

---

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie und Onkologie)  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll



KOMBINIERTE BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT  
BEREITS VORBEHANDELTEN UND REZIDIVIERTEN  
PLATTENEPITHEL-KARZINOMEN  
IM KOPF-HALS-BEREICH  
MIT PACLITAXEL ZWEIMAL PRO WOCHE UND  
SIMULTANER BESTRAHLUNG  
- ERGEBNISSE EINER PHASE I STUDIE -

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Thomas Büchele  
geboren am 26.02.1964 in Mannheim

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll
2. Prof. Dr. med. J. Dunst
3. PD. Dr. med. U. Vanhöfer

Eröffnung des Promotionsverfahrens am: 01.02.2005

Datum der Verteidigung: 11.10.2005

---

## WIDMUNG

Diese Dissertation möchte ich meinem ehemaligen klinischen Lehrer und Freund Herrn Oberarzt Dr. med Christoph Schöber widmen, der mich zu dieser Arbeit motiviert und mich geduldig bei meinen ersten Schritten in die klinische Medizin begleitet hat. Leider ist er viel zu früh verstorben.

Weiterhin möchte ich diese Arbeit allen Patienten und ihren Angehörigen widmen, die den Mut hatten trotz ihrer schweren und stigmatisierenden Erkrankung an dieser Studie teilzunehmen.

---

---

## **Referat**

### **Rationale:**

Basierend auf präklinischen und ersten klinischen Daten, die einen potentiell synergistischen Anti-Tumoreffekt für die Kombination Paclitaxel plus Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen gezeigt haben, entwickelten wir ein ambulant durchführbares Behandlungsschema für vorbehandelte Patienten (Bestrahlung plus/minus Chemotherapie) mit rezidivierten oder residuellen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Die Zielsetzung dieser Studie war die Definition der maximal tolerablen Dosis (MTD) von Paclitaxel, 2 mal pro Woche simultan zur Strahlentherapie gegeben. Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren die Evaluation der therapeutischen Aktivität und der Spättoxizität dieser Behandlung.

### **Methode:**

28 Patienten wurden in einem Zeitraum von 3,5 Jahren gemäss den Einschlusskriterien in diese Studie eingeschlossen. 17 Patienten mit inoperablen Lokalrezidiven und 11 Patienten mit R1/R2 Situation und Krankheitsprogression nach Primärbehandlung (Intervall > 3 Monate). 19 Patienten waren mit Strahlentherapie, 8 Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie vorbehandelt. 1 Patient war nur mit Chirurgie und Chemotherapie vorbehandelt gewesen. Bestrahlt wurde mit 2 Gy pro Tag, 5 Tage die Woche bis zu einer kumulativen Dosis von mindestens 36 Gy bis maximal 46 Gy in Abhängigkeit von den primär bestrahlten Volumina (die mediane Vorbelastung lag bei 64 Gy). Paclitaxel wurde 2 mal pro Woche für insgesamt acht Applikationen während des Bestrahlungszeitraumes verabreicht. Die Dosis von Paclitaxel wurde in sechs Dosisstufen (20, 30, 35, 40, 45, 50mg/m<sup>2</sup>) eskaliert. Die Toxizität wurde nach den Empfehlungen der AIO / ARO (Stand Juli 1995), die auf den NCI-CTC und den RTOG Kriterien basieren, bewertet. Für die Bewertung der Remissionen wurden die WHO Richtlinien verwendet.

### **Ergebnisse:**

Bei 25 Patienten konnte die Behandlung gemäß Studienprotokoll durchgeführt werden. Die MTD wurde auf Dosisstufe VI (50 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel) erreicht. Dosislimitierende Toxizitäten waren Mukosiden Grad III im Bereich des Strahlenfeldes, die länger als sieben Tage andauerten und eine febrile Neutropenie. Bis auf eine lokale Infektion III° im Strahlenfeld bei einem Patienten in Dosisstufe II traten keine weiteren Nebenwirkungen auf, die den Schweregrad II überschritten. 1 Patient verstarb 5 Monate nach Therapiebeginn an einer Tumorarrosionsblutung im Strahlenfeld (kumulative Strahlenbelastung 133 Gy). Dieser Todesfall wurde als therapiebedingte Spättoxizität gewertet. Die objektive Ansprechrate bei den 23 Patienten mit messbaren Tumoren lag bei 65% (1 komplette Remission, 14 partielle Remissionen). 5 Patienten (22%) zeigten eine Krankheitsstabilisierung, bei 3 Patienten (13%) kam es unter der Behandlung zu einer Progression. Die Zeit bis zur Tumorprogression lag im Median bei 5 Monaten (1 – 44 Monate), das Gesamtüberleben im Median bei 11 Monaten (1 – 67 Monate).

### **Schlussfolgerungen:**

Paclitaxel kombiniert mit simultaner Strahlentherapie ist eine effektive palliative Behandlungsoption für Patienten mit rezidivierten und vorbehandelten Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Für einige Patienten konnte mit dieser Behandlung ein Langzeitüberleben erreicht werden (2-Jahresüberlebensrate 18%). Die Behandlung ist problemlos ambulant durchführbar, wenn eine adäquate supportive Therapie gewährleistet ist. Die Ergebnisse rechtfertigen die Durchführung einer Phase II Studie um Effektivität und Akut- und Spättoxizität in einem größeren Patientenkollektiv beurteilen zu können.

Büchele, Thomas: Kombinierte Behandlung von Patienten mit bereits vorbehandelten und rezidivierten Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich mit Paclitaxel zweimal pro Woche und simultaner Bestrahlung - Ergebnisse einer Phase I Studie – Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 52 Seiten, 2005

---

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Stand der Chemotherapie und Strahlentherapie bei Kopf-/Hals-Karzinomen	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Behandlung von Kopf-/Hals-Karzinomen	1
1.1.3	Primärtherapie bei operablem Tumor (T1 bis T3, N0, Stadium I/II UICC)	2
1.1.4	Primärtherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und primär inoperablen Tumoren (T3-3, N1-3, M0, Stadium III UICC)	2
1.1.5	Therapie im Stadium IV (UICC) und lokal begrenztem Rezidiv	3
1.1.6	Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren	3
1.2	Wirkmechanismus, präklinische und klinische Daten zu Paclitaxel	4
1.2.1	Wirkmechanismus von Paclitaxel	5
1.2.2	In-vitro und klinische Daten von Paclitaxel bei Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-/Hals Bereich	8
1.2.3	Paclitaxel als „Radio-Sensitizer“	9
1.2.4	Klinische Daten zur Kombination von Paclitaxel und Strahlentherapie	10
1.3	Strahlentherapie	10
1.3.1	Technische Durchführung der Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren	11
1.3.2	Rationale zur Zweitbestrahlung von lokal rezidierten Tumoren	12
1.4	Begründung der Studie	15
2	Patienten und Methoden	16
2.1	Allgemeine Punkte	16
2.2	Studiendesign	16
2.3	Bewertung der Toxizität	17
2.4	Bewertung des Ansprechens	17
2.5	Patientenauswahl:	17
2.6	Behandlungsplan und Dosisescalation	18
2.7	Definition der dosislimitierenden Toxizitäten:	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Patientencharakteristika	21
3.2	Applikation der geplanten Behandlung in der Studie	24
3.2.1	Strahlentherapie	24
3.2.2	Chemotherapie	25
3.3	Toxizität	25
3.3.1	Akute Toxizitäten	25
3.3.2	Dosislimitierende Toxizität / Maximal tolerable Dosis	28
3.3.3	Spättoxizitäten	29
3.4	Ansprechen	31
3.5	Progressionsfreies Überleben und Gesamt-Überleben	33
3.5.1	Todesursachen	36
4	Diskussion	37
5	Literaturverzeichnis	42
6	Thesen	52
7	Curriculum vitae	A
8	Selbstständigkeitserklärung	G
9	Danksagung	H

---

---

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

5-FU	5-Fluorouracil
AIO	Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie
ARO	Arbeitsgemeinschaft radiologische Onkologie
CTC	Common Toxicity Criteria
DLT	dosislimitierende Toxizität
FDA	Food and Drug Administration
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICRU	International Commission for Radiation Units
i.v.	intravenös
MTD	maximal tolerable Dosis
NCI	National Cancer Institute, USA
PEG	percutane endoskopische Gastrostomie
p.os	orale Gabe
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
TTP	Zeit bis Progression (time to progression)
UICC	Union International Contre Cancer
WHO	World Health Organisation
↓	Strahlentherapie Einzeldosis
⊗	Chemotherapie Einzeldosis

---

---

## **1 Einleitung**

### **1.1 Stand der Chemotherapie und Strahlentherapie bei Kopf-/Hals-Karzinomen**

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes umfassen maligne Erkrankungen des Mund- und Rachenraumes, der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie des Kehlkopfes. An diesen Tumoren versterben jährlich etwa 6500 Menschen in Deutschland, wobei sich die Zahl insbesondere in den alten Bundesländern von 1973-1992 mehr als verdoppelt hat. Männer sind im Vergleich zu Frauen mit einem Verhältnis von ca. 5:1 deutlich häufiger betroffen. Die Inzidenz aller Tumoren im Kopf-/Hals Bereich zusammengenommen liegt bei etwa 31 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr [3].

Die Entstehung dieser Tumoren ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren sind insbesondere Nikotin und Alkohol, daneben virale Infektionen, kanzerogene Chemikalien, UV- und radioaktive Strahlung, schlechte Mundhygiene und chronische Traumen.

Maligne Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes sind überwiegend Plattenepithelkarzinome (etwa 90%), seltener Adenokarzinome oder Sarkome.

#### **1.1.2 Behandlung von Kopf-/Hals-Karzinomen**

Die Behandlung von Karzinomen der Kopf-/Hals-Region ist eine Herausforderung an die moderne Onkologie. In dieser funktionell und ästhetisch sehr sensiblen Körperregion führt ausgedehntes Tumorwachstum, aber auch eine radikale Operation zu körperlichen Stigmata, die die Lebensqualität des betroffenen Patienten entscheidend verändern können. Beeinträchtigung des Sprechvermögens, Störungen der Nahrungsaufnahme, und nicht zuletzt die negativen kosmetischen Folgen können zu erheblichen psychosozialen Belastungsfaktoren werden. Aus diesem Grund gewinnen multimodale Therapiekonzepte, die Radikalität und Funktionalität sorgfältig gegeneinander abwägen und sich neben der kurativen oder palliativen Zielsetzung auch am maximalen Erhalt der Lebensqualität orientieren, immer mehr an Bedeutung. Durch die sinnvolle Abstimmung von Radio- und Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch eine lokal begrenzte Chirurgie konnte zum Beispiel in den letzten Jahren

---

bei fortgeschrittenen Kopf-/Hals-Tumoren (Stadium III UICC) Heilungsraten erzielt werden, die denen von Radikaloperationen entsprechen. Nur durch die optimale Zusammenarbeit und den adäquaten Einsatz aller drei beteiligten Disziplinen kann man die Gesamtüberlebensrate der Patienten, die im wesentlichen von der lokalen Tumor-Kontrollrate und in zweiter Linie von der Verhinderung einer Fernmetastasierung abhängt, weiter verbessern [4,37].

### **1.1.3 Primärtherapie bei operablem Tumor (T1 bis T3, N0, Stadium I/II UICC)**

Die Therapie von Kopf-/Hals Tumoren im Stadium I oder II erfolgt durch Operation, Strahlentherapie und zytostatische Chemotherapie, die für sich oder kombiniert eingesetzt werden können. Die Entscheidung welche Therapie ausgewählt wird, erfolgt in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und Ausdehnung, histologischer Diagnose und Patientenwunsch. Generell wird primär eine Operation angestrebt, gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie oder einer postoperativen simultanen Radiochemotherapie. Die Zielsetzung der Therapie ist kurativ. Eine Induktions- oder neoadjuvante Radiochemotherapie ist derzeit Gegenstand von klinischen Studien. Bei geplanter organerhaltender Therapie bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen ist sie bereits als Standard zu betrachten. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt mit diesen multimodalen Behandlungskonzepten je nach Lokalisation und Stadium zwischen 40% (Mundhöhlenkarzinome) und > 90% (glottisches Larynxkarzinom) [27,33,34].

### **1.1.4 Primärtherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und primär inoperablen Tumoren (T3-3, N1-3, M0, Stadium III UICC)**

Etwa 60% der Patienten werden im Stadium III diagnostiziert. Bei Patienten mit operablen Tumoren ist das primäre Therapieziel die Kuration. Die Heilungsrate mit traditioneller Chirurgie und konsekutiver Radiochemotherapie liegt allerdings unter 30%. Bei primär inoperablen Tumoren gibt es zunehmende Evidenz aus Phase III Studien, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie für den Patienten Vorteile (Organerhalt) bringt. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und Operabilität zwischen 20% und 50% [27,33,34].

---

### **1.1.5 Therapie im Stadium IV (UICC) und lokal begrenztem Rezidiv**

Fernmetastasen sind bei etwa 10% der Patienten bei Diagnosestellung nachweisbar. Bei diesen Patienten ist nur noch eine palliative Therapie möglich, die vorwiegend auf die Chemotherapie setzt. Aber auch lokale strahlentherapeutische und chirurgische Maßnahmen mit palliativer Intention werden eingesetzt. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in Abhängigkeit von Primär-Tumorlokalisation und dem Ausmaß der Metastasierung (lokale Metastasierung versus Fernmetastasierung) zwischen 0 und 20%. Das mediane Überleben bei Vorliegen einer Metastasierung liegt zwischen 6 und 8 Monaten und ist damit trotz aller Bemühung enttäuschend schlecht.

Beim lokalisierten, inoperablen Rezidiv ist ebenfalls die Chemotherapie mit palliativer Intention die Basis der Therapie. Die Überlebenszeiten sind ähnlich schlecht wie in der metastasierten Situation. Aggressivere multimodale Konzepte wie kombinierte Radiochemotherapie mit oder ohne Zweitresektion sind derzeit Gegenstand intensiver klinischer Forschung [27,33,34].

### **1.1.6 Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren**

Traditionell wurde die Chemotherapie bis zum Ende der 80ziger Jahre bei Kopf-Hals-Tumoren im Falle von strahlentherapeutisch und chirurgisch nicht mehr behandelbaren Rezidiven und bei Vorliegen einer Fernmetastasierung als palliative Maßnahme zur Symptomkontrolle eingesetzt. Klassische Substanzen für diese Indikationen sind Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin und Methotrexat. Diese wurden sowohl einzeln als auch in verschiedenen Kombinationsschemata eingesetzt. Die Remissionsraten bei vorbehandelten Rezidiven und Fernmetastasierung liegen etwa zwischen 15% und 30%. Mitte der 90ziger Jahre kamen dann noch die Taxane Docetaxel und Paclitaxel dazu, die etwa 30% - 40% Remissionen in diesem Kollektiv erzielen können.

Bei unbehandelten Patienten in frühen Stadien ist die Chemotherapie mit durchschnittlich 80% objektiven Remissionen sehr aktiv. Im randomisierten Vergleich zeigte die Induktionstherapie allerdings mit Ausnahme von Larynx- und Hypopharynxkarzinomen keine Vorteile im Gesamtüberleben im Vergleich zum Standardvorgehen (Chirurgie gefolgt von Strahlentherapie). Im Bereich der



---

Kombination mit Strahlentherapie konnte für die gleichzeitige Gabe beider Behandlungsformen ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden. Die simultane Radiochemotherapie nach Operation ist heutzutage in der Primärtherapie lokal fortgeschrittener Tumoren (Stadium III UICC) als Standard zu betrachten. Als Standardsubstanzen gelten hier Cisplatin und 5-Fluorouracil in Kombination gegeben. Studien mit der zusätzlichen Gabe von Taxanen zu diesen Kombinationen werden derzeit durchgeführt und werden nach ersten ermutigenden Daten voraussichtlich Cisplatin/5-Fluorouracil als alten „Goldstandard“ in naher Zukunft ablösen [35,37].

## 1.2 Wirkmechanismus, präklinische und klinische Daten zu Paclitaxel

Paclitaxel (Taxol®, Hersteller Bristol-Myers Squibb) ist die erste organische Verbindung mit Taxan-Ring, bei der eine antineoplastische Wirkung nachgewiesen werden konnte. Sie wurde erstmals 1967 aus der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, isoliert. Vier Jahre später gelang es die Strukturformel zu identifizieren und eine zytotoxische Wirkung gegen verschiedene murine Tumoren nachzuweisen [76].

