]
Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study (n=1 006)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	16,3-19,2 Monate	[22]
Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy (n=1 033)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	27,2 Monate	[268]
Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (n=1 088)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	34,7 vs. 30,3 Monate	[269]
Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy (n=1 717)	Patienten mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom ohne vorherige Therapie für eine metastasierte Erkrankung	32,4 vs. 30,2 Monate	[20]

* Die überlegene mediane Überlebenszeit aller Studien wurde aufgelistet und daraus wiederum der Median ermittelt

Tabelle 69: Studienlage zum metastasierten kolorektalen Karzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Mediane Überlebenszeit	Referenzen
Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer; Cochrane systematic review; 33 Studien (n=15 025)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne mit vorherige Chemotherapie	*27,5 (14,3-34,2) Monate - ab Erstlinientherapie *10,7 (10,4-14,5) Monate - ab Zweitlinientherapie	[48]
Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer; Cochrane systematic review; 6 Studien (n=4 269)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorherige Chemotherapie	*20,3 (16,1-24,5) Monate	[332]
Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer (n=813)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorherige Chemotherapie	15,6 vs. 20,3 Monate	[138]
Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study (n=1 183)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorherige Chemotherapie	23,9 vs. 19,7 Monate	[75]
Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study (n=571)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorherige Chemotherapie	19,7-20,4 Monate	[316]
Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status (n=1 198)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ohne vorherige Chemotherapie	23,5 vs. 20 Monate	[321]
Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer Cochrane systematic review; 34 Studien (n=13 787)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einer vorheriger Chemotherapie	*12,5 (9,4-21,4) Monate - ab Zweitlinientherapie	[219]
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 (n=829)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit vorheriger Chemotherapie	10,8 vs. 12,9 Monate	[100]
Final results from a randomized phase III study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (n=1 168)	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einer vorherigen Chemotherapie	14,5 vs. 12,5	[248]

* Die überlegene mediane Überlebenszeit aller Studien wurde aufgelistet und daraus wiederum der Median ermittelt

Tabelle 70: Studienlage zum metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Überlebenszeit	Referenzen
Vergleichbar mit dem Gesamtüberleben des Patientenkollektivs mit Ovarialkarzinom der vorliegenden Studie			
Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results (n=1 528)	Frühe Stadien des Ovarialkarzinoms mit einem hohen Risikoprofil oder fortgeschrittenen Stadien; keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mittlere Überlebenszeit 44,6-45,5 Monate	[242]
Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer (40 Studien)	Keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 30-48 Monate	[55]
ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (n=1 526)	Keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 33 Monate	[142]
Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer (n=208)	Keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 31 Monate	[237]
Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study (n=792)	Keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 48,7 Monate	[243]
Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial (n=2 074)	Keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 35,4-36,1 Monate	[143]
A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer (n=798)	Stadium IIIB-IV; keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 43,4-47,8 Monate	[76]
Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results (n=680)	Stadium IIB, IIC, III, oder IV; keine vorherige Chemotherapie; jetzt Chemotherapie nach Debulking-Operation	Mediane Überlebenszeit 35,6 vs. 25,8 Monate	[254]

Fortsetzung Tabelle 70: Studienlage zum metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Überlebenszeit	Referenzen
Vergleichbar mit dem Überleben ab Erstlinientherapie des Patientenkollektivs mit Ovarialkarzinom der vorliegenden Studie			
Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (n=484)	Erste Chemotherapie nach einem Rezidiv-platinsensibel	Mediane Überlebenszeit 33,6 vs. 32,9 Monate	[3]
A randomized phase II study evaluating the combination of carboplatin-based chemotherapy with pertuzumab versus carboplatin-based therapy alone in patients with relapsed, platinum-sensitive ovarian cancer (n=149)	Erste Chemotherapie nach einem Rezidiv-platinsensibel	Mediane Überlebenszeit 28,2 Monate	[158]
Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial (n=802)	Rezidiv (> 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 29 vs. 24 Monate	[244]
Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens (n=97)	Rezidiv (> 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 25,8 vs. 34,7 Monate	[41]
Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) (n=274)	Rezidiv (> 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 13,8 vs. 10,3 Monate	[208]
Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma (n=226)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Platinresistent: Mediane Überlebenszeit 7,1-18 Monate	[32]
	Rezidiv (> 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Platinsensibel: Mediane Überlebenszeit 15,9 vs. 21,3 Monate	
Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group (n=502)	Rezidiv (< 12 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Platinresistent: Mediane Überlebenszeit 10,6 Monate	[286]
	Rezidiv (> 12 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Platinsensibel: Mediane Überlebenszeit 21,9 Monate	
Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients (n=976)	Rezidiv (> 6 Monate) nach einer (83; 88%) oder zwei (12%; 17%) Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 30,7 vs. 33 Monate	[333]

Fortsetzung Tabelle 70: Studienlage zum metastasierten / palliativen Ovarialkarzinom

