

Dr. med. dent. Marcus Keck  
Dr. med.

## **Vergleich zweier neoadjuvanter Radiochemotherapien bei fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen (Cis-Platin versus Paclitaxel/Carbolplatin)**

Geboren am 23.03.1971 in Heidelberg  
Staatsexamen am 06.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mund-Zahn-Kieferheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Mühling

Die simultanen Radiochemotherapien haben ihre Stellung als anerkanntes therapeutisches Mittel, im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte, bei der Primärbehandlung von Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich behaupten können. Sie haben sich als effizientes Konzept der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen erwiesen.

Aufgrund der sehr guten in der Literatur beobachteten Ansprechraten, wurde als Alternative zu den bereits länger in Anwendung befindlichen Radiochemotherapie-Protokollen mit Cisplatin, das Platinderivat der zweiten Generation Carboplatin - ebenfalls in Kombination mit Taxol - angewandt. Insbesondere die unter einer Behandlung mit Cisplatin auftretenden, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie vor allem die Nephrotoxizität, Ototoxizität und Neurotoxizität, haben die Anwendung des alternativen platinhaltigen Chemotherapeutikums Carboplatin begünstigt. Hierbei stehen zwar nicht die Nierenfunktionsstörungen im Vordergrund, die die Dosis limitierende Nebenwirkung ist jedoch vielmehr die Myelotoxizität. Daher wurden in dieser Arbeit die unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen dokumentiert und ein besonderes Interesse auf die Blutbildkontrolle und die Ansprechraten gelegt.

In der Studie wurde der Vergleich von 19 evaluierbaren Patienten durchgeführt, die nach dem präoperativen Radiochemotherapie-Protokoll Hannover behandelt wurden. Nach Abschluss der Vorbehandlung erfüllten 17 Patienten die Studienbedingungen. Für sie wurden Vergleichspartner aus einer 159 Patienten umfassenden Datenbank ausgesucht, die nach dem Essener-Protokoll behandelt wurden. Diese wurden nach den Gesichtspunkten, das Tumolvolumen, TNM-Klassifikation, Geschlecht und das Alter des Patienten gematched. In einem Fall wurde die geschlechtliche Zuordnung der Übereinstimmung des Tumolvolumens untergeordnet und konnte somit nicht berücksichtigt werden.

Das Durchschnittsalter lag in der Hannover-Gruppe bei 59 Jahren (14 Männer, 3 Frauen) und in der Essener-Gruppe bei 55 Jahren (15 Männer, 2 Frauen).

Die Chemotherapie wurde mit den Substanzen Taxol 40mg/m<sup>2</sup> KOF plus Carboplatin AUC1,5 in den Wochen 1-5 jeweils an Tag 1 verabreicht. Gleichzeitig erfolgt eine Strahlentherapie der Tumorregion und angrenzenden Lymphabflusswege mit Einzeldosen von 1,8Gy pro Tag/an fünf Wochentagen, bis zur Gesamtdosis von 40Gy. Die im Anschluss vorgenommene Tumorsektion wurde in Anlehnung an die von der DÖSAK veröffentlichten Empfehlungen durchgeführt. Die neck-dissection wurde in Abhängigkeit der Halslymphknotenbefunde radikal oder funktionell operiert.

Insgesamt resultierte eine gute Therapieverträglichkeit und eine hohe compliance von Seiten der Patienten. Hinsichtlich der Nebenwirkungen, im Besonderen der Myelosuppression, zeichnete sich folgendes ab:

Mukositis und Hauterythem wurden in der Therapiestudie in verstärktem Maß und vor allem in stärkerer Ausprägung (Mukositis Grad III: 52,9% gegenüber 23,5%, Grad IV 5,8% gegenüber 0; Hauterythem Grad I 41,2% gegenüber 17,6% , Grad II 17,6% gegenüber 5,9%) beobachtet.

Die Auswirkungen auf das weiße Blutbild zeigen eine deutlichere Myelosuppression unter den Patienten der Therapiestudie: Grad 0 Hannover: 35,3% - Essen: 82,4%; Grad I Hannover: 35,3% - Essen: 17,6% ; Grad II Hannover 29,4% - Essen 0%; (Einteilung CTC)

Im Literaturvergleich lässt sich eine deutliche Abhängigkeit der Ausprägung der Leukopenie von der Strahlenintensität und der Dosierung von Paclitaxel abzeichnen.

Die in der Heidelberger Therapiestudie aufgetretenen Nebenwirkungen ließen sich komplikationslos beherrschen, so dass für die Patienten zusätzliche Belastungen möglichst gering gehalten wurden und eine größtmögliche Lebensqualität gesichert wurde.

Die Ansprechraten nach histopathologischer Aufarbeitung sind den Primärtumor betreffend in beiden Therapiegruppen etwa gleichwertig verteilt: Hannover-Gruppe 58,8% pPR und 41,2% pCR; Lymphknotenaufarbeitung: Hannover-Gruppe 23,5% pPR und 76,5% pCR; Essener-Gruppe 62,5% pPR und 37,5% pCR.

Abschließend lässt sich beurteilen: Für eine geringere Nephrotoxizität wird eine geringgradig ausgeprägte Myelotoxizität akzeptiert und dies bei gleichen Ansprechraten hinsichtlich des Primärsitus und besseren Ansprechraten hinsichtlich der befallenen Lymphknoten.