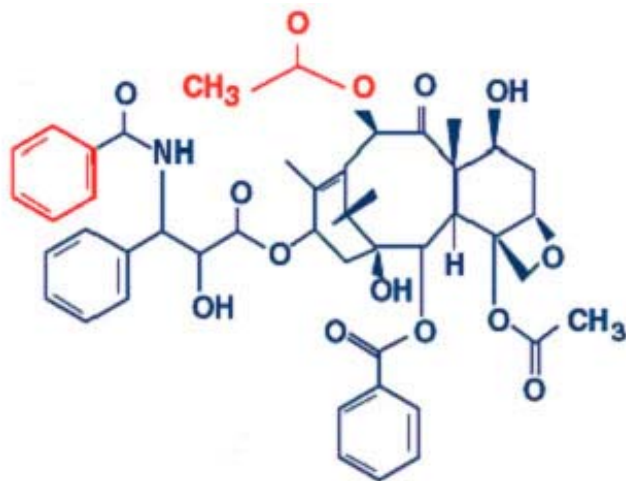


Abbildung 1: Paclitaxel Strukturformel

Die weitere Erforschung der Substanz erwies sich zunächst als sehr schwierig und zeitaufwendig, da es zunächst nicht möglich war größere Mengen zu isolieren. Dazu kam, dass auf Grund der sehr geringen Wasserlöslichkeit die Entwicklung einer klinisch verwendbaren galenischen Formulierung schwierig war. Heute wird Paclitaxel aus nachwachsenden Pflanzenteilen (Nadeln und Äste) mehrerer Eibenarten

---

semisynthetisch hergestellt. Gelöst wird es in Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl (Cremaphor EL ®) und Ethanol.

Erstmals zugelassen wurde Paclitaxel 1992 zur Behandlung des fortgeschrittenen, platinrefraktären Ovarialkarzinoms von der FDA in den USA.

Als Standarddosierung kann gegenwärtig die Verabreichung von 175 mg Paclitaxel pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche als 3-Stunden-Infusion im Abstand von 21 Tagen angesehen werden. Allerdings gibt es auch alternative Applikationsschemata mit einer Dosierung zwischen 135 und 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Infusionszeiten zwischen 3 und 24 Stunden. Dabei stellt sich in den meisten Studien in Abhängigkeit vom Applikationsschema Myelo- oder Neurotoxizität als dosislimitierend dar (maximal tolerable Dosis/MTD: ca. 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche). Eine Verlängerung der Infusionszeit auf 24 Stunden zeigte eher eine Verschlechterung des Toxizitätsspektrums. Dauerinfusionen über 96-120 Stunden haben ebenfalls keine klinisch relevante Verminderung der Nebenwirkungen gebracht, die bisher vorliegenden Daten weisen auf eine Zunahme der Neurotoxizität hin [7,72]. Steigerung der Applikationsfrequenz, wie zum Beispiel die wöchentliche Gabe von Paclitaxel als 1-stündige Infusion, veränderten das Toxizitätsprofil deutlich. Bei diesem Applikationsschema ist die Myelotoxizität deutlich reduziert. Bis heute gibt es allerdings keine klaren Empfehlungen für ein Standard Verabreichungsschema für Paclitaxel [6].

### **1.2.1 Wirkmechanismus von Paclitaxel**

1979, 12 Jahre nach der ersten Isolierung wurde der eigentliche Wirkmechanismus von Paclitaxel aufgeklärt [59,30]. Paclitaxel bindet bevorzugt an polymerisierte Mikrotubuli in der Zelle und stört dabei das physiologische Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Mikrotubuli, was letztendlich die betroffenen Zellen so schädigt, dass sie absterben.

Mikrotubuli sind längliche, zylinderförmige Röhren, die sich als Komponente des Zytoskeletts bei allen eukaryonten Zellen im Zytoplasma befinden. Es sind Tubulinpolymere, die in einem dynamischen Gleichgewicht mit Tubulinheterodimeren stehen. Jedes Dimer besteht aus zwei Proteinuntereinheiten, dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin. Die Länge eines Mikrotubulus kann zwischen einem und mehreren Mikrometern

---

---

variieren. Die Polymerisation und Depolymerisation erfolgt in Abhängigkeit von den Bedürfnissen der Zelle. Während der Interphase spielen die Mikrotubuli eine wichtige Rolle bei vielen Zellfunktionen wie zum Beispiel bei der Aufrechterhaltung der Zellform, dem intrazellulären Transport und der Modulation von Wachstumsfaktoren und Rezeptoren auf der Zelloberfläche um nur einige zu nennen. Darüber hinaus sind Mikrotubuli die Hauptkomponente der mitotischen Zellspindel und damit essentiell für den störungsfreien Ablauf der Mitose.

Paclitaxel bindet vorzugsweise an die  $\beta$ -Untereinheit des Tubulin und stabilisiert dadurch die Mikrotubuli durch Inhibition ihrer Depolymerisation [42]. Dadurch ist das dynamische Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der Mikrotubuli in der Zelle gestört: Die stabilisierten Mikrotubuli können nicht mehr abgebaut werden. Bestehende Mikrotubuli werden abnorm verlängert. Zusätzlich wird die Bildung von neuen Mikrotubuli verstärkt. Es kommt dann infolge dieser Prozesse intrazellulär zu einer Akkumulation von funktionsgestörten Mikrotubuli. Es bildet sich eine sternförmige Strahlung von unorganisierten Mikrotubuli, die sich während des Zellzyklus parallel anordnen. Dadurch werden die physiologischen Funktionen der Mikrotubuli so massiv gestört, dass bereits dadurch bei einzelnen Zellen Apoptose induziert werden kann. Abbildung 2 zeigt die entsprechenden Veränderungen vor und nach Applikation eines Taxans in peripheren mononukleären Zellen (aus [43]):

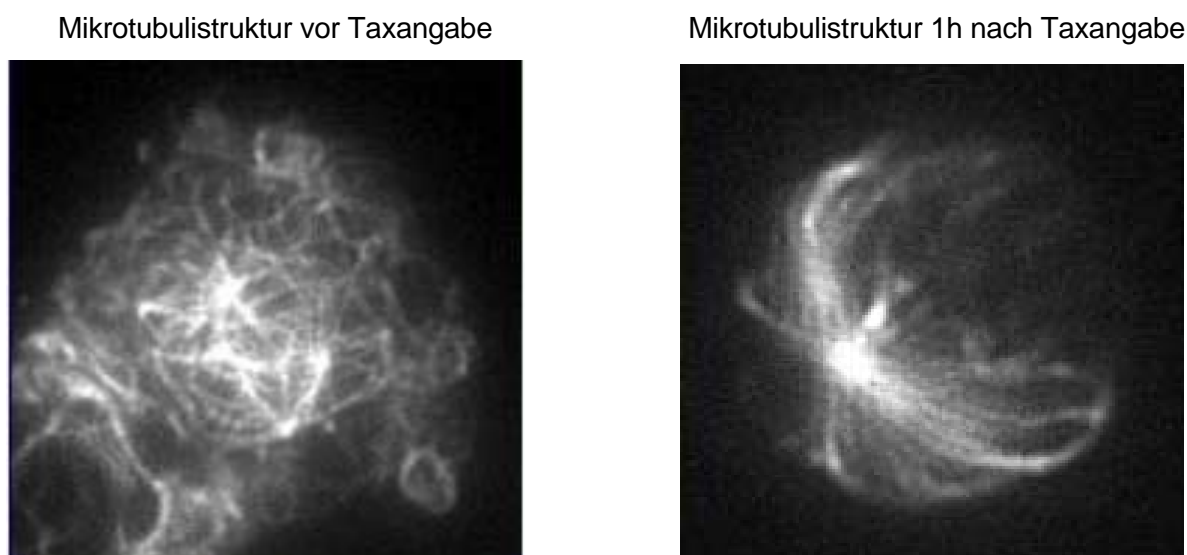


Abbildung 2:

---

Während der Mitose entstehen zusätzlich anormale sternförmige Konfigurationen, die eine korrekte Anordnung der Chromosomen verhindern und damit die Zellteilung beeinträchtigen. Die Zelle ist unfähig die Mitose ordnungsgemäß abzuschließen, es kommt zu einem G2/M Arrest. Die Zelle ist damit unfähig im Zellzyklus weiter voranzuschreiten und geht dann häufig in Apoptose. Dieser Effekt ist völlig verschieden vom Wirkmechanismus der Vinca-Alkaloide (z.B.: Vincristin, Vinblastin u.a.), die zwar ebenfalls an die  $\beta$ -Untereinheit des Tubulin binden, aber zu einer Verhinderung der Polymerisation von Tubulin und damit zu einer verminderten Neubildung von Mikrotubuli führen [21,53].

Zusätzlich gibt es noch weitere Effekte von Paclitaxel, die zu seiner zytotoxischen Wirkung beitragen. Allerdings sind viele dieser Effekte noch nicht vollständig aufgeklärt:

Studien zeigen, dass verschiedene Zellzyklus-spezifische Proteine, z. B. p34-Kinase und Cyclin B1 bei zunehmender Expositionsdauer mit Paclitaxel akkumulieren [40,58]. Dieser Effekt auf Zellzyklus-relevante Proteine scheint zusätzlich zur Störung des Spindelapparates eine weitere Ursache für die Blockierung der Mitose nach Paclitaxel-Exposition zu sein.

In T-Zellen konnte außerdem gezeigt werden, dass die Exposition mit Paclitaxel und anderen Taxanen, wie zum Beispiel Docetaxel, zu einer Hyperphosphorylierung von bcl-2 und anderen Proteinen (z.B.: RAF-1) führt, die direkten Einfluß auf die an der Apoptose beteiligten Signalkaskaden haben [47,71]. In einigen Zelllinien konnte beobachtet werden, dass die Phosphorylierung von bcl-2 zu einer gesteigerten Apoptose führt [58]. Weiterhin konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine Taxan-Exposition auch zur direkten Aktivierung des Caspase-3 abhängigen Signalweges der Apoptose und damit zur DNA-Fragmentierung führt [47].

Auf Zellzyklusebene betrachtet, blockieren Paclitaxel und andere Taxane die Zellen in der G2/M-Phase am G2/M-Kontrollpunkt [13,36]. Dies ist ein wesentlicher Aspekt für die Rationale der vorliegenden Studie, da Zellen in der G2/M Phase am empfindlichsten auf Bestrahlung reagieren [69]. Eine Ausnahme ist Docetaxel, das zusätzlich auch zytotoxisch für Zellen in der mittleren und späten S-Phase ist.

---

In diesem Zusammenhang ist interessant, dass Paclitaxel eine U-förmige Dosis-Wirkungskurve in *in-vitro* Experimenten zeigt, wenn es in der derzeit üblichen galenischen Formulierung, die Cremophor EL® als Lösungsvermittler enthält eingesetzt wird [39]. Liebmann et al. konnten zeigen, dass bei Paclitaxel-Konzentrationen über 5000 nMol die Resistenz der verwendeten Zelllinien höher war wie bei niedrigeren Paclitaxel-Konzentrationen. Ursache war die hohe Konzentration von Cremaphor EL®, die zu einer Arretierung der Zellen in der G1 Phase führte und ein verminderter Uptake von Paclitaxel in die Zellen. Klinisch ist dieser Mechanismus wahrscheinlich nur von geringer Relevanz, da solch hohe Konzentrationen *in-vivo* nicht erreicht werden. Diese Untersuchung zeigt aber, dass die zytotoxische Aktivität von Paclitaxel auf Tumorzellen auch davon abhängig ist, an welchem Punkt des Zellzyklus sich die Tumorzellen gerade befinden.

Zusammenfassend kann man aus den vorliegenden Literaturdaten folgern, dass die Induktion von Apoptose vermittelt über verschiedene Mechanismen, wobei der G2/M-Arrest der wesentliche ist, das kritische Ereignis für die Taxan-vermittelte Zytotoxizität ist [53].

### **1.2.2 In-vitro und klinische Daten von Paclitaxel bei Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-/Hals Bereich**

*In-vitro* Studien zeigten eine deutliche Zytotoxizität von Paclitaxel bei Tumor-Zelllinien von Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich [14]. Eine Studie von Gan und Kollegen untersuchte die pharmakodynamischen Effekte von Paclitaxel an menschlichen Tumorzellen und korrelierte das *in-vitro* Ansprechen mit dem klinischen Ansprechen. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich eine gute Effektivität von Paclitaxel bei Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich [19].

Auf Grund dieser Daten wurden dann 2 Phase II Studien in den USA mit Paclitaxel in der Monotherapie bei lokal fortgeschrittenen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt [18,61]. Beide Studien verwendeten ein heute nicht mehr übliches Dosierungsschema von Paclitaxel mit 250mg/m<sup>2</sup> über 24 Stunden alle drei Wochen. Wegen der ausgeprägten Myelotoxizität musste bei diesem Behandlungsregime bereits primär der Granulozyten-Wachstumsfaktor G-CSF mit verabreicht werden. Die klinischen Ergebnisse waren in beiden Studien

---

vielversprechend. In der Studie PA390 der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) konnte eine objektive Remissionsrate von 40%, eine mediane Zeit bis Progression (TTP) von 3,4 Monaten und ein medianes Überleben von 9,2 Monaten mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 33% erzielt werden. 30 Patienten waren in dieser Studie auswertbar für Ansprechen [18]. In der zweiten Studie von Smith und Kollegen [61] konnte eine objektive Remissionsrate von 35% bei 17 auswertbaren Patienten erreicht werden. Die Daten zu TTP und Gesamtüberleben liegen zu dieser Studie nicht vor. In beiden Studien trat allerdings eine nicht unerhebliche hämatologische Toxizität auf. In der ECOG Studie verstarb ein Patient an einer schweren neutropenen Sepsis, in der Studie von Smith gab es ebenfalls drei Todesfälle auf Grund neutropener Sepsis. In der späteren klinischen Entwicklung von Paclitaxel wurde die 24 Stunden-Infusion dann unter anderem wegen dieser schwerwiegenden Toxizitäten verlassen. Im historischen Vergleich zu den bis dato eingesetzten Substanzen zeigte sich eine klar überlegene Aktivität von Paclitaxel in der Monotherapie. Nur Docetaxel zeigte eine ähnlich gute Aktivität. Allerdings gab es bisher keinen direkten randomisierten Vergleich Taxane versus „alte“ Substanz.

Basierend auf diesen Daten wurde dann eine Reihe von Phase I und II Studien aufgelegt, die verschiedene Zweifachkombinationen und Dreifachkombinationen mit Paclitaxel überprüft haben. Unter anderem Zweier-Kombinationen von Paclitaxel mit Cisplatin oder Carboplatin und Dreier-Kombinationen mit Cisplatin / 5-Fluorouracil und Cisplatin / Ifosfamid. Mit diesen Kombinationen konnte die Remissionsrate bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Patienten im Vergleich zur Monotherapie auf ca. 60% gesteigert werden. Die Toxizität dieser Kombinationsregime war allerdings nicht unerheblich. Ergebnisse aus Phase III Studien liegen noch nicht vor. Die Kombinationsregime wurden dann auch in den frühen Stadien zur Induktionschemotherapie eingesetzt [35].

### **1.2.3 Paclitaxel als „Radio-Sensitizer“**

Da Paclitaxel zu einer Akkumulation von Zellen in der G2/M Phase führt, die als sehr strahlensensibel gilt [69], nimmt man an, dass dieser Mechanismus die Hauptursache für die *in-vitro* beobachtete Strahlensensibilisierung ist. Ein möglicher weiterer

---

Mechanismus der Paclitaxel-induzierten Strahlensensibilisierung ist eine in murinen Tumoren beobachtete Reoxygenierung der Tumoren nach Paclitaxel-Gabe [45].

Für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich konnten radiosensibilisierende Effekte von Paclitaxel sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden [14,23,29,57]. Abhängig vom zeitlichen Abstand der Paclitaxelinkubation und der Bestrahlung sind allerdings auch subadditive oder protektive Wirkungen beschrieben worden [31,51]. Eine maximale Radiosensibilisierung scheint aufzutreten, wenn eine relativ geringe Paclitaxelkonzentration über eine lange Expositionsdauer bestehen bleibt [65,66,70].

