

Wöchentliche Applikation von Docetaxel/Carboplatin bzw. Docetaxel mono bei Patienten mit einem inoperablen oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich



Lakner/Decker, Rostock; Otremba/Reschke, Oldenburg; Ammon/Meyer/Müller, Göttingen; Eschenburg, Güstrow; Aldaoud/Schwarzer, Leipzig; Müller, Leer; Däßler, Freital; Tessen, Goslar; Rohrberg/Hurtz /Schmidt, Halle; Stauch, Kronach; Hoffmann/Zimmermann, Leipzig; Lebahn, Berlin; Schürer, Leipzig; Siehl/Söling, Kassel; Kindler/Dietzmann, Berlin; Scherpe/Steffens, Stade; IORC, Hamburg; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig, Hannover; Hempel, Rehling; Blau, Berlin; Rodemer, Wilhelmshaven

Einleitung

Zu den Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zählen die Karzinome des Mund- und Rachenraums, der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie des Kehlkopfs. Jährlich versterben in Deutschland mehr als 6.000 Menschen daran, während mit 12.000 Neuerkrankungen zu rechnen ist. Die Mortalität steigt, was auf die veränderte Altersstruktur zurückzuführen ist.

Besonders betroffen ist das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis von ca. 7:1 gegenüber Frauen¹.

Im metastasierten Stadium der Erkrankung bzw. bei rezidivierten Tumoren ist die Chemotherapie als Standard anzusehen. Ziel dieser palliativen Therapie ist die Symptomkontrolle. Als aktive Zytostatika gelten Methotrexat, Cisplatin, Carboplatin, 5-FU, Hydroxyurea, Doxorubicin und Bleomycin², wobei die Remissionsraten zwischen 6 und 35%, die mediane Überlebenszeit zwischen 4 und 6 Monate liegen. Mit platinhaltigen Kombinationstherapien kann die Remissionsrate auf bis zu 50% erhöht werden. Dies geht allerdings nicht mit einer Verlängerung der Überlebenszeit einher³.

Die Ansprechrate bei einer Docetaxel-Monotherapie liegt bei 70%. Darin enthalten sind eine Stabilisierung der Erkrankung zwischen 25-30%. Das mediane Überleben wurde in einer Studie mit 10 Monaten angegeben^{4,9}.

Es liegen Daten zu Kombinationen von Docetaxel mit Cisplatin, 5-FU, Vinorelbil und Ifosfamid vor. Zahlenmäßig ist die Kombination mit Cisplatin am besten belegt. Die Remissionsrate liegt zwischen 35 und 80%, das mediane Überleben in einer Studie bei 11 Monaten¹⁰⁻¹⁴.

Beobachtungsplan

Im Rahmen eines Qualitätssicherungsprojektes der Niedergelassenen internistischen Onkologen im nord/nord-ostdeutschen Raum wurde eine Chemotherapie, bestehend aus einer wöchentlichen Gabe Docetaxel/Carboplatin bzw. einer Docetaxel-Monotherapie bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich verabreicht und dokumentiert. Es handelt sich hier um zwei Substanzen, die ihre Wirksamkeit bei Kopf-Hals-Tumoren bewiesen haben und eine sehr gute Kombination darstellen. Es wurde Carboplatin statt Cisplatin gewählt, da die Nebenwirkungsrate beim Einsatz von Carboplatin geringer ist. Carboplatin ist weniger oto-, nephro- und neurotoxisch. Auch die emetogene Potenz ist geringer ausgeprägt. Carboplatin bedeutet außerdem eine geringere Rate an Thrombozytopenien. Ein vermindertes Nebenwirkungsspektrum bewirkt auch eine wöchentliche Applikation von Docetaxel gegenüber der drei-wöchentlichen Gabe. Dies äußert sich unter anderem in einer geringeren Rate an Neutropenien WHO-Grad 3/4.