Studientyp/Leitlinie	Patientenkollektiv	Überlebenszeit	Referenzen
Vergleichbar mit dem Überleben des platinresistenten Patientenkollektivs mit Ovarialkarzinom der vorliegenden Studie			
Clinical Activity of Gemcitabine Plus Pertuzumab in Platinum-Resistant Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer (n=131)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 13 vs. 13,1 Monate	[201]
Randomized Phase II Trial of Seribantumab in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian Cancer (n=223)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 13,7 vs. 7,9 Monate	[192]
Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial Evaluating Pertuzumab Combined With Chemotherapy for Low Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 mRNA-Expressing Platinum-Resistant Ovarian Cancer (PENELOPE) (n=324)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 10,2 vs. 7,9 Monate	[172]
Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer (n=195)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 12,7 vs. 13,5 Monate	[231]
Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial (n=361)	Rezidiv (< 6 Monate) nach einer Platin basierten Chemotherapie	Mediane Überlebenszeit 13,3 vs. 16,6 Monate	[259]

Tabelle 71: Überlebenszeiten im Vergleich zu relevanten Studien

	Überlebenszeiten der vorliegenden Arbeit Median (Monate)		Überlebenszeiten aus großen relevanten Studien Median (Monate)	
	Erstlinientherapie	Zweitlinien- therapie	Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie
NSCLC	20,2 (0,5-67,0)		14,2 (1,2-50,3)	8-18 [179]
Pankreaskarzi- nom	13,5 (1,0-89,1)		10,1 (0,3-31,3)	7,5-10,5 [95,98,277]
Mammakarzi- nom	37,2 (1,6-209,0)		24,1 (0,1-146,6)	6,9 (3,2-13,7) [51] 7,5 (0,6-14,5) [342] 11,1 vs. 6,8 [54]
Mammakarzi- nom; Triple-ne- gativ	17,1 (2,9-86,7)		9,7 (0,6-37,1)	4,5 (0,6-16,4) [233] 6,1 vs. 4,2 [334]
Prostata	62,9 (4,0-224,8)		27,8 (2,0-108,8)	21,5 (13-22,4) [67] 22,6 (9,4-30) [99] 18 (10,1-22,5) [43] 21,9 (12,4-37,4) [80]
Prostatakarzi- nom-CRPC	37,6 (4,7-104,7)			15,2 vs. 12,8 [317] 11,4 (9,4-15) [99]
Kolorektales Karzinom	24,7 (2,1-198,3)		14,7 (1,5-66,0)	16,4 (10,4-32,8)- Erst- und Zweitlinientherapie [81] 22,3 vs. 18,6 - Erstlinientherapie [139] 16,8 vs. 12,1 -Erstlinientherapie [340] 12,8 vs. 12- 80% Erstlinientherapie [315]
Ovarialkarzi- nom	Gesamtüberleben: 43 (14,7-106,1)	Erstli- nienthe- rapie: 30,1 (2,8-82,9)	Zweitlinien- therapie: 18,3 (1,0-72,8)	56 (36,3-81,0) [86,87,104,151,305] 18,4 vs. 13,6 [278] 15,1 vs. 12,7 [33]
Ovarialkarzi- nom-platinre- fraktär	17,9 (2,0-82,9)			12,6 (8,7-23,0) [287] 16,3-19,2 [22] 34,7 vs. 30,3 [269] 27,2 [268] 32,4 vs. 30,2 [20]
				27,5 (14,3-34,2) [48] 20,3 (16,1-24,5) [332]
				12,5 (9,4-21,4) [219] 10,7 (10,4-14,5) [48]
				Gesamtüberleben: 40,8 (31-48,7) [55,76,142,143,237,242,243,254]
				Erstlinientherapie: 28,6 (13,8-34,7) [3,32,41,158,208,244,286,333]
				13,5 (10,2-18,0) [32,172,192,201,231,259,286]

CRPC = Kastrationsrefraktäres Prostatakarzinom

10 Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

11 Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Winfried Padberg und auch Herrn Prof. Dr. Alexander Herzog für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie die Ermöglichung meiner Doktorarbeit. Für die außerordentlich gewissenhafte Betreuung bedanke ich mich bei Dr. Martin Reichert, der darüber hinaus durch seine stete Hilfsbereitschaft und seine Ratschläge rund um das Thema meiner Dissertation maßgeblich zu deren Gelingen beigetragen hat. Einen besonderen Dank an die Mitarbeiter der Fachklinik Dr. Herzog, für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und der Ermöglichung der Datenerhebung in der Klinik. Herrn Dr. Jörn Pons-Kühnemann sowie Christoph Roß möchte ich für die Anregungen und Hilfestellungen bezüglich der Statistik dieser Arbeit danken.

In außerordentlichem Maße bedanke ich mich bei meiner Mutter, meiner Ehefrau, sowie Herrn Prof. Dr. Christian Görg, die mich stets während des Studiums der Humanmedizin und in allen Vorhaben voller Geduld unterstützt haben.