#### **1.2.4 Klinische Daten zur Kombination von Paclitaxel und Strahlentherapie**

Bisher gibt es nur wenige publizierte Daten zu dieser Kombination. Insbesondere die Mukositis erwies sich als dosislimitierend in Kombination mit Strahlentherapie, während andere Nebenwirkungen tolerabel blieben [1,16,29,28,64,74]. Die MTD für die wöchentliche Paclitaxelapplikation in Verbindung mit einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich wurde noch nicht sicher bestimmt. Entsprechend erster Daten aus Phase-I-Studien (Stand 1996/1997) liegt sie bei einem sechs- bis siebenwöchigen Behandlungszyklus wahrscheinlich in der Größenordnung von 40 bis 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Woche [28,64].

#### **1.3 Strahlentherapie**

Die moderne Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren muss im interdisziplinären Dialog zwischen HNO-Ärzten, Kieferchirurgen, Pathologen, Strahlentherapeuten und internistischen Onkologen geplant und durchgeführt werden. Die Strahlentherapie ist ein wesentliches Element in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. In Abhängigkeit vom Ausbreitungsstadium der Erkrankung, Größe und Sitz des Primärtumors kann die Strahlentherapie als alleinige Therapiemaßnahme oder im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte prä- oder postoperativ eingesetzt werden.

---

### 1.3.1 Technische Durchführung der Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren liegen in komplex aufgebauten, anatomisch verwinkelten Regionen und erfordern eine aufwendige Bestrahlungsplanung und Therapiedurchführung, da die für die Behandlung notwendigen Strahlendosen oberhalb der Toleranzdosis unmittelbar benachbarter Risikoorgane wie Rückenmark, Hirnstamm oder Sehnerv liegen. Dieser Faktor ist noch weitaus bedeutender, wenn es sich wie in der vorliegenden Studie um eine Zweitbestrahlung von Lokalrezidiven in Kombination mit einem strahlensensibilisierenden Zytostatikum handelt. Der Einsatz moderner Linearbeschleuniger und eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung mit Mehrfeldertechniken und Kombination verschiedener Strahlenqualitäten (Photonen und Elektronen) ermöglichen eine geeignete räumliche Dosisverteilung unter Schonung der wichtigen Risikostrukturen zu erzielen.

Um einerseits eine optimale, reproduzierbare Lagerung des Patienten zu ermöglichen und um stigmatisierende Anzeichnungen auf der Haut des Patienten zu vermeiden, werden Kopf-Hals-Tumoren heute in der Regel in Maskentechnik bestrahlt (Abbildung 3). Hierzu werden Gesichtsmasken aus thermoplastischem Kunststoffmaterial verwendet, die die geforderte Reproduzierbarkeit und exakte Lagerung gewährleisten. Dieses Verfahren wurde auch bei den Studienpatienten eingesetzt.

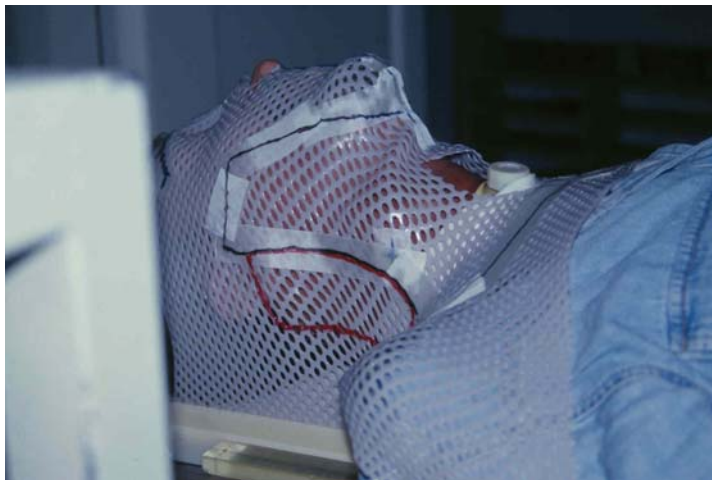


Abbildung 3: Gesichtsmaske eines Studienpatienten:

Am Therapiesimulator werden die Bestrahlungsfelder unter Durchleuchtungskontrolle eingezeichnet. Durch eine computertomographisch erstellte Bestrahlungsplanung beziehungsweise durch eine sogenannte dreidimensionale Planung, wird eine sehr



---

hohe Genauigkeit und eine optimale Schonung des umliegenden Gewebes bei maximaler Strahlendosis im Zielvolumen erreicht. Diese Art der Bestrahlungsplanung war in der vorliegenden Studie obligat, da alle Patienten bereits vorbestrahlt waren. In Abbildung 4 ist der mittels 3D-Planung errechnete Isodosenverlauf eines Studienpatienten dargestellt.

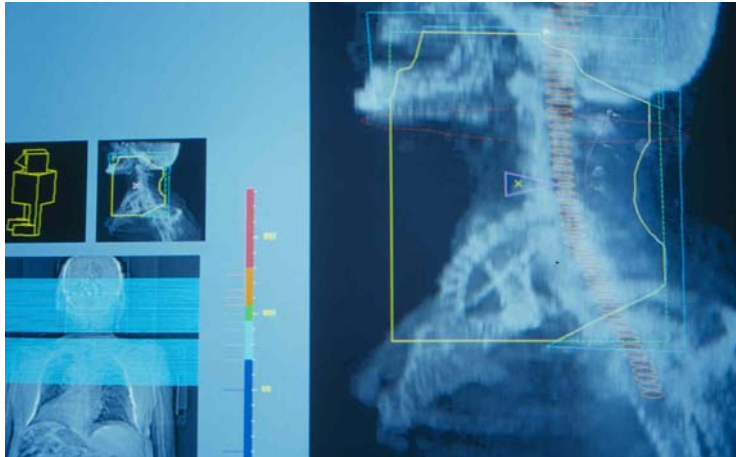


Abbildung 4: Isodosenverlauf eines Studienpatienten

### 1.3.2 Rationale zur Zweitbestrahlung von lokal rezidierten Tumoren

Wie bereits in Kapitel 1.1.2 aufgeführt, ist das Lokalrezidiv die häufigste Ursache für den Tod von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Dazu kommt, dass über 30% der Patienten im Verlauf von 10 Jahren nach Primärbehandlung einen Zweittumor im Bereich des alten Tumorbettes entwickeln [17,73]. Ein Lokalrezidiv oder ein Zweittumor in einer bereits vorbestrahlten Körperregion stellt die behandelnden Ärzte vor ein therapeutisches Dilemma, da sowohl chirurgische als auch strahlentherapeutische Maßnahmen nur noch eingeschränkt durchführbar sind. Falls möglich, ist eine erneute chirurgische Therapie die primäre Option für den Patienten. Allerdings gelingt bei den meisten Patienten keine R0-Resektion und deshalb ist diese Maßnahme nur bei sehr wenigen Patienten noch kurativ und damit sinnvoll. Eine Chemotherapie alleine ist nur palliativ wirksam und bietet keine Chance auf ein Langzeitüberleben.

---

Auf Grund dieses Dilemma wurde in den letzten Jahren eine Zweitbestrahlung mit kurativer Intention von einigen Arbeitsgruppen [5,10,11,15,20,26,24,50,63,62,67,68,75,77] weltweit untersucht, obwohl es auch einige Argumente gegen dieses Vorgehen gibt: Zum einen muss man davon ausgehen, dass das Lokalrezidiv von einem die primäre Strahlentherapie überlebenden Tumorklon stammen muss, der somit relativ strahlenresistent sein dürfte. Des weiteren gibt es Vorbehalte bezüglich der Gewebetoxizität auf das in die Primärbestrahlung mit einbezogene gesunde Gewebe.

Allerdings konnte in einer präklinischen Untersuchung an Rhesusaffen und in einigen klinischen Studien gezeigt werden dass die Toxizität tolerabel ist, insbesondere wenn die modernen Möglichkeiten der 3D-Bestrahlungsplanung benutzt werden [2]. Das höchste Risiko für Toxizitäten besteht bei Zweitbestrahlungen im Bereich des Nasopharynx, da hier das Gehirn, die Hirnnerven und die Orbita besonders nah am Zielvolumen liegen.

Einige Autoren kommen auf Basis der bisher vorliegenden Daten zu dem Schluß dass Dosen bis 130 Gy in 2 Gy Fraktionen sicher sind [48].

Im Vergleich zur Chemotherapie alleine konnte mit dieser Strategie gezeigt werden, dass ein verlängertes Überleben für dieses Patientenkollektiv erreichbar ist. In verschiedenen Studien konnten 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 13% und 93% in Abhängigkeit vom behandelten Kollektiv erzielt werden [5,10,11,15,50,67,68,75]. Im Vergleich zur Primärbestrahlung waren die erreichten Ergebnisse schlechter, was auf Grund der bereits oben erwähnten tumorbiologischen Gründe (strahlenresistenter Klon) und der Tatsache dass die verwendete Strahlendosis im Rahmen der Zweitbestrahlung meist nur zwischen 40 und 50 Gy lag, relativ einfach zu erklären ist. Interessanterweise zeigten einige Studien, dass die verwendete Dosis der Zweitbestrahlung mit dem Gesamtüberleben signifikant korreliert [10,26,24]. Eine individuell an den Patienten angepasste maximale Strahlendosis sollte deshalb appliziert werden. Diesen Faktor haben deshalb wir im Studiendesign berücksichtigt.

Das Konzept der Strahlensensibilisierung durch simultane Gabe eines oder mehrerer Zytostatika zur Strahlentherapie erscheint für dieses Patientenkollektiv unter tumorbiologischen Gesichtspunkten besonders geeignet. Wenn es gelingt den strahlenresistenten Klon erneut zu sensibilisieren, sollten sich die klinischen

---

Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung weiter verbessern lassen. In der Primärtherapie von Kopf-Hals-Tumoren ist das Konzept der simultanen Gabe von Strahlen- und Chemotherapie bereits etabliert.

Allerdings muss dabei beachtet werden, dass eine simultane Radiochemotherapie mit einer höheren Akut-Toxizität verknüpft ist und sich deshalb nicht für jeden Patienten eignet. Die Frage der Spättoxizität ist noch nicht geklärt, hier gibt es noch nicht genügend Daten. In einer Studie der Universität Chicago [24] mit 45 Patienten mit nicht-resektablem Lokalrezidiv, die mit einer Zweitbestrahlung (2 Gy/Tag, Gesamtdosis 75 Gy) in Kombination mit 5-Fluorouracil und Hydroxyurea behandelt wurden, trat bei 5 Patienten eine tödliche Nebenwirkung auf. 2 Patienten verstarben an einer neutropenen Sepsis, 1 Patient an einer tödlichen Blutung infolge einer Arteria Carotis Ruptur, 1 Patient an einer Gehirnnekrose und 1 weiterer Patient an einem Atemstillstand. Andererseits kann die Zweitbestrahlung, insbesondere die Kombination Chemotherapie mit einer Substanz, die primär nicht eingesetzt wurde, simultan zur Strahlentherapie eine kurative Option für einige dieser Patienten sein. In dieser Situation ist es besonders wichtig den Patienten an der Therapieentscheidung zu beteiligen, da eine deutlich höhere Toxizität erwartet werden muss. Die bisher publizierten Daten zeigen, dass eine alleinige Zweitbestrahlung plus/minus Rezidiv-Chirurgie der alleinigen Chirurgie oder Chemotherapie überlegen ist. Simultane Radiochemotherapie ist derzeit in der klinischen Prüfung, besonders interessant sind hier die Daten mit hyperfraktionierter Strahlentherapie und Kombinationen mit neuen Zytostatika wie den Taxanen.

Zusammenfassend kann man folgern, dass es gute Argumente für eine Zweitbestrahlung insbesondere in Kombination mit Chemotherapie gibt und diese Therapieoption bereits individuell mit einzelnen betroffenen Patienten diskutiert werden kann. Allerdings sind weitere klinische Studien notwendig um die Auswahl geeigneter Zytostatika und verbesserter Applikationsschemata in Kombination mit Strahlentherapie zu entwickeln.

---

## 1.4 Begründung der Studie

Unter Berücksichtigung der dargestellten Aspekte aus den Kapiteln 1.1 bis 1.3 haben wir für multimodal vorbehandelte Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich ein Therapieschema zur Langzeitpalliation entwickelt, das versucht, sich neben der onkologischen Aktivität auch am Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität zu orientieren.

Auf Grund der bekannten präklinischen und klinischen Daten zu Paclitaxel bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (wie in Kapitel 1.2 beschrieben), die zeigen dass Paclitaxel eine der aktivsten Substanzen bei diesen Tumoren ist und der Hinweise auf die Möglichkeit einer Strahlensensibilisierung durch Paclitaxel, lag eine Auswahl dieser Substanz als Kombinationspartner zur Strahlentherapie nahe.

Grundlage für die Verteilung der simultan zur Bestrahlung erfolgenden Paclitaxelgabe auf zwei Infusionen wöchentlich waren im wesentlichen zwei Aspekte: Die bisherigen präklinischen und klinischen Daten zeigen, dass eine kontinuierliche niedrigdosierte Paclitaxelexposition die besten Voraussetzungen für eine synergistische Antitumoraktivität in Kombination mit Strahlentherapie zu sein scheint. Eine Dauerinfusion von Paclitaxel während der Bestrahlung ist für den Patienten allerdings sehr belastend und oft nur stationär möglich. Weiterhin gibt es keine publizierten Daten zu einer prolongierten Paclitaxelgabe über 120 Stunden hinaus. Zudem gibt es Hinweise, dass eine prolongierte Infusionsdauer zu höherer Toxizität führt [7]. Die in der klinischen Praxis weit verbreitete wöchentliche Applikation andererseits, die vom Applikationsmodus deutlich angenehmer für den Patienten ist, erschien uns nicht optimal im Hinblick auf die präklinischen Daten zur Strahlensensibilisierung und die Daten zur Pharmakokinetik von Paclitaxel. Paclitaxel hat eine relativ kurze Halbwertszeit von etwa 6 Stunden [41]. Da es unser Ziel war, möglichst nahe an die Simulation einer kontinuierlichen Infusion ohne die oben erwähnten Nachteile im Hinblick auf die Toxizität zu kommen, entschieden wir uns deshalb für eine Gabe von Paclitaxel 2 mal pro Woche. Diese Applikationsform erschien uns auch über die wissenschaftliche Rationale hinaus unter praktischen Gesichtspunkten als ein guter Kompromiss. Denn durch die Gabe zweimal pro Woche konnte die Basis für ein optimales Toxizitätsmanagement geschaffen und die Option einer ambulanten Therapie für Patienten mit einer begrenzten Lebenserwartung erhalten werden.

---

Das primäre Studienziel dieser Phase I Studie war die Definition der maximal tolerablen Dosis des neuen Therapieschemas von Paclitaxel, 2 mal pro Woche simultan zur Strahlentherapie. Weitere sekundäre Endpunkte der Studie waren die Evaluation der therapeutischen Aktivität und der Spättoxizität dieser Behandlung.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Allgemeine Punkte**

Alle Patienten wurden in der hämatologisch / onkologischen Ambulanz der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV und in der radiologischen Ambulanz der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt. Der verantwortlich behandelnde Arzt in der Strahlentherapie war Herr Dr. A. Becker, der verantwortliche Arzt in der Hämatologie / Onkologie war der Autor dieser Dissertation.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg lag vor. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Therapie entsprechend dem Studienprotokoll.

### **2.2 Studiendesign**

Diese Studie wurde als prospektive, offene, nichtkontrollierte Phase-I-Studie konzipiert und ausgewertet. Wie in der Onkologie im Gegensatz zu anderen Fachrichtungen üblich, wurden keine gesunden Probanden, sondern Patienten eingeschlossen, die entsprechend der vordefinierten Einschlusskriterien bereits vorbehandelt waren und sich in einer hoch palliativen Situation befanden. Die Dosis wurde, wie in Phase I Studien üblich, in Abhängigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen alle 3 – 6 Patienten gesteigert. Bei Auftreten einer dosislimitierenden Toxizität (DLT) innerhalb der ersten drei Patienten in einer Dosisstufe wurde die Kohorte auf 6 Patienten erweitert. Bei zwei oder mehr Patienten mit einer DLT innerhalb einer Dosisstufe war per definitionem die maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht. Die Patientenkohorte der Dosisstufe unter der MTD wird dann üblicherweise noch auf 6 Patienten aufgefüllt.

---

---

Findet sich in dieser Dosisstufe nicht mehr als ein Patient mit einer DLT, so hat man die empfohlene Dosierung für Phase II Studien gefunden [60].

Das primäre Studienziel war die Definition einer klinisch akzeptablen Dosierung von Paclitaxel zweimal pro Woche in Kombination mit Strahlentherapie gegeben. Basis für die Definition der Dosierung sind die aufgetretenen Nebenwirkungen der Behandlung.