Patienten

Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich

- A) - mit einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung \geq 6 Monate nach einer platinhaltigen Chemo- bzw. Radio-/Chemotherapie
- mit einem inoperablen Primärtumor und einer Fernmetastasierung, die nicht primär einer Strahlentherapie zugeführt werden können
- B) - mit einem primär refraktären Tumor unter Chemo- bzw. Radio-/Chemotherapie
- bei Frührezidiven (< 6 Monate nach platinhaltiger Chemo- bzw. Radio-/Chemotherapie)
- bei Patienten, die nicht für eine Kombinationschemotherapie aufgrund ihres Allgemeinzustandes in Frage kommen.

Die Patienten konnten chemotherapeutisch adjuvant bzw. radio-/chemotherapeutisch vorbehandelt sein.

Therapieplan

Ein Behandlungsblock bestand aus der wöchentlichen Applikation von

- A) Docetaxel 35 mg/m² als 1-stündige Infusion
- Carboplatin 150 mg/m² oder AUC 2 als 30-minütige Infusion
- B) Docetaxel 35 mg/m² als 1-stündige Infusion
- jeweils an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36.

Die Therapie wurde am Tag 50 wiederholt.

Alle Patientinnen erhielten eine antiallergische Prophylaxe mit Dexamethason (8 mg i.v. 30 min vor Docetaxel).

Patientencharakteristik

Demographische Angaben

Anzahl der auswertbaren Patienten: 100
 Altersmedian der Patienten: 59 Jahre (21-88 Jahre)
 medianer Karnofsky-Index zum Zeitpunkt der Ersterhebung: 80% (60-100%)
 Patienten mit einem Lokalrezidiv bzw. regionären Lymphknoten: 42 (42%)
 Patienten mit Fernmetastasen: 58 (58%)

Anamnese, Metastasenlokalisation

Tumordiagnose	n	%
Larynx	18	18
Hypopharynx	17	17
Zungengrund	17	17
Tonsillen	11	11
Oropharynx	10	10
Epipharynx	7	7
Mundboden	5	5
sonstige	15	15

Metastasenlokalisation	n = 111	%
Lymphknoten	47	42
Lunge	24	22
Leber	13	12
Hirn	6	5
Knochen	6	5
sonstige	15	14
multiple Metastasen (Patienten)	58	58

Kurative Vorbehandlung	n	%
keine	3	3
Operation	77	77
Strahlentherapie	72	72
neoadjuvante Chemotherapie	11	11
adjuvante Chemotherapie	11	11
Palliative Vorbehandlung	n	%
keine	70	70
eine Chemotherapie	23	23
2-5 Chemotherapien	7	7

Ergebnisse

Zentren (n = 22)	Anzahl der Patienten
2 (9%)	> 17
7 (32%)	4-9
13 (59%)	1-3

Von 1999-2003 wurden 118 Patientinnen behandelt. Zum Zeitpunkt der Auswertung (30. Dezember 2003) lagen 100 auswertbare Dokumentationsbögen vor. 36 Patienten erhielten eine Docetaxel-Monotherapie, 64 Patienten eine Kombinationstherapie.

	Docetaxel mono	Docetaxel/ Carboplatin	gesamt
	n = 36	n = 64	n = 100
1 st -line-Therapie	18 (50%)	52 (81%)	70 (70%)
\geq 2 nd -line-Therapie	18 (50%)	12 (19%)	30 (30%)

Behandlungsdauer

Die Patienten erhielten im Durchschnitt 9 Gaben (Spanne 1-23). Das entspricht einer Therapiedauer von 10 Wochen.

Die Therapie wurde in 47 Fällen aufgrund einer Tumorprogression beendet. Bei 18 Patienten war „Best response“ Abbruchkriterium. Weitere 11 Patienten verweigerten die Therapie.

Therapieverschiebungen waren bei 27 Patienten erforderlich (14% wegen hämatologischer Nebenwirkungen, 8% nicht-hämatologische Nebenwirkungen). Dosisreduktionen wurden bei 4 Patienten notwendig. 10 Patienten mussten stationär aufgenommen werden.

