

Jörg Nollert

Dr. med.

Klinischer Verlauf und Ergebnisse der akzelerierten Radiochemotherapie mit Carboplatin bei inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs - eine Phase II/III-Studie -

Geboren am 22.11.1968 in Heidelberg

Reifeprüfung am 19.05.1988 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1995/96

Physikum am 30.03.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 15.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Maier

Bei 50 evaluierbaren Patienten (Durchschnittsalter 57,5 Jahre) mit fortgeschrittenen Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurde an der HNO-Universitätsklinik Heidelberg eine akzelerierte Radiochemotherapie mit Carboplatin im Rahmen einer Phase II/III-Studie durchgeführt. Therapiert wurde über 5 Wochen jeweils an Tag 1-5. An allen Therapietagen wurden morgens 2 Gy, in Woche 4 und 5 jeweils nach 6 Stunden zusätzlich 1,6 Gy bis zu einer GHD von 66 Gy appliziert. In der 1. und 5. Woche wurden 70mg/m^2 Körperoberfläche Carboplatin jeweils 4 Stunden nach morgentlicher Radiatio intravenös verabreicht.

Studienziel: Patientenbetreuung, Dokumentation der Tumorentwicklung, der unerwünschten Wirkungen (inklusive Prophylaxe und Therapie der Mukositis und Dermatitis) und des Follow up.

82% der Patienten zeigten eine sehr gute Compliance. Hinsichtlich einer Ansprechrates von 100% mit 28% CR und 72% PR, einer Rezidiv- bzw. Progredienzrate von 50% nach durchschnittlich 10,8 Monaten und einer Ein-, Zwei- und Dreijahresüberlebensrate von 72%, 46% und 32% zeichnet sich folgendes ab:

Die Therapiestudie schneidet gegenüber Chemotherapien und konventionell fraktionierten Radio- sowie Radiochemotherapien signifikant besser ab. Tendenziell zeigten unter diesen Aspekten akzelerierte Radio- und Radiochemotherapien vergleichbare oder bessere Ergebnisse. Mit einer Fernmetastasierungsrate von 36% nach durchschnittlich 36 Monaten und einer Zweitkarzinomrate von 12% schnitt die Therapiestudie gegenüber den verglichenen Therapien schlechter ab. Dies ist mit dem ungleich längeren medianen Beobachtungszeitraum der Studie von 16,5 (1,2 bis 58) Monaten erklärbar. Bezüglich unerwünschter Wirkungen wie Übelkeit und Erbrechen (G0-II:96%), Neurotoxizität (G0-I: 100%), Anaemie (G0-II: 100%), Ototoxizität (G0-II: 100%) und Nephrotoxizität (G0: 100%) bietet die akzelerierte Radiochemotherapie mit Carboplatin gegenüber den verglichenen Chemo- und Radiotherapien sowie teilweise auch akzelerierten Radiochemotherapien Vorteile. Hingegen fallen bei der Therapiestudie Dermatitis (GIII-IV: 44%), Mucositis (GIII-IV: 60%), Xerostomie (GIII-IV: 58%), Dysphagie (GIII-IV: 64%), Leukozytopenie (GIII-IV: 40%), Granulozytopenie (GIII-IV: 17%) gegenüber den verglichenen Chemo-, Radio- und kombinierten Radiochemotherapien negativ ins Gewicht. Diesbezüglich zeigten Untersuchungen von zellulären (Lymphozytensubpopulationen inklusive Mitogenstimulation) und subzellulären (Interleukine, Autoimmunantikörper) immunologischen Parametern folgendes: Die Therapiestudie verursachte eine ausgedehnte reversible Immunsuppression im Sinne einer Lymphozytopenie mit Lymphozytenminderfunktion sowie kompensatorisches Interleukinverhalten. Spätkomplikationen (Osteoradionekrose: 2%, tracheotomiepflichtiges radiogenes Larynxödem: 2%) waren im Vergleich zu anderen Radio- und Radiochemotherapien selten. Insgesamt resultierte eine gute Therapieverträglichkeit während Therapiewoche 1 bis 3. Eine entscheidende Lebensqualitätseinbuße erfolgte in Therapiewoche 4 aufgrund der begleitenden Aufsättigungsdosis. Inklusive eines

Rekonvaleszenzzeitraumes von 2 bis 3 Wochen, resultierte eine deutliche Einschränkung der Patienten innerhalb einer Zeitspanne von 4 bis 5 Wochen.

Bei 20 Patienten des Kollektivs wurde anhand von PCNA (Aktivitätsmarker für Tumorzellproliferation) die Evaluierbarkeit der Sensibilität von Karzinomen gegenüber der Therapie untersucht. Bei Überlebenszeiten >20 Monaten und höherer tumorfreier Überlebenszeit (15 Monate) resultierten PCNA-Indices < 9% ($p = 0,07$). Bei geringeren Überlebenszeiten (13 Monate) und tumorfreien Überlebenszeiten (6 Monate) resultierten PCNA-Indices > 9% ($p = 0.03$). Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob PCNA als praediktiver Assay verwendbar ist.