### **2.3 Bewertung der Toxizität**

Jeder Patient, der mindestens eine Bestrahlung erhalten hatte, wurde bezüglich der Toxizität ausgewertet. Die Toxizität wurde nach den Empfehlungen der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) / ARO (Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie), Stand Juli 1995, die auf den NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) und den RTOG (Radiotherapy Oncology Group) „Late Radiation Morbidity Scoring Scheme“ Kriterien basieren, bewertet. Als Spättoxizität wurden alle Nebenwirkungen gewertet, die mindestens drei Monate nach Therapieabschluß auftraten.

### **2.4 Bewertung des Ansprechens**

Es wurden nur Patienten mit evaluierbarem Tumor ausgewertet, die sowohl die 8 Applikationen Paclitaxel als auch die komplette geplante Strahlentherapiedosis erhalten haben. Für die Bewertung der Remissionen wurden die WHO (World Health Organisation) Richtlinien verwendet [46,78].

### **2.5 Patientenauswahl:**

Patienten mit vorbehandelten, rezidierten und inoperablen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches mit einem therapie- und progressionsfreiem Intervall von mindestens drei Monaten nach Primärtherapie konnten eingeschlossen werden. Das Lokalrezidiv musste im Falle von gleichzeitig bestehenden Fernmetastasen klinisch im Vordergrund stehen. Fernmetastasen ohne klinisch relevantes Lokalrezidiv waren ein Ausschlussgrund. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss mindestens 18 Jahre alt gewesen sein und ihr Allgemeinzustand bewertet nach dem Karnofsky-Index durfte nicht niedriger als 60% sein. Die geschätzte Lebenserwartung musste

---

---

über 3 Monaten liegen. Die Laborwerte sollten weitestgehend im Normalbereich liegen (Leukozyten > 3,5 Gpt/l, Thrombozyten > 120 Gpt/l, Gesamtbilirubin < 1,25 x oberer Normwert, Kreatinin < 1,5 x oberer Normwert, Transaminasen ASAT, ALAT < 3 x oberer Normwert). Schwere Begleiterkrankungen (z.B. Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz, schwere kardiale Arrhythmien) waren ein Ausschlussgrund. Auf Grund der bekannten Neurotoxizität von Paclitaxel waren Patienten mit vorbestehender sensorischer oder motorischer Symptomatik über Grad I NCI-CTC von der Studie ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Schwangerschaft, stillende Patientinnen und Patienten mit nicht adäquaten Kontrazeptionsmassnahmen waren ebenfalls ausgeschlossen. Eine vom Patienten unterschriebene Einverständniserklärung zur Studie und eine absehbare adäquate Compliance des Patienten während der Studie und während des Follow-Up Zeitraumes waren weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme .

## **2.6 Behandlungsplan und Dosisescalation**

Die Strahlentherapie erfolgte konventionell fraktioniert mit 5 mal 2,0 Gy pro Woche bis zur Gesamtdosis von 36 Gy. Das Zielvolumen umfasste den Rezidiv- bzw. persistierenden Tumor oder den Resektionsbereich inklusive einer adäquaten Sicherheitszone von 3 cm falls möglich. Bei sehr gutem Allgemeinzustand am Ende der Chemotherapie konnte die Gesamtdosis der Strahlentherapie auf 46 Gy erhöht werden. Die Dosierungsplanung erfolgte nach den Vorgaben des ICRU 50 Reports [32]. Wegen der obligaten Vorbestrahlung aller Patienten wurde immer eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung vorgenommen. Bei schon erreichter Toleranzdosis des Rückenmarks (45,0 Gy) wurde der Patient nicht in die Studie eingeschlossen. Bei grenzwertiger Vorbelastung in anderen Risikoorganen wurde der Patient über die zusätzlichen Risiken gesondert aufgeklärt.

Die Applikation von Paclitaxel erfolgte zweimal wöchentlich (Dienstag und Freitag) als kontinuierliche, intravenöse Infusion über eine Stunde. Die Chemotherapie wurde vor der Strahlentherapie verabreicht (Strahlentherapie etwa 1 bis 3 Stunden nach Abschluß der Chemotherapieinfusion). Planmäßig waren pro Patient acht Infusionen vorgesehen. Die Dosis wurde in sechs Stufen von 20 - 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche

gesteigert (kumulative Gesamtdosis pro Patient 160 - 400 mg/m<sup>2</sup>). Ein schematischer Behandlungsablauf findet sich in der Abbildung 5.

Abbildung 5: Behandlungsablauf

Behandlungstage (Wochentage)	M	D	M	D	F	M	D	M	D	F	M	D	M	D	F	M	D	M	D	F	M	D	M	Kumulative Dosis
	O	I	I	O	R	O	I	I	O	R	O	I	I	O	R	O	I	I	O	R	O	I	I	
Radiatio 2Gy/d	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓ <sup>1</sup>	↓ <sup>1</sup>	↓ <sup>1</sup>	↓ <sup>1</sup>	↓ <sup>1</sup>	36 (46) Gy
Dosisstufe / Paclitaxeldosis																								
I 20mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				160mg/m <sup>2</sup>
II 30mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				240mg/m <sup>2</sup>
III 35mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				280mg/m <sup>2</sup>
IV 40mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				320mg/m <sup>2</sup>
V 45mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				360mg/m <sup>2</sup>
VI 50mg/m <sup>2</sup>		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗		⊗			⊗				400mg/m <sup>2</sup>

↓<sup>1</sup> zusätzliche Bestrahlungstermine bei kumulativer Dosis von 46 Gy  
 Abkürzungen: Mo – Montag, Di – Dienstag, Mi – Mittwoch, Do – Donnerstag, Fr. Freitag

Als Prämedikation vor Paclitaxelgabe wurden Dexamethason, Clemastin, Ondansetron und Ranitidin nach dem von dem jeweiligen Arzneimittelhersteller vorgegebenen Schema eingesetzt. Verwendet wurde folgendes Protokoll: 20 mg Dexamethason p.os 12h vor Paclitaxelgabe; 20 mg Dexamethason i.v., 50 mg Ranitidin i.v., 2 mg Clemastin i.v. und 8 mg Ondansetron i.v 30 Minuten vor Beginn der Paclitaxel-Infusion.

Patienten mit bereits bestehenden ausgeprägten Schluckbeschwerden, bei denen eine weitere signifikante Verschlechterung der Schluckfunktion durch die zu erwartende Mukositis absehbar war, erhielten vor Behandlungsbeginn eine PEG-Sonde (perkutane endoskopische Gastrostomie) zur Sicherung der enteralen Ernährung während der Phase der Mukositis.



---

## **2.7 Definition der dosislimitierenden Toxizitäten:**

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden als dosislimitierende Toxizität bewertet:

- Auftreten einer Neutropenie unter 0,5 Gpt/l oder Leukopenie unter 1,0 Gpt/l länger als sieben Tage
- Auftreten einer febrilen Neutropenie / Leukopenie, die intravenöse Antibiotikagabe notwendig macht
- Thrombozytopenie Grad IV mit Substitutionsbedarf
- Mukositis Grad III, die länger als eine Woche andauert
- Neurotoxizität Grad III oder IV
- jede Grad IV Toxizität mit Ausnahme einer Alopezie
- Verzögerung der Tumortherapie (Strahlen- oder Chemotherapie) auf Grund von Nebenwirkungen um mehr als zwei Wochen

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Entsprechend den oben beschriebenen Einschlusskriterien wurden im Zeitraum von Mai 1996 bis Januar 2000 28 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die reine Dosisfindungsstudie war bis Ende 1997 abgeschlossen. Um eine validere Aussage für Phase II Studien bezüglich der Toxizität und Effektivität auf dem Dosislevel unter der maximal tolerablen Dosis zu haben (Dosislevel V), wurden insgesamt noch zusätzlich 8 Patienten auf diesem Dosislevel behandelt.

Bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten handelte es sich um ein typisches Kollektiv mit vorbehandelten Plattenepithelkarzinomen aus dem Kopf-Hals-Bereich. Es handelte sich überwiegend um Männer in fortgeschrittenem Alter (Median 57 Jahre) mit der Anamnese eines langjährigen Nikotinabusus und bei einigen Patienten auch eines Alkoholabusus. Allgemeine Charakteristika dieser Patienten zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: allgemeine Patientencharakteristika:

Parameter	Ergebnis	
Alter	Median 57 Jahre (40 – 85)	
Geschlecht	3 Frauen / 25 Männer	
Performance Status (nach Karnofsky)	Median 70% (60% - 80%)	
Primäre Tumorlokalisationen	Larynx	6 Patienten
	Oropharynx	4 Patienten
	Zunge	5 Patienten
	Mundboden	4 Patienten
	Tonsille	3 Patienten
	Hypopharynx	2 Patienten
	Oberkiefer	2 Patienten
	Epipharynx	1 Patient
	unbekannt	1 Patient

In 17 Fällen handelte es sich um Rezidivtumoren, die im Median 18 Monate (Mittelwert 26,9 Monate) nach der Primärtherapie behandelt wurden (Spanne 6 - 88 Monate). Bei weiteren 11 Patienten mit makroskopisch (n=7) oder mikroskopisch (n=4) sichtbarem Tumorrest nach Primärtherapie oder Salvagetherapie kam es im Median nach 5 Monaten (Mittelwert 4,5 Monate) nach der letzten Therapie zu einer erneuten Tumorprogression (Spanne (0) 3 - 8 Monate), die dann zur Aufnahme in die Studie

---

fürte. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, findet man ein therapiefreies Intervall vor Studieneinschluss von im Median 10 Monaten (Mittelwert 18,1 Monate).

Die Patienten waren unterschiedlich vorbehandelt. Die Hälfte der Patienten (14 Patienten, 50%) war mit mindestens einer chirurgischen Maßnahme und nachfolgender Strahlentherapie vorbehandelt. Alle bis auf einen Patienten, der irrtümlicherweise in die Studie eingebracht wurde, waren vorbestrahlt. Die mediane Vorbelastung lag bei 64 Gy (Bereich (0) 56 – 97 Gy). Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Vorbehandlungen und ihre Häufigkeiten, Tabelle 3 zeigt die individuellen Patienten und ihre krankheitsbedingte Vorbehandlung:

Tabelle 2: Vorbehandlung

<b>Vorbehandlung</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Radiotherapie alleine	4
Simultane Radiochemotherapie alleine	3
Chirurgie plus Radiotherapie	15
Chirurgie plus simultane Radiochemotherapie	5
Patienten, die eine Radiotherapie erhalten haben	27
Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben (simultan oder sequentiell)	11

Tabelle 3: Primärtumor und Vorbehandlung aller eingeschlossenen Patienten

Patient	Primärtumor	Primärtherapie	Chemotherapie vor Studie	Vorbelastung [Gy]	Rezidiv	Rezidivtherapien vor Studie	TTR / TTP [Monate]
N.D.	Larynx	OP,RT	Carboplatin, 5-FU	59	Tracheostoma	Chemotherapie	79
B.H.	Oropharynx	SRCT	Cisplatin,5-FU	69	Oropharynx *	-	5
W.H.	Larynx	OP,RT	-	58	Tracheostoma* 2. Rezidiv	Resektion	5
F.B.	Oropharynx	OP, CT	Carboplatin/5-FU	-	Lokal*	-	0
B.E.	Larynx	OP,R-OP,RT	-	64	Tracheostoma* 2. Rezidiv	Resektion/Radiatio	6
S.O.	Oropharynx	OP,RT	-	69	Oropharynx*	-	4
W.J.	Oberkiefer	SRCT	Carboplatin	68	Oberkiefer*	Resektion	7
B.W.	Oropharynx	OP,sRCT	Carboplatin	63	HLK-Metastasen	-	19
S.I.	Oberkiefer	OP, RT	-	56	Wangenschleimhaut	2x Resektion	88
D.G.	CUP	OP,sRCT	Carboplatin	62	HLK-Metastasen	Resektion	9
S.L.	Hypopharynx	OP, RT	-	70	Hypopharynx	Resektion	11
J.J.	Hypopharynx	OP, RT	-	64	Hypopharynx., HLK-Metastase*	-	3
L.R.	Zungenkarzinom	CT,OP, sRCT	Carboplatin	60	Tracheostoma, Hautmetastasen*	Resektion	5
K.W.	Larynx	RT	-	76	Larynx-Hypopharynx	-	10
R.R.	Epipharynx	OP,RT	Carboplatin, 5-FU	97	Epipharynx	Radiatio, Chemotherapie	14
R.W.	Zunge	CT,sRCT	Carboplatin	63	HLK-Metastase	Resektion	18
M.K.	Zunge	RT	-	78	HLK-Persistenz*	-	4
P.E.	Zunge	OP, sRCT	Cisplatin, 5-FU	64	Lokal	Resektion	10
S.H.	Zunge	OP, RT	-	64	HLK-Metastase*	-	8
L.M.	Larynx	OP, RT	-	60	Tracheostoma	-	30
R.J.	Tonsille	OP, RT	-	78	Lokal, submandibulär	-	6
H.K.	Mundboden	RT	-	70	Lokal	-	17
W.G.	Mundboden	RT	-	56	Lokal	-	18
E.H.	Larynx	OP, RT	-	64	HLK, Tracheostoma	-	41
R.G.	Tonsille	OP,RT	-	64	Tonsille	-	9
S.B.	Tonsille	SRCT	Cisplatin, 5-FU	71	Tonsille*	Resektion	3
L.G.	Mundboden	OP,RT	-	64	HLK-Metastase	Resektion	22
H.C.	Mundschleimhaut	OP,RT	-	64	Lokal	2x Resektion	57

\* Patient mit persistierendem Tumor; Abkürzungen: OP=Operation, sRCT=simultane Radiochemotherapie, RT=Radiotherapie, CT=Chemotherapie, HLK=Halslymphknoten, 5-FU=5-Fluorouracil, TTR=Zeit bis Rezidiv, TTP=Zeit bis Progression, CUP=Carcinoma of unknown Primary

---

### 3.2 Applikation der geplanten Behandlung in der Studie

Im Dosislevel I wurden 4 Patienten eingeschlossen, obwohl keine DLT aufgetreten war. Ursache hierfür war der irrtümliche Einschluss eines Patienten der nicht vorbestrahlt war in die Studie. Um die Toxizität auf dieser Dosisstufe korrekt beurteilen zu können, wurde deshalb noch ein vierter Patient eingeschlossen. Dosislevel V (empfohlene Dosis) wurde auf 11 Patienten erweitert um die Aussagen zu Toxizität und Effektivität noch etwas zu vertiefen. Die Rekrutierung in Dosisstufe VI wurde nach dem 4. Patienten beendet, da zwei DLT aufgetreten waren. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Patienten pro Dosisstufe zeigt die nachfolgende Tabelle 4:

Tabelle 4: Patienten pro Dosisstufe:

Dosisstufe	Anzahl Patienten
I Paclitaxel 20 mg/m <sup>2</sup>	4
II Paclitaxel 30 mg/m <sup>2</sup>	3
III Paclitaxel 35 mg/m <sup>2</sup>	3
IV Paclitaxel 40 mg/m <sup>2</sup>	3
V Paclitaxel 45 mg/m <sup>2</sup>	11
VI Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup>	4

#### 3.2.1 Strahlentherapie

Abhängig von der Vorbelastung und dem Allgemeinzustand an Behandlungstag 17 und 18 wurde entschieden ob die Strahlentherapie an Tag 18 beendet wurde (36 Gy) oder ob noch 5 weitere Bestrahlungstage à 2 Gy durchgeführt wurden. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Bestrahlungsdosen:

Tabelle 5: Verteilung der Bestrahlungsdosen

Dosisstufe	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten mit 36 Gy	Anzahl Patienten mit 46 Gy
I Paclitaxel 20 mg/m <sup>2</sup>	4*	3	-
II Paclitaxel 30 mg/m <sup>2</sup>	3	3	-
III Paclitaxel 35 mg/m <sup>2</sup>	3	2	1
IV Paclitaxel 40 mg/m <sup>2</sup>	3	2	1
V Paclitaxel 45 mg/m <sup>2</sup>	11 <sup>#</sup>	5	5
VI Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup>	4	1	3
<b>Summe</b>	<b>28</b>	<b>16 (62%)</b>	<b>10 (38%)</b>

\* ein Patient erhielt aus technischen Gründen nur 30 Gy

<sup>#</sup> bei einem Patienten wurde die Behandlung nach 22 Gy wegen rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgebrochen

---

Im Median erhielten die Patienten 36 Gy (Mittelwert 39 Gy) was dann kumulativ zu einer medianen Gesamtstrahlungsbelastung von 106 Gy (Spanne: 36 – 133 Gy) führte (Mittelwert: 103 Gy).