Wirksamkeit

Bei 6 Patienten war das Ansprechen nicht beurteilbar.

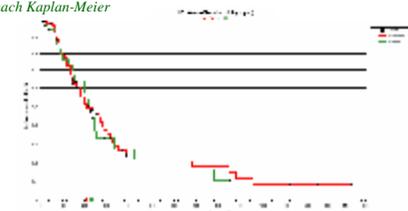
Therapieerfolg	Docetaxel mono	Docetaxel/Carboplatin	gesamt
	n = 36	n = 64	n = 100
CR	1 (3%)	2 (3%)	3 (3%)
PR	7 (19%)	24 (38%)	31 (31%)
OR	8 (22%)	26 (41%)	34 (34%)
NC	18 (50%)	20 (31%)	38 (38%)
PD	8 (22%)	14 (22%)	22 (22%)

Remissionsdauer/Überleben

	n	Docetaxel mono (Monate)	n	Docetaxel/ Carboplatin (Monate)	n	Gesamt (Monate)
mediane Remissionsdauer (Patienten mit CR/PR)	8	5,8	26	3,7	34	3,7
medianaes progressionsfreies Intervall (Patienten mit CR/PR/NC)	26	5,6 +	46	4,9 +	72	4,9 +
medianaes Gesamtüberleben	36	6,9 +	64	6,1 +	100	6,3 +

Gesamtüberleben

Überlebenskurve nach Kaplan-Meier



Toxizität (ausgenommen Alopezie)

	Toxizität (WHO) Grad 3/4	
	Docetaxel mono	Docetaxel/Carboplatin
Hämatologische Toxizität	n	n
Leukozytopenie	2 (6%)	15 (23%)
Thrombozytopenie	0	3 (5%)
Anämie	1 (3%)	2 (3%)
Nichthämatologische Toxizität		
Diarrhoe	3 (8%)	4 (6%)
Übelkeit/Erbrechen	2 (6%)	4 (6%)
Stomatitis	3 (8%)	1 (2%)

Diskussion

In diesem Qualitätssicherungsprojekt wurden 100 Patienten mit einem vorbehandelten Kopf-Hals-Tumor, die mit einer Docetaxel-Monotherapie bzw. einer Kombination aus Docetaxel und Carboplatin behandelt wurden, dokumentiert und ausgewertet. Mit der Kombinationstherapie konnte eine höhere Rate an kompletten bzw. partiellen Remissionen mit 41% gegenüber einer Monotherapie mit 22% erreicht werden. Die Gesamtansprechrate aus CR, PR und NC unterscheidet sich allerdings nicht (jeweils 72%). Auch das progressionsfreie Intervall in der Gruppe der Kombinationstherapie ist nicht auffällig besser als in der Gruppe der Monotherapie. Das mediane Überleben liegt bei 6,3 + Monaten.

Bei der Kombinationstherapie trat erwartungsgemäß eine höhere Hämatotoxizität auf, die zu einer häufigeren stationären Einweisung der Patienten führte (9 Patienten im Kombinationsarm, ein Patient in der Monotherapie).

Die Docetaxelhaltige Chemotherapie in der wöchentlichen Applikation zeichnet sich durch eine akzeptable Nebenwirkungsrate verbunden mit einer guten Tumor- und Symptomkontrolle in der Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen aus, wobei die Kombination mit Carboplatin der Monotherapie nicht überlegen zu sein scheint.

Die Daten aus diesem Qualitätssicherungsprojekt zeigen, dass es für Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor, die bereits vorbehandelt sind, noch eine Behandlungsoption mit einer palliativen, ambulant verabreichten Chemotherapie gibt. Die Toxizität dieser Therapie ist beherrschbar, die Wirksamkeit entspricht den vorliegenden Daten aus publizierten Studien.