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich erhielten 2 Patienten (Dosisstufe I und V) nicht die volle geplante kumulative Dosis. Bei 2 Patienten musste aus Toxizitätsgründen die Behandlung unterbrochen werden. Bei einem Patienten in Dosisstufe II (S.O.) musste die Therapie für 5 Tage wegen einer medizinisch notwendig gewordenen Zahnsanierung unterbrochen werden. Beim letzten, auf Dosisstufe VI eingeschlossene Patient (H.C.), wurde die Radiotherapie für 14 Tage wegen des Auftretens einer febrilen Neutropenie (DLT) unterbrochen, die Chemotherapie wurde komplett gestoppt.

### **3.2.2 Chemotherapie**

25 Patienten erhielten alle 8 geplanten Applikationen von Paclitaxel. Bei 3 Patienten musste die Chemotherapie abgebrochen werden. Es handelt sich hier zum einen um Patient K.W. (Dosisstufe V), dessen Allgemeinzustand sich unter Therapie wegen einer raschen Tumorprogression signifikant verschlechtert hatte und der an Therapietag 22 verstorben war. Dieser Patient hat nur 5 Applikationen erhalten. Bei zwei weiteren Patienten konnte ebenfalls die Chemotherapie nicht komplettiert werden. Ursache war das Auftreten von dosislimitierenden Toxizitäten (Dosisstufe VI). Bei Patient R.G. konnten nur 4, bei Patient H.C. nur 3 mal Paclitaxel verabreicht werden.

### **3.3 Toxizität**

Wie bereits im Kapitel Methoden beschrieben haben wir zwischen Akut- und Spättoxizität unterschieden.

#### **3.3.1 Akute Toxizitäten**

Von den 28 rekrutierten Patienten haben zum Zeitpunkt der Analyse alle Patienten das Protokoll komplett durchlaufen. Alle eingeschlossenen Patienten sind zur Auswertung der Toxizität evaluierbar.

Ein Patient (K.W.) der auf Dosisstufe V behandelt worden ist, ist infolge einer raschen Tumorprogredienz am 22. Tag nach Therapiebeginn verstorben. Auf Grund des sich

rasch verschlechternden Allgemeinzustandes wurde die Therapie an Tag 17 abgebrochen. Die Verschlechterung des Allgemeinzustandes war nicht therapieassoziiert.

Gerätebedingt musste einmal die Radiotherapie nach 30 Gy vorzeitig beendet werden. Dieser Patient (W.H.) wurde in der Analyse als protokollgerecht behandelt betrachtet (Dosisstufe I).

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 dargestellt. In Dosisstufe V und VI trat jeweils eine Leukopenie Grad III auf. Eine Patientin (H.C.) aus Dosisstufe VI entwickelte zusätzlich eine febrile Neutropenie, die mit intravenöser Antibiotikagabe behandelt wurde. Diese Nebenwirkung wurde als dosislimitierende Toxizität gewertet. Thrombopenien traten keine auf.

Tabelle 6: Hämatologische Toxizität (Anzahl der Patienten)

Nebenwirkung	Grad	Paclitaxel Dosisstufen (I-VI)					
		20mg/m <sup>2</sup> N=4	30mg/m <sup>2</sup> N=3	35mg/m <sup>2</sup> N=3	40mg/m <sup>2</sup> N=3	45mg/m <sup>2</sup> N=11	50mg/m <sup>2</sup> N=4
Anämie	I	1	2	2	3	8	2
	II	-	1	-	-	1	-
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-
Leukopenie	I	-	-	3	1	1	1
	II	1	-	-	-	4	1
	III	-	-	-	-	1	1
	Grad III/IV	-	-	-	-	1 (9%)	1 (25%)
Febrile Neutropenie		-	-	-	-	-	1*

\* Dosislimitierende Toxizität

Bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen zeigte sich deutlich, dass die Mukositis im Strahlenfeld die wesentliche akute Nebenwirkung dieses neuen Therapieprotokolles ist. 5 Patienten (45%) in Dosisstufe V und 3 Patienten (75%) in Dosisstufe VI erlitten eine Grad III Mukositis. 2 Patienten auf Dosisstufe VI erlitten eine Mukositis Grad III, die länger als 7 Tage andauerte und damit die Kriterien einer dosislimitierenden Nebenwirkung erfüllte.

---

Weitere Nebenwirkungen waren geringe bis mäßige Dermatitisen und leichte Ödeme im Bestrahlungsgebiet, ein dentogener Abszess, eine Sekundärheilung nach Zahnextraktion, ein Patient mit neurologischer Toxizität Grad I (Parästhesien in Händen und Füßen) und das Auftreten einer deutlich erkennbaren Alopezie (Grad II) bei 8 Patienten (Tabelle 7).

Bei 20 Patienten (71%) konnte ein Gewichtsverlust Grad I nachgewiesen werden. Im Verlauf konnten die meisten Patienten ihr Gewicht wieder steigern, einige auch über das Ausgangsgewicht bei Studienbeginn.

Bei 3 Patienten trat eine Hypotonie Grad II auf. Einer dieser Patienten erlitt in diesem Zusammenhang eine Synkope. Die kardiologische Abklärung erbrachte keinen Befund, die Hypotonie normalisierte sich innerhalb weniger Wochen nach Therapieabschluss. Bei einem weiteren Patienten trat die Hypotonie in Zusammenhang mit einer Grad III Bradykardie auf, die wenige Tage nach Therapieabschluss auftrat und innerhalb weniger Tage ohne spezifische Therapie wieder verschwand. Die Ursache hierfür ist unklar.

Bei zwei Patienten bildeten sich zum Ende der Behandlung in ehemals exulzerierenden Tumorarealen pharyngocutane Fisteln.



Tabelle 7: Wesentliche nicht-hämatologische Toxizitäten (Anzahl der Patienten)

Nebenwirkung	Grad	Paclitaxel Dosisstufe (I-VI)					
		20mg/m <sup>2</sup> N=4	30mg/m <sup>2</sup> N=3	35mg/m <sup>2</sup> N=3	40mg/m <sup>2</sup> N=3	45mg/m <sup>2</sup> N=11	50mg/m <sup>2</sup> N=4
Mukositis	I	1	-	1	1	1	-
	II	2	2	2	2	5	1
	III	-	1	-	-	5	3 (2*)
	Grad III/IV	-	1 (33%)	-	-	5 (45%)	3 (75%)
Dermatitis	I	2	1	2	1	-	2
	II	1	1	-	2	8	2
	III	-	-	-	-	3	-
	Grad III/IV	-	-	-	-	3 (27%)	-
Lokale Infektion	II	-	-	-	-	1	-
	III	-	1	-	-	-	-
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-
Lymphödem	I	2	1	-	2	1	1
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-
Alopezie	I	-	1	2	1	4	1
	II	-	-	-	-	5	3
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-
Hypotonie	II	-	-	-	-	3	-
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-
Bradykardie	III	-	-	-	-	1	-
	Grad III/IV	-	-	-	-	1 (9%)	-
Neurotoxizität	I	-	-	-	-	-	2
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-

\* Dosislimitierende Toxizität bei 2 Patienten

### 3.3.2 Dosislimitierende Toxizität / Maximal tolerable Dosis

Die erste dosislimitierende Toxizität wurde in der Eskalationsstufe VI (50 mg/m<sup>2</sup>) in Form einer länger als sieben Tage anhaltenden Mukositis Grad III erreicht. Bei diesem Patienten musste die Chemotherapie nach vier Infusionen abgebrochen werden (Patient R.G.). Die Bestrahlung wurde protokollgerecht beendet. Der Patient erholte

---

sich vollständig von dieser Nebenwirkung. Wegen des Auftretens der oben beschriebenen dosislimitierenden Toxizität wurde diese Kohorte auf sechs Patienten erweitert.

Ein weiterer Patient (H.C.) erlitt nach 3 Gaben Paclitaxel ein neutropenes Fieber, das eine intravenöse Antibiotikatherapie notwendig machte. Diese Toxizität wurde ebenfalls als dosislimitierend gewertet. Zusätzlich war bei diesem Patienten noch eine länger als 7 Tage dauernde Mukositis Grad III aufgetreten und damit eine weitere dosislimitierende Toxizität. Die Behandlung wurde daraufhin ausgesetzt und die Strahlentherapie 14 Tage später nach Erholung des Patienten fortgesetzt. Dieser Patient war der 4. konsekutive Patient in dieser Dosisstufe. Da nun bereits 2 Patienten eine beziehungsweise zwei dosislimitierende Toxizitäten erlitten hatten, wurde diese Dosisstufe geschlossen und einige zusätzliche Patienten auf der nächsttieferen Dosisstufe behandelt.

### **3.3.3 Spättoxizitäten**

25 Patienten waren auswertbar bezüglich der Spättoxizitäten. Drei Patienten sind innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsende an den Folgen der Tumorerkrankung verstorben und damit im Sinne der Definition von Spättoxizitäten nicht auswertbar.

Bei 5 Patienten kam es zu Hyperpigmentierungen und Teleangieektasien in den Zweitbestrahlungsfeldern. Weitere typische Spätfolgen wie Xerostomie und Hautfibrosen waren teilweise vorbestehend und haben sich während des Nachbeobachtungszeitraumes nicht verändert. Eine Patientin die auf Dosisstufe VI behandelt wurde entwickelte eine Grad II Xerostomie. In Tabelle 8 ist eine Übersicht über alle aufgetretenen Spättoxizitäten dargestellt.

Tabelle 8: Wesentliche Spättoxizitäten (Anzahl der Patienten)

Nebenwirkung	Grad	Paclitaxel Dosisstufe (I-VI)						Summe Patienten N=25 (auswertbar)
		20 mg/m <sup>2</sup> N=4	30 mg/m <sup>2</sup> N=3	35 mg/m <sup>2</sup> N=3	40 mg/m <sup>2</sup> N=3	45 mg/m <sup>2</sup> N=11	50 mg/m <sup>2</sup> N=4	
<b>Patienten mit 46 Gy</b>		-	-	N=1	N=1	N=5	N=3	
Fibrosen	I	-	-	1	-	2	2	5 (20%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Xerostomie	I	-	-	-	1	3	3	7 (28%)
	II	-	-	-	-	-	1	1 (4%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Teleangiektasien	I	-	-	1	-	2	2	5 (20%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Trismus	I	-	1	-	1	1	-	3 (12%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Persistierendes Lymphödem	II	-	-	1	-	1	-	2 (8%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Hyperpigmentierung	I	-	-	1	-	1	-	2 (8%)
	II	-	-	1	-	-	-	1 (4%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Offenes Ulcus über den Kieferknochen	II	-	1	-	-	-	-	1 (4%)
	Grad III/IV	-	-	-	-	-	-	-
Blutung	Grad V*	-	-	-	-	1	-	1 (4%)

\* tödliche Arrosionsblutung der Arteria carotis interna innerhalb des Strahlenfeldes

Ein Patient (R.R.) verstarb 5 Monate nach Therapieabschluss an einer Arrosionsblutung der Arteria carotis interna. Die betroffene Arterie lag im Strahlenfeld und direkt dem Tumorrezidiv an. Die Gesamt-Strahlenbelastung in dieser Region betrug 133 Gy. Leider wurde keine Autopsie durchgeführt – so bleibt letztendlich unklar, ob ein das Gefäß penetrierendes Rezidiv oder ein Versagen der Gefäßwand auf Grund der Strahlenbelastung zu dieser Blutung mit tödlichem Ausgang geführt hat. Aus diesem Grund mussten wir von einer therapie-induzierten Spättoxizität ausgehen.

---

### 3.4 Ansprechen

Die Evaluierung des Ansprechens wurde vor Studienbeginn und vier Wochen nach Therapieende durchgeführt. Eine Übersicht zeigt Tabelle 9. Die objektive Ansprechrates bei den 23 Patienten mit messbaren Tumoren war 65% (1 komplette Remission, 14 partielle Remissionen). 5 Patienten (22%) zeigten eine Krankheitsstabilisierung, bei 3 Patienten (13%) kam es unter der Behandlung zu einer Progression. Bemerkenswert bei diesen Patienten ist, dass bei zwei der betroffenen Patienten aus diesem Kollektiv im Bestrahlungsgebiet ein Ansprechen sicher nachweisbar war, während außerhalb des Bestrahlungsgebietes eine Progression (1x lokale Progression außerhalb des Strahlenfeldes, 1x Auftreten einer neuen Lungenmetastase) nachweisbar war (Mixed Response). Ein Patient war in Dosisstufe II (30mg/m<sup>2</sup>), der zweite Patient in Dosisstufe V (45mg/m<sup>2</sup>) behandelt worden. Beide Patienten waren vor Studienbeginn chemotherapienaiv gewesen.

Tabelle 9: Ansprechrates (alle Patienten)

Ansprechen	Anzahl Patienten (n = 23)	95% Konfidenzintervalle <sup>#</sup>
Komplette Remission (CR)	1 (4%)	-
Partielle Remission (PR)	14 (61%)	-
Objektive Remissionsrate (CR+PR)	15 (65%)	[42,7 ; 83.6]
Stabile Erkrankung (NC)	5 (22%)	[7.5 ; 43.7]
Progression (PD)	3 (13%)*	[2.8 ; 33.6]

\* 2 Patienten mit Mixed Response, # nach Pearson-Clopper

Die Verteilung der Ansprechrates bei den 9 evaluierbaren Patienten, die auf Dosisstufe V (empfohlene Dosis für Phase II) behandelt wurden zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Ansprechrates (nur Dosisstufe V)

Ansprechen	Anzahl Patienten (n = 9)	95% Konfidenzintervalle <sup>#</sup>
Komplette Remission (CR)	-	-
Partielle Remission (PR)	5 (56%)	[21.2 ; 86.3]
Stabile Erkrankung (NC)	2 (22%)	[2.8 ; 60,0]
Progression (PD)	2 (22%)*	[2.8 ; 60,0]

\* 1 Patient mit Mixed Response, # nach Pearson-Clopper



Vor Therapie



direkt nach Abschluß der Therapie



4 Wochen nach Therapieende

Abbildung 6: Remissionsverlauf (partielle Remission) eines Studienpatienten:

---

### 3.5 Progressionsfreies Überleben und Gesamt-Überleben

Das Gesamtüberleben konnte für 27 Patienten ausgewertet werden. Der Patient F.B. auf Dosisstufe I, der nicht vorbestrahlt war, wurde aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Das Gesamtüberleben von allen 27 auswertbaren Patienten lag bei 11,4 Monaten im Median (0,7 – 67,2 Monate), 95% Konfidenzintervall 7,9 – 17,4 Monate. Nach einem Jahr lebten noch 41% (11 Patienten), nach 2 Jahren noch 18% (5 Patienten) der Patienten. Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier Kurve:

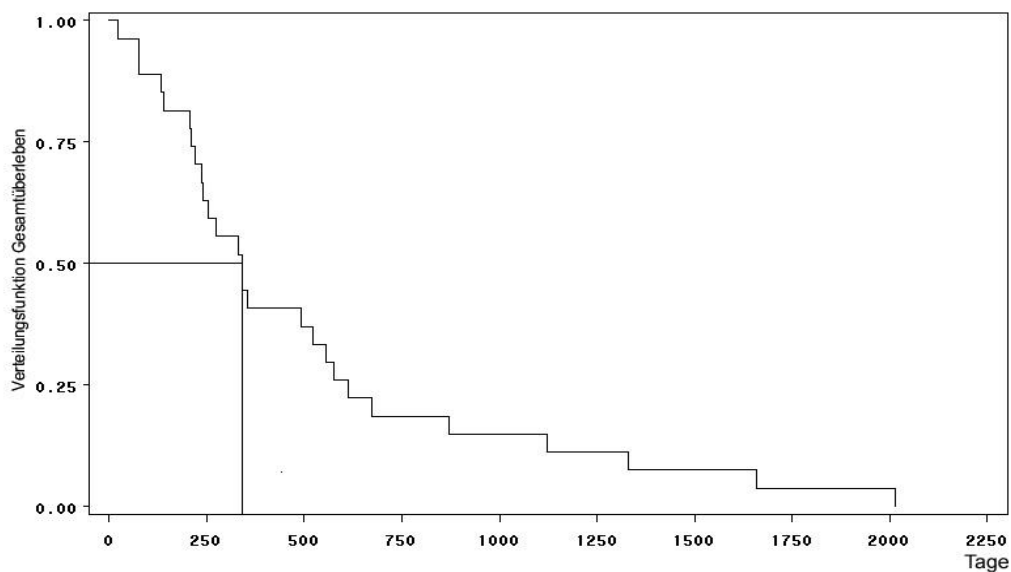


Abbildung 7: Gesamtüberleben (alle Patienten, n=27)

---

Die Zeit bis zur Tumorprogression in diesem Kollektiv lag im Median bei 5,1 Monaten (Bereich 1 – 44 Monate), 95% Konfidenzintervall 3,6 – 6,9 Monate. Die Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 8 stellt das progressionsfreie Überleben grafisch dar.

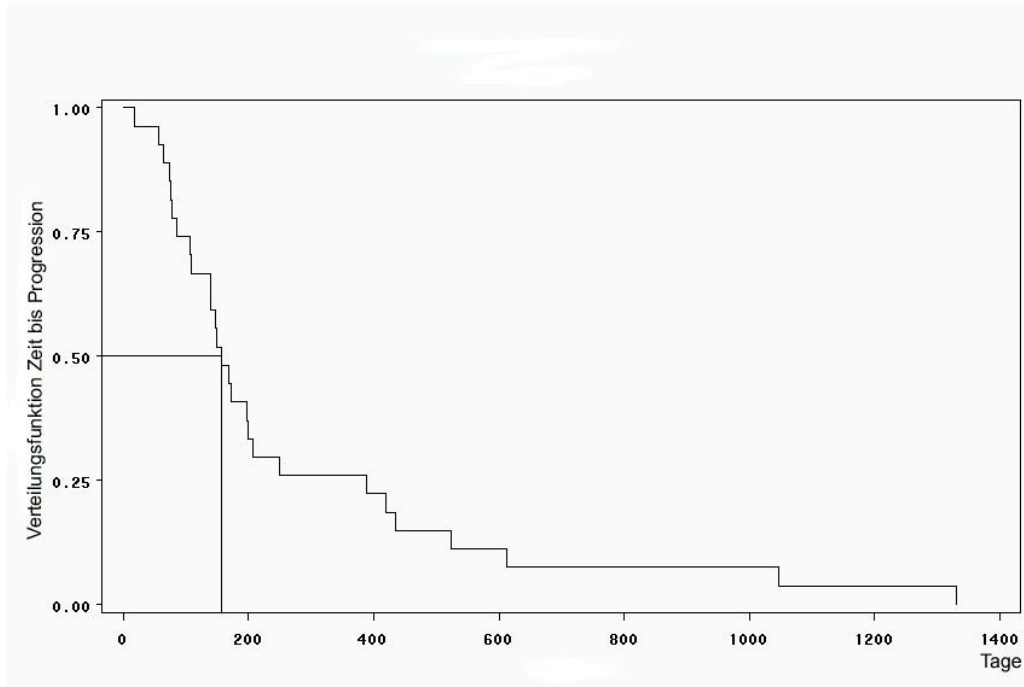


Abbildung 8 Zeit bis Progression (alle Patienten, n=27)

---

In den beiden nachfolgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier Kurven für Zeit bis Progression und Gesamtüberleben für die Patienten die auf der Dosisstufe V behandelt wurden, gesondert dargestellt. Die Zeit bis zur Tumorprogression lag bei dieser Gruppe im Median bei 5,6 Monaten (Bereich 0,6 – 20,4 Monate), 95% Konfidenzintervall 2,5 – 20,4 Monate. Das Gesamtüberleben bei 11,4 Monaten (0,7 – 67,2 Monate), 95% Konfidenzintervall 4,6 – 44,3 Monate.

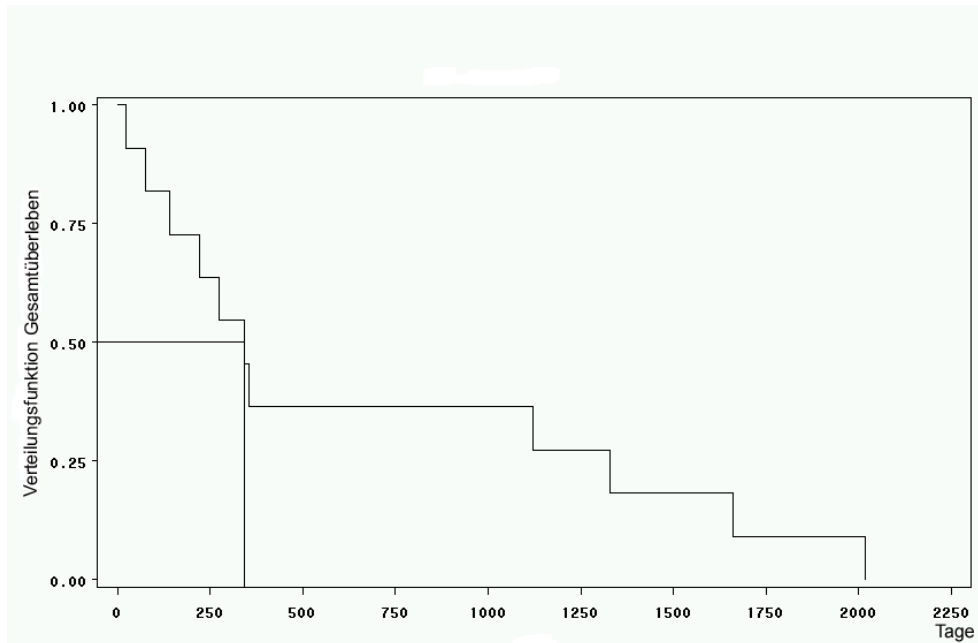


Abbildung 9: Gesamtüberleben, nur Patienten aus Dosisstufe V (n=9)

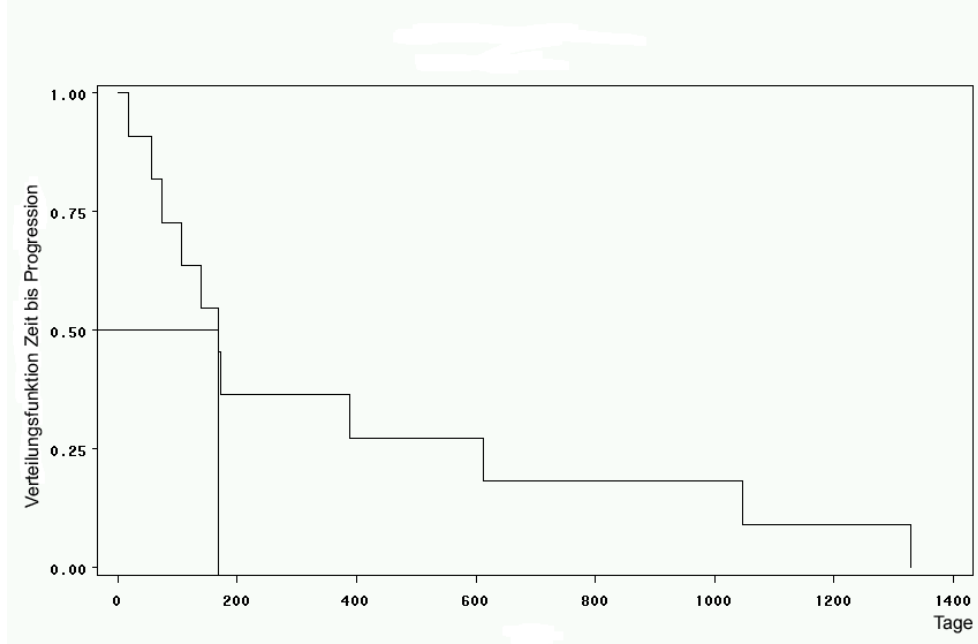


Abbildung 10: Zeit bis Progression, nur Patienten aus Dosisstufe V (n=9)



---

### **3.5.1 Todesursachen**

Von den 28 eingeschlossenen Patienten sind inzwischen alle verstorben. In den meisten Fällen (n = 19) war die lokal fortschreitende Tumorerkrankung ursächlich für den Tod der Patienten.

Bei acht Patienten trat eine Fernmetastasierung auf, die dann zum Tode führte. Fünf dieser Patienten hatten vor der Studientherapie keine Chemotherapie erhalten.

In einem Fall war eine Arrosionsblutung der A. carotis interna die Todesursache.

---

## 4 Diskussion

Trotz der Fortschritte bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich ist nach wie vor mit einer nicht unerheblichen Zahl persistierender Tumoren oder lokoregionären Rezidiven zu rechnen. Nach Auftreten eines inoperablen Rezidives ist die Prognose dieser Patienten infaust, die Überlebenszeiten nach Diagnose des Rezidives sind nur kurz. Für dieses Kollektiv sind ein radioonkologisches Vorgehen oder die alleinige Chemotherapie mögliche Therapieoptionen [27,33,34,35].

Während bei unbestrahlten Patienten eine Rezidivbehandlung analog der primären Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen kann, wird bei der Zweitbestrahlung, die einem kurativ dosiertem Bestrahlungskurs folgt, ein erhöhtes Komplikationsrisiko gefürchtet. Verschiedene Arbeitsgruppen haben jedoch gezeigt, dass die erneute Radiotherapie prinzipiell möglich ist [5,10,11,15,20,26,24,48,67,68,75]. Mit Dosen, die teilweise deutlich über 50 Gy lagen, konnten sie bei regional begrenzten Rezidiven Kontrollraten von über 50% erreichen. Gleichzeitig nimmt bei Zweitbestrahlungen aber die Rate an Nebenwirkungen zu. Insbesondere Spättoxizitäten treten im Vergleich zur primären Radiotherapie signifikant öfter auf.

Aufgrund der guten Daten für eine kombinierte Radio-/Chemotherapie in der primären Therapie von Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu sequentieller Gabe oder Gabe von nur einer Therapiemodalität, lag es nahe einen solchen Ansatz auch in der Rezidivsituation bei vorbehandelten Patienten zu prüfen. Für die Kombination mit älteren Zytostatika wie Cisplatin, 5-FU und Hydroxyurea existieren in diesem Setting bereits erste vielversprechende Daten [12,20,26,24]. Allerdings fehlen Daten zu neueren Substanzen wie den Taxanen. Als Kombinationspartner zur Radiotherapie sollte möglichst eine Substanz verwendet werden, die in der Primärtherapie nicht eingesetzt wurde um mögliche, durch die Vortherapie induzierte Resistenzen, zu umgehen. Da Platinderivate (Cisplatin oder Carboplatin) und 5-Fluorouracil sehr häufig in der Primärtherapie eingesetzt werden entschieden wir uns für das Taxan Paclitaxel, für das bereits erste vielsprechende präklinische und klinische Daten bei Kopf-Hals-Tumoren vorlagen [14,18,19,22,23,29,28,38,44,49,51,52,56,64,72]. Ebenso war bereits aus einer Reihe von Phase I oder II Studien bekannt, dass eine Monotherapie mit Paclitaxel in Kombination mit einer Radiotherapie bei Plattenepithelkarzinomen im

---

---

Kopf-Hals-Bereich wirksam ist [29,28,49,56,64]. *In vitro* Daten legen nahe Paclitaxel möglichst kontinuierlich zur Strahlentherapie zu applizieren um einen maximalen Antitumor-Effekt zu erzielen [14,22,23,38,51]. Allerdings zeigte sich, dass eine kontinuierliche Infusion mit einer hohen Rate febriler Neutropenien verbunden ist und auch eine klinisch relevante Neurotoxizität auftritt. Daten zur wöchentlichen Gabe von Paclitaxel in Kombination mit Radiotherapie zeigten, dass hier die Mukositis im Vordergrund steht [29,28,49,56,64]. Damit erscheint diese Applikationsform zumindest im empfohlenen Dosisbereich weniger toxisch und ist auch prinzipiell ambulant durchführbar.

Wir haben versucht mit unserem Applikationsschema den strahlensensibilisierenden Effekt von Paclitaxel zu nutzen und im Vergleich zur wöchentlichen, drei-wöchentlichen oder kontinuierlichen Gabe zu optimieren, um mit moderaten Zweitbestrahlungsdosen eine Langzeitpalliation zu erreichen beziehungsweise um R1 oder R2 resezierte Rezidive lokal zu kontrollieren. Zunächst musste deshalb eine Phase I Studie durchgeführt werden um die maximal tolerable Dosis zu definieren und erste Informationen über Akut-, Spättoxizität und Effektivität zu erhalten. Auf Basis der gewonnen Erkenntnisse sollte dann entschieden werden, ob eine Phase II Studie durchgeführt werden soll um Daten zur Effektivität und Toxizität an einem grösseren Kollektiv zu erheben.

Die wesentliche akute Toxizität in unserer Studie war die Mukositis im Strahlenfeld. Dies hatten wir auf Grund bereits publizierter Daten [1,8,9,16,25,28,54,55,56] zu kombinierter Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich erwartet. Bei beiden Patienten bei denen insgesamt drei DLT auftraten, waren zwei der DLT eine Mukositis Grad III, die länger als sieben Tage andauerte. Wie in Tabelle 7 dargestellt trat die Mukositis bereits bei niedrigen Paclitaxeldosen auf, nahm aber mit der Steigerung der Dosis an Häufigkeit und Schwere zu. Es scheint, dass dieser Effekt nicht mit den beiden in der Studie verwendeten Strahlentherapiedosen 36 und 46 Gy korreliert, sondern von der höheren Paclitaxeldosis abhängt. Natürlich ist die Patientenzahl in dieser Studie zu gering und das Studiendesign auch nicht geeignet um in dieser Frage definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Allerdings wissen wir, dass Paclitaxel alleine verabreicht nur selten Mukositiden induziert [6]. Deshalb könnte der beobachtete Effekt durchaus als Strahlensensibilisierung der Mundschleimhaut durch die höhere Paclitaxeldosis interpretiert werden und man könnte spekulieren, dass ein ähnlicher

---

---

Effekt auch im Tumorgewebe vorliegt. Klinisch waren die Mukositiden auf den Dosisstufen I bis V für die Patienten tolerabel, zeitlich limitiert und gut behandelbar. Wichtig ist in diesem Zusammenhang allerdings, dass eine optimale Mundhygiene durchgeführt wurde und die Zähne der Patienten vor der Behandlung komplett saniert wurden. Eine temporär implantierte PEG zur enteralen Ernährung während der Phase der Mukositis hat sich ausserdem bewährt um einen Gewichtsverlust zu verhindern und sollte bei Nachfolgestudien obligatorisch eingesetzt werden.

Die zweite DLT in dieser Studie war eine febrile Neutropenie. Schaut man sich die Inzidenz der Leukopenie an so zeigte sich, dass Grad III Leukopenien ab Dosisstufe V auftauchten und auf Stufe VI eine dosislimitierende Toxizität (febrile Neutropenie) in diesem Zusammenhang auftrat. Auf der nach unserer Ansicht für weitere Studien zu empfehlenden Dosisstufe V traten im weiteren Studienverlauf bei 11 Patienten nur eine Grad III Leukopenie auf (9%). Damit hat sich die Hypothese bestätigt, dass die neue Applikationsart von Paclitaxel (Gabe 2 mal pro Woche) nur eine geringe, klinisch kaum relevante hämatologische Toxizität induziert.

Weitere klinisch relevante unerwünschte Ereignisse waren zwei pharyngocutane Fistelbildungen, die sich zum Ende der Behandlung in ehemals exulzierenden Tumorarealen gebildet hatten. Nach computertomographischer Kontrolle wurden sie als Folge der Tumoreinschmelzung betrachtet und nicht als therapiebedingte Toxizität interpretiert.

Ein Todesfall trat unter Therapie auf. Die Behandlung dieses Patienten (K.W.) musste an Tag 17 nach Therapiebeginn abgebrochen werden, weil sich sein Allgemeinzustand auf Grund eines fulminanten, systemischen und lokalen Tumorprogresses massiv verschlechtert hatte. Die einzig bis dahin bestehende therapiebedingte Toxizität war eine Mukositis Grad II. Der Patient verstarb 5 Tage nach Abbruch der Therapie. Auf Grund des klinischen Verlaufes sind wir der Meinung, dass dieser Todesfall als nicht therapiebedingt anzusehen ist.

Auf Grund der vorliegenden Daten zur akuten Toxizität aus der Studie halten wir das Dosislevel V (45mg/m<sup>2</sup>) für adäquat um im Rahmen einer Phase II Studie an einer größeren Patientenzahl im Hinblick auf Toxizität und Effektivität überprüft zu werden.

---

In Bezug auf die aufgetretenen Spättoxizitäten kann man zusammenfassend sagen, dass abgesehen von einer fatalen Blutung, keine schwerwiegenden Spättoxizitäten aufgetreten sind. Alle beschriebenen Toxizitäten entsprechen dem was nach einer Bestrahlung bzw. Zweitbestrahlung in der Literatur berichtet ist [5,10,11,15,20,26,24,50,63,62,67,68, 75,77]. Im Vergleich zu Literaturdaten ergeben sich hier keine Auffälligkeiten. Natürlich ist auch hier wichtig zu sagen, dass das kleine Patientenkollektiv hier nur eine eingeschränkte Aussage erlaubt. Ein Patient (R.R.) verstarb 5 Monate nach Therapieabschluss an einer Arrosionsblutung der Arteria carotis interna. Die betroffene Arterie lag im Strahlenfeld und direkt dem Tumorrezidiv an. Die Gesamt-Strahlenbelastung in dieser Region betrug 133 Gy. Der Patient war auf Dosisstufe V behandelt worden. Leider wurde keine Autopsie durchgeführt – so bleibt letztendlich unklar, ob ein das Gefäß penetrierendes Rezidiv oder ein Versagen der Gefäßwand auf Grund der Strahlenbelastung zu dieser Blutung mit tödlichem Ausgang geführt hat. Aus diesem Grund müssen wir von einer therapiebedingten Spättoxizität ausgehen. Vergleicht man die Strahlenbelastung dieses Patienten mit den Angaben in der Literatur zur Zweitbestrahlung, so lag die Gesamtstrahlendosis dieses Patienten sicherlich an der Obergrenze des sicheren Bereiches [48].

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das geprüfte Behandlungsprotokoll auch bei massiv vorbehandelten Patienten effektiv ist. Die erzielten Ergebnisse im Gesamt- und progressionsfreien Überleben sind nicht schlechter sondern eher besser als als die Literaturdaten für ähnliche Patientenkollektive [27,33,34]. Auch hier gilt natürlich dass weitere Daten an einem grösseren und enger definierten Patientenkollektiv zu erheben sind um die Effektivität sauberer beurteilen zu können. Diese Studie war nicht dafür ausgelegt wissenschaftlich valide Aussagen zur Effektivität zu treffen.

Eine interessante Frage ist auch in diesem Zusammenhang die Rolle der erreichten Paclitaxel-Dosisintensität in der Studie. Im Vergleich zu anderen Regimen ist die Dosisintensität infolge der zweimal wöchentlichen Gabe höher. Auf der empfohlenen Dosisstufe (45mg/m<sup>2</sup>) wird eine wöchentliche Dosis von 90mg/m<sup>2</sup> erreicht. Das entspricht annähernd der Dosis mit der Paclitaxel ohne Strahlentherapie wöchentlich verabreicht wird (100 mg/m<sup>2</sup>) [6]. Im Vergleich zu publizierten Daten zur Kombination mit Strahlentherapie bei Kopf-/Hals-Tumoren (30 – 75 mg/m<sup>2</sup>) [28,64] ist es mit dem hier untersuchten Behandlungsschema möglich die wöchentliche Dosis noch etwas zu

---

---

steigern. Inwiefern dies Auswirkungen auf die Ansprechraten, die mediane Überlebensdauer und auf die Rate an Fernmetastasierung bei Lokalrezidiv hat, kann aber nur in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen untersucht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorliegenden Ergebnisse zur Hoffnung berechtigen, dass sich das dargestellte neue Behandlungskonzept nach einer weiteren Evaluierung in einer Phase II Studie und eventuell einer randomisierten Phase III Studie, zu einer tolerablen und effektiven Option für die palliative Therapie von Plattenepithelkarzinomrezidiven im HNO-Bereich entwickeln könnte.

---

## 5 Literaturverzeichnis

1. Aisner J, Belani CP, Kearns C, Conley B, Hiponia D, Engstrom C, Zuhowski E, Egorin MJ: Feasibility and pharmacokinetics of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiotherapy for regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck and for regionally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 22 (1995) 17-21
2. Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE: Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2001) 1013-1020
3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland: Krebs in Deutschland. 3. erweiterte und aktualisierte Ausgabe (2002)
4. Becker A, Kuhnt T, Klauke G, Dunst J: Taxol in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren. *Aktuelle Onkologie* 107 (1999) 146-155
5. Benchalal M, Bachaud JM, Francois P, Alzieu C, Giraud P, David JM, Daly-Schweitzer N: Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. *Radiother Oncol* 36 (1995) 203-210
6. Bristol Arzneimittel Onkologie: Taxol - Wissenschaftliche Information. (1998)
7. Chen MC, Wang CC, Liu JM, Chen LT, Chow JM, Hsu C, Hsu CH, Lu YS, Su LY, Yu YC, Huang HP, Whang-Peng J: Paclitaxel 96-hour intravenous infusion in treating metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) failed previous radiotherapy and chemotherapy (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 16 (1997) 398a-

- 
8. Chougule P, Wanebo H, Akerley W, McRae R, Nigri P, Leone L, Safran H, Ready N, Kones R, Radie-Keane K, Cole B: Concurrent paclitaxel, carboplatin, and radiotherapy in advanced head and neck cancers: a phase II study--preliminary results. *Seminars In Oncology* 24 (1997) 19-57
  9. Conley B, Jacobs M, Suntharalingam M, Zacharski D, Ord RA, Gray W, Aisner J: A pilot trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Seminars In Oncology* 24 (1997) 2-78
  10. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Teknos TN, Terrell JE, Wolf GT, Eisbruch A: Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 (2001) 377-385
  11. De Crevoisier R, Bourhis J, Domette C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Mamelle G, Janot F, Julieron M, Leridant AM, Marandas P, Armand JP, Schwaab G, Luboinski B, Eschwege F: Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 16 (1998) 3556-3562
  12. De Crevoisier R, Domette C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, Bobin S, Luboinski B, Eschwege F, Bourhis J: Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 91 (2001) 2071-2076
  13. Dorr RT: Pharmacology of the taxanes. *Pharmacotherapy* 17 (1997) 96S-104S
  14. Elomaa L, Joensuu H, Kulmala J, Klemi P, Grenman R: Squamous cell carcinoma is highly sensitive to taxol, a possible new radiation sensitizer. *Acta Otolaryngol Stockh* 115 (1995) 340-344
  15. Emami B, Bignardi M, Spector GJ, Devineni VR, Hederman MA: Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 97 (1987) 85-88
-



- 
16. Flood WA, Lee DJ, Trotti A, DeConti R, Endicott J, Spencer S, Wheeler R, Taylor S, Forastiere A: A Phase I Study of Weekly Paclitaxel and Cisplatin concurrent with postoperative Radiation Therapy for Treatment of high-risk Patients with Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 15 (1996) 314 (abstr)
  17. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D: Head and neck cancer. N Engl J Med 345 (2001) 1890-1900
  18. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, Taylor SG 4, DeConti RC, Adams G: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Cancer 82 (1998) 2270-2274
  19. Gan Y, Wientjes MG, Schuller DE, Au JL: Pharmacodynamics of taxol in human head and neck tumors. Cancer Research 56 (1996) 2086-2093
  20. Gandia D, Wibault P, Guillot T, Bensmaine A, Armand JP, Marandas P, Luboinski B, Cvitkovic E: Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. Head Neck 15 (1993) 8-15
  21. Gotaskie GE, Andreassi BF: Paclitaxel: a new antimitotic chemotherapeutic agent. Cancer Practice 2 (1994) 27-33
  22. Griffon-Etienne G, Merlin JL, Marchal C: In vitro evaluation of Taxol combined with radiations in human squamous cell carcinoma spheroids. Cancer Letters 109 (1996) 23-32
  23. Hampel G, Rube C, Willich N: Radiosensitizing effect of paclitaxel in-vivo in a xenotransplanted human squamous cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 121 (1995) T28 (abstr)

- 
24. Haraf DJ, Chung T, Stenson K, List M, Witt M, Brockstein B, Weichselbaum R, Vokes EE: High Dose Reirradiation with Concomitant Chemotherapy for Local/Regionally Recurrent Head and Neck Cancer (HNC): Results in 48 Patients. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 19 (2000) 413a
  25. Haraf DJ, Stenson K, List M, Witt ME, Weichselbaum RR, Vokes EE: Continuous infusion paclitaxel, 5-fluorouracil, and hydroxyurea with concomitant radiotherapy in patients with advanced or recurrent head and neck cancer. Semin Oncol 24 (1997) 2-68
  26. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE: Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. Ann Oncol 7 (1996) 913-918
  27. Heermann R, Lenarz T, Schmoll HJ: Lippen-, Mundhöhlen- und Oropharynx Tumoren. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1999 S. 593-631
  28. Hoffmann W, Belka C, Schmidberger H, Budach W, Bochtler H, Hess CF, Bamberg M: Radiotherapy and concomitant weekly 1-hour infusion of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer--results from a Phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38 (1997) 691-696
  29. Hoffmann W, Rodemann HP, Belka C, Budach W, Schmidberger H, Bochtler H, Heinrich V, Bamberg M: Paclitaxel in simultaneous radiochemotherapy of head and neck cancer: preclinical and clinical results. Seminars In Oncology 24 (1997) 2-72
  30. Horwitz SB, Lothstein L, Manfredi JJ, Mellado W, Parness J, Roy SN, Schiff PB, Sorbara L, Zeheb R: Taxol: mechanisms of action and resistance. Ann N Y Acad Sci 466 (1986) 733-744

- 
31. Ingram ML, Redpath JL: Subadditive interaction of radiation and taxol in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (1997) 1139-1144
  32. International Commission for Radiation Units: ICRU 50 Report: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. (1994)
  33. Kaanders JHAM, Issing PR, Pop LAM, Lenarz T, de Mulder PHM, Schmoll HJ, Marres HAM: Hypopharynxkarzinom. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1999 S. 632-647
  34. Kaanders JHAM, Lenarz T, Pop LAM, Schmoll HJ, de Mulder PHM, Marres HAM: Larynxkarzinom. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1999 S. 648-667
  35. Kath R: Chemotherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Onkologie* 7 (2001) 557-562
  36. Kearns CM: Pharmacokinetics of the taxanes. *Pharmacotherapy* 17 (1997) 105S-109S
  37. Khuri FR, Shin DM, Glisson BS, Lippman SM, Hong WK: Treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: current status and future directions. *Semin Oncol* 27 (2000) 25-33
  38. Leonard CE, Chan DC, Chou TC, Kumar R, Bunn PA: Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 56 (1996) 5198-5204
  39. Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB: The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (1994) 331-339

- 
40. Ling YH, Tornos C, Perez-Soler R: Phosphorylation of Bcl-2 is a marker of M phase events and not a determinant of apoptosis. *J Biol Chem* 273 (1998) 18984-18991
  41. Longnecker SM, Donehower RC, Cates AE, Chen TL, Brundrett RB, Grochow LB, Ettinger DS, Colvin M: High-performance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep* 71 (1987) 53-59
  42. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB: Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 94 (1982) 688-696
  43. McDaid HM, Mani S, Shen HJ, Muggia F, Sonnichsen D, Horwitz SB: Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study. *Clin Cancer Res* 8 (2002) 2035-2043
  44. Mickiewicz E, Temperley G, Giglio R, Lerzo G, Jovtis S, Ventriglia M, Matwiejuk M, Rubio G, Alvarez A: Taxol® (Paclitaxel) 1-hour infusion in recurrent Head & Neck Cancer patients (RHN). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 17 (1998) 408a (abstr)
  45. Milas L, Hunter NR, Mason KA, Milross CG, Saito Y, Peters LJ: Role of reoxygenation in induction of enhancement of tumor radioresponse by paclitaxel. *Cancer Res* 55 (1995) 3564-3568
  46. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47 (1981) 207-214
  47. Moos PJ, Fitzpatrick FA: Taxanes propagate apoptosis via two cell populations with distinctive cytological and molecular traits. *Cell Growth Differ* 9 (1998) 687-697

- 
48. Nieder C, Milas L, Ang KK: Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 10 (2000) 200-209
  49. Plasswilm L, Kirschner M, Sauer R: Concurrent Taxol and split-course accelerated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 172 (1996) 573-579
  50. Pomp J, Levendag PC, van Putten WL: Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 11 (1988) 543-549
  51. Pradier O, Schmidberger H, R ave-Fr ank M, Laurent D, Weiss E, Hess CF: Kombinationswirkung von Paclitaxel (Tax) und Strahlung auf Zellen eines Plattenepithelkarzinoms in vitro. *Strahlenther Onkol* 172 (1996) 99 (abstr)
  52. Pulkkinen JO, Elomaa L, Joensuu H, Martikainen P, Servomaa K, Grenman R: Paclitaxel-induced apoptotic changes followed by time-lapse video microscopy in cell lines established from head and neck cancer. *Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology* 122 (1996) 214-218
  53. Ringel I, Horwitz SB: Paclitaxel affects Microtubule Dynamics and Apoptosis. *Advances in Oncology* 15 (1999) 11-17
  54. Rosenthal DI, Carbone DP: Taxol plus radiation for head and neck cancer. *Journal Of Infusional Chemotherapy* 5 (1995) 46-54
  55. Rosenthal DI, Close LG, Lucci JA 3, Schold SC, Truelson J, Fathallah-Skaykh H, Kamen B, Vuitch FM, Gazdar AF, Griener J: Phase I studies of continuous-infusion paclitaxel given with standard aggressive radiation therapy for locally advanced solid tumors. *Seminars In Oncology* 22 (1995) 13-17
  56. Rosenthal DI, Sinard RJ, Okani O, Corak J, Kavanaugh D, Kamen B, Vuitch FM, Gazdar AF, Griener J, Frenkel EP, Carbone DP: Seven-week continuous-

---

infusion paclitaxel with concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell cancer: a phase I study. *Semin Oncol* 24 (1997) 19-67

57. Rube C, Hampel G, Schuck AWN: Kombinationswirkung von Paclitaxel und ionisierender Strahlung. *Strahlenther Onkol* 172 (1996) 2-4
58. Scatena CD, Stewart ZA, Mays D, Tang LJ, Keefer CJ, Leach SD, Pietenpol JA: Mitotic phosphorylation of Bcl-2 during normal cell cycle progression and Taxol-induced growth arrest. *J Biol Chem* 273 (1998) 30777-30784
59. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB: Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 277 (1979) 665-677
60. Simon RM: Clinical trials in cancer. 5 (1997) 513-527
61. Smith RE, Thornton DE, Allen J: A phase II trial of paclitaxel in squamous cell carcinoma of the head and neck with correlative laboratory studies. *Seminars In Oncology* 22 (1995) 41-46
62. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, Machtay M, Schultz C, Spanos W, Rotman M, Meredith R: RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 (2001) 1299-1304
63. Spencer SA, Wheeler RH, Peters GE, Beenken SW, Meredith RF, Smith J, Conner W, Salter MM: Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 22 (1999) 1-5

- 
64. Steinberg L, Hassan M, Olmsted L, Sharan V, Stepnick D, Hoppel C, Mugharbil A, Subramanyan S, McGloin B, Mackay W, Strauss M: A phase I trial of radiotherapy and simultaneous 24-hour paclitaxel in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol* 24 (1997) 19-51
  65. Steren A, Sevin BU, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, Koechli O, Averette HE: Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. *Gynecol Oncol* 48 (1993) 252-258
  66. Steren A, Sevin BU, Perras J, Ramos R, Angioli R, Nguyen H, Koechli O, Averette HE: Taxol as a radiation sensitizer: a flow cytometric study. *Gynecol Oncol* 50 (1993) 89-93
  67. Stevens KR Jr, Britsch A, Moss WT: High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29 (1994) 687-98
  68. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, Lee WY, King WW, Mok CO: How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998) 897-913
  69. Terasima T, Tolmach LJ: Changes in x-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. *Nature* 190 (1961) 1210-1211
  70. Tishler RB, Geard CR, Hall EJ, Schiff BP: Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 52 (1992) 3495-3497
  71. Torres K, Horwitz SB: Mechanisms of Taxol-induced cell death are concentration dependent. *Cancer Res* 58 (1998) 3620-3626

- 
72. Vokes EE, Haraf DJ, Stenson K, Stupp R, Malone D, Levin J, Weichselbaum RR: The role of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 22 (1995) 8-12
  73. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK: Head and neck cancer. *N Engl J Med* 328 (1993) 184-194
  74. Wanebo HJ, Chougule P, Akerley WL 3, Koness RJ, McRae R, Nigri P, Leone L, Ready N, Safran H, Webber B, Cole B: Preoperative chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer. *American Journal Of Surgery* 174 (1997) 518-522
  75. Wang CC, McIntyre J: Re-irradiation of laryngeal carcinoma--techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 (1993) 783-795
  76. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 93 (1971) 2325-2337
  77. Weppelmann B, Wheeler RH, Peters GE, Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, Salter MM: Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22 (1992) 1051-1056
  78. WHO: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. (1979)



---

## 6 Thesen

1. Die Applikation von Paclitaxel zweimal pro Woche in Kombination mit Strahlentherapie bei Patienten mit vorbehandelten und rezidierten Kopf-/Hals-Tumoren ist tolerabel und ambulant durchführbar.
2. Das Nebenwirkungsprofil der neuen Kombination entspricht eher der wöchentlichen Gabe von Paclitaxel plus Strahlentherapie als der kontinuierlichen Infusion von Paclitaxel plus Strahlentherapie
3. Auf Grund der zweimal pro Woche erfolgenden Applikationen von Paclitaxel zur Strahlentherapie erwarten wir, dass die dosislimitierende Toxizität eine Mukositis und nicht Hämatotoxizität und / oder Neurotoxizität sein wird.
4. Die erreichbare kumulative Dosis von Paclitaxel in Kombination mit Strahlentherapie entspricht mindestens der kumulativen Dosis, die mit einer wöchentlichen Applikation von Paclitaxel in Kombination mit einer Strahlentherapie bei diesem Patientenkollektiv erreicht werden kann.
5. Die Effektivität der neuen Kombination entspricht, verglichen mit historischen klinischen Daten für dieses Patientenkollektiv, mindestens der Effektivität einer wöchentlichen oder Einmalgabe von Paclitaxel in Kombination mit Strahlentherapie oder anderen palliativen Behandlungskonzepten. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Effektivitätsdaten aus der vorliegenden Studie auf Grund des Studiendesigns maximal zur Hypothesengenerierung für weitere Studienkonzepte herangezogen werden können.

---

## 7 Curriculum vitae

### PERSÖNLICHE DATEN

Name Thomas Büchele

Geboren am / in 26.02.1964 / Mannheim

Vater Dipl. Ing. grad. Dieter Büchele, Schweißfachingenieur

Mutter Gisela Büchele, geb. Tuschick

Familienstand verheiratet mit Anett Büchele, geb. Straka; 2 Söhne, Niklas und Jan

### SCHULBILDUNG

1970-1974 Grundschule in Mannheim

1974-1983 Ludwig-Frank-Gymnasium in Mannheim

### STUDIUM

1984-1987 Studium der Wirtschaftsinformatik an der Universität Mannheim

1987 – 1994 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Klinischer Teil an der Universitätsklinik Mannheim)

18.11.1994 Ärztliche Prüfung (Gesamtnote: "Gut")

### BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

1.1.1995 - 30.4.1995 A.i.P. in der kardiologisch/pneumologischen Abteilung des Klinikums Ludwigshafen (Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Senges).

15.5.1995 - 14.6.1996 A.i.P. in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Chefarzt: Prof. Dr. med. W. Fleig).

- 
- 1996 – 1998 Durchführung der praktischen Arbeiten für die Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie / Onkologie) und Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 15.6.1996 – 30.4.2000 Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (Hämatologie / Onkologie) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Chefarzt: Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll)
- 01.05.2000 – 15.6.2001 Medical Manager in der Geschäftseinheit Onkologie, Aventis Pharma Deutschland.  
Zuständigkeitsbereich: Gynäkologische Tumoren
- 16.6.2001 – 15.10.2003 Leiter klinische Forschung Onkologie bei Aventis Pharma Deutschland
- 16.10.2003 – 31.7.2004 Senior Medical Manager in der Geschäftseinheit Onkologie, Aventis Pharma Deutschland.  
Zuständigkeitsbereich: Neue Substanzen
- seit 1.08. 2004 Leiter der Medizinischen Abteilung der Geschäftseinheit Onkologie, Aventis Pharma Deutschland.

#### MITGLIEDSCHAFTEN

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

European Society of Medical Oncology

American Society of Clinical Oncology

Kelkheim,

Thomas Büchele

---

## PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

### 1. BEITRÄGE IN BÜCHERN

1. Schmoll HJ, Büchele T, Schöber C: The role of second line chemotherapy in colorectal cancer. In: Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ (Hrsg): Management of colorectal cancer. Martin Dunitz, London, 1998, S. 277-288
2. Büchele T, Schmoll HJ: Irinotecan (CPT-11) - Aktuelle Phase I-Studien 1998 zur Kombinationschemotherapie mit CPT-11. In: Harstrick A, Niederle N, Preiß J, Schmoll HJ (Hrsg): Campto - Innovation in der Therapie des kolorektalen Karzinoms. Aktuelle Onkologie 103 Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, New York,: 1999, S. 37-50
3. Büchele T, Grothey A, Dempke W, Schmoll HJ: Adjuvante und palliative, internistisch-onkologische Therapie des colorectalen Carcinoms. In: Zielinski C, Jakesz R (Hrsg): Onkologie heute - Colorectales Carcinom. Springer-Verlag, Berlin, Wien, New York, 1999, S. 41-80
4. Büchele T, Hämatologie / Onkologie im Internet. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): Kompendium Internistische Onkologie. Teil 1, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999 S. 2089-2088
5. Berdel WE, Schmoll HJ, Büchele T, Dempke W: Prävention und Therapie von Paravasaten/ Extravasaten. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): Kompendium Internistische Onkologie. Teil 1, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999 S. 1689-1701

### 2. PUBLIKATIONEN IN ZEITSCHRIFTEN

1. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Büchele T, Senges J: Ventrikuläre Arrhythmien nach Myokardinfarkt. Risikostratifikation und Therapiekonzepte. Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift 4 (1995) 345-349
2. Schmoll HJ, Büchele T, Schöber C: The role of second line chemotherapy in colorectal cancer. Onkologie 20 (1997) 288-294
3. Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: Adjuvante und palliative internistische Therapie des kolorektalen Karzinoms. Spektrum der Onkologie 1 (1999) 3-23
4. Schmoll HJ, Büchele T, Grothey A, Dempke W: Where do we stand with 5-FU? Semin Oncol 26 Suppl 6 (1999) 589 - 605
5. Dempke W, Behrmann C, Schöber C, Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: Diagnostisches und therapeutisches Management der oberen Einflusstauung. Medizinische Klinik 94 (1999) 681 - 684
6. Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: Neue Substanzen in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Medizin im Bild Sonderausgabe 2 (1999) 50 - 55
7. Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: Neue Perspektiven mit neuen Zytostatika in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Onkologie 6 (2000) 410-419
8. Büchele T: Proapoptotische Therapie mit Oblimersen (bcl-2 Antisense Oligonukleotid) – Review bisheriger präklinischer und klinischer Daten. Onkologie 26 Suppl 7 (2003) 60-69
9. Hartmann JT, Oechsle K, Jaeger E, Reis HE, Haag C, Niederle N, Wilke HJ, Pflüger KH, Al Batran S, Büchele T, Hofheinz HD, Kanz L, Bokemeyer C: Prospective multicenter phase II study of Irinotecan as third-line therapy in metastatic colorectal cancer and progression after bolus and infusional 5-Fluorouracil. Anti-Cancer Drugs 15 (2004) 473-477

---

### 3. PUBLIZIERTE ABSTRACTS, POSTER UND VORTRÄGE

1. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Büchele T, Senges J: Is the site of Atrial Lead Implantation in Dual Chamber Pacing of Importance for Preventing Atrial Fibrillation? The Hidden Benefits of Lead Implantation in the Right Atrial Appendix. American College of Cardiology 44 Suppl 1 (1995)
2. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Büchele T, Senges J: Is the site of Atrial Lead Implantation in Dual Chamber Pacing of Importance for Preventing Atrial Fibrillation? The Hidden Benefits of Lead Implantation in the Right Atrial Appendix. Pace Suppl 1 (1995)
3. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Büchele T, Zimmermann M, Senges J: Electrophysiologic studies and long-term outcome in patients with unexplained syncope. Pace Suppl 1 (1995)
4. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Büchele T, Senges J: Auftreten von paroxysmalen Vorhofflimmern in Abhängigkeit der atrialen Sondenlage bei Zweikammerschrittmachern. Z Kardiol 84, Suppl 1 (1995) abstr 500
5. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Zimmermann M, Schweizer M, Büchele T, Schilling I, Brachmann J, Senges J: Nicht-invasive Risikostratifikation bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie: Häufigkeiten der einzelnen Risikofaktoren in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion. Z Kardiol 84, Suppl 1 (1995) abstr 468
6. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Isgro F, Werling C, Büchele T, Saggau W, Senges J: Beeinflusst der Induktionsmodus für Kammerflimmern die Defibrillationsschwelle? Z Kardiol 84, Suppl 1 (1995) abstr 384
7. Seidl K, Hauer B, Schwick N, Zimmermann M, Büchele T, Senges J: Linksventrikuläres Aneurysma: Prognostische Wertung klinischer, angiographischer und elektrokardiographischer Befunde bei 186 Patienten. Z Kardiol 84, Suppl 1 (1995) abstr 92
8. Becker A, Büchele T, Sandner A, Weigel C, Schöber C, Schmoll HJ: Phase I-II study of simultaneous radiotherapy and paclitaxel (taxol) in a twice a week (TIW) schedule for recurrent squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN). Eur J Cancer 33 Suppl. 8: (1997) abstr 872
9. Schöber C, Becker A, Brandt S, Sandner A, Büchele T, Dunst J, Schmoll HJ: Concomitant Paclitaxel and Irradiation in recurrent squamous cell carcinomas of head and neck - a phase - I/ II – study Onkologie 20 Suppl. 1 (1997) abstr 209
10. Jordan K, Schöber C, Fibich C, Büchele T, Kegel T, Schmoll HJ: Oral Granisetron/ Dexamethasone in the prevention and treatment of acute and delayed emesis in patients receiving moderate emetogenic chemotherapy, preliminary results. Onkologie 20 Suppl. 1 (1997) abstr 508
11. Becker A, Büchele T, Sandner A, Haensgen G, Schöber C, Mir-Salim P, Berghaus A, Dunst J, Schmoll HJ: Reirradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) combined with simultaneous Paclitaxel (PAC) in a Twice-A-Week schedule (Results of a phase I/ II study). Proc Am Soc Clin Oncol 17 (1998) abstr 1551
12. Büchele T, Schöber C, Kroening H, Eckart M, Lingenfelder T, Respondek M, Stier G, Balleisen L, Kallen KJ, Schmidt J, Pasold R, Spohn C, Hurtz HJ, Graubner M, Schmoll HJ: Weekly high-dose (HD) 5-Fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) with addition of Oxaliplatin (LOHP) after documented progression under high-dose infusional 5-FU/ FA in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC). A preliminary report. Proc Am Soc Clin Oncol 17 (1998) abstr 1106 (Poster)
13. Büchele T, Becker A, Sandner A, Hänsgen G, Mir-Salim P, Schmoll HJ, Dunst Reirradiation with simultaneous Paclitaxel for recurrent squamous cell carcinoma of the Head and Neck – Final results of a Phase I study Proc Am Soc Ther Rad Onc 40 (1998) abstr #1036 (Poster/Kurzvortrag)

- 
14. Büchele T, Balleisen L, Beck M, Eckart M, Eisenhauer T, Heike M, Hurtz HJ, Kroening H, Lingenfelser T, Pasold R, Respondek M, Schlotzhauer S, Schmidt J, Schöber C, Spohn C, Stier G, Tessen W, Schmoll HJ: Weekly high-dose (HD) 5-Fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) with addition of Oxaliplatin (LOHP) after documented progression under high-dose infusional 5-FU/ FA in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC). Ann of Hematol 77 Suppl. 2, (1998) abstr 176 (Poster)
  15. Büchele T, Schmoll HJ, Grothey A, Voigt W, Kegel T, Schädlich B, Rie C, Schöber C, Graubner M: Biweekly Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM), and Oxaliplatin (LOHP) in heavily pretreated patients with solid tumors – A pilot study. Proc Am Soc Clin Oncol 18 (1999) abstr 789
  16. Dempke W, Kegel T, Voigt W, Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: Treatment of malignant pericardial effusion with 32P-colloid Eur J Cancer 35 Suppl. 4 (1999) abstr 320
  17. Büchele T, Grothey A, Voigt W, Kegel T, Rie C, Wunderlich D, Schmoll HJ: Biweekly Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM), and Oxaliplatin (LOHP) in heavily pretreated patients with solid tumors - preliminary results of a phase I study. Eur J Cancer 35 Suppl. (1999) 4 abstr 1156 (Poster)
  18. Büchele T, Balleisen L, Beck M, Eckart M, Eisenhauer T, Heike M, Hurtz HJ, Kröning H, Lingenfelser T, Pasold R, Respondek M, Schlotzhauer S, Schmidt J, Spohn C, Stier G, Tessen W, Grothey A, Schmoll HJ: Weekly 5-FU and Folinic acid (FA) plus Oxaliplatin (LOHP) after progression under weekly 5-FU/ FA in patients with advanced colorectal cancer (CRC). Final results of a multicentric phase II study. Onkologie 22 Suppl 1 (1999) abstr 0288 (Poster)
  19. Wolf HH, Dorligshaw O, Heider A, Teuber A, Grothey A, Kegel T, Kellner O, Büchele T, Rie C, Holzhausen HJ, Schmoll HJ: Paraneoplastic hyperfibrinolysis in a patient with anaplastic small cell carcinoma of unknown primary. Onkologie 22 Suppl 1 (1999) abstr 0465
  20. Büchele T, Wunderlich D, Voigt W, Kegel T, Rie C, Wolf HH, Grothey A, Schmoll HJ: Biweekly Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM), and Oxaliplatin (LOHP) in heavily pretreated patients with solid tumors - preliminary results of a phase I study. Onkologie 22 Suppl 1 (1999) abstr 0846 (Vortrag)
  21. Büchele T, Grothey A, Wunderlich D, Rie C, Kegel T, Schmoll HJ: Weekly Oxaliplatin (LOHP), Irinotecan (IRI), 5-Fluoro-Uracil (5-FU), and Na-Folinat (NFA) in patients with refractory gastrointestinal tumors - preliminary results of a phase I/ II study. Onkologie 22 Suppl 1 (1999) abstr 0314 (Poster)
  22. Büchele T, Balleisen L, Beck M, Eckart M, Eisenhauer T, Heike M, Hurtz HJ, Kröning H, Lingenfelser T, Pasold R, Respondek M, Schlotzhauer S, Schmidt J, Spohn C, Stier G, Tessen W, Grothey A, Schmoll HJ: Wöchentlich 5-FU und Folininsäure (FA) plus Oxaliplatin (LOHP) nach Progression unter wöchentlich 5-FU/ FA in Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom: Ergebnisse einer Phase II-Studie 36. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Karlsruhe, 08.-09.10.1999 Poster (Gewinn des Posterpreises)
  23. Wunderlich D, Büchele T, Zamoryn R, Kegel T, Mueller LP, Grothey A, Schmoll HJ: Biweekly Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM) and Oxaliplatin (LOHP) in Pretreated Patients with Solid Tumors. Results of a Phase I Study. Proc Am Soc Clin Oncol 19 (2000) abstr 862
  24. Grothey A, Büchele T, Feigl-Lurz S, Fetscher S, Hribaschek A, Jamitzky T, Ketterer P, Siedeck M, Templin R, Weber B, Kellermann L, Schmoll HJ: Survey-based Analysis of Treatment Algorithms in Colorectal Cancer (CRC) in Germany discloses Deficits in Patient Care. Proc Am Soc Clin Oncol 19 (2000) abstr 964
  25. Büchele T, Kroening H, Reichardt P, Clemens M, Hirschmann WD, Freier W, Grunewald R, Ridwelski K, Asperger W, Grothey A, Fleig WE, Schmoll HJ: Bolus 5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (FA) (Mayo Clinic) Versus Weekly, High-Dose 24h 5-FU Infusion + FA Plus Oxaliplatin (LOHP) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). A Randomized Phase III Study. Proc Am Soc Clin Oncol 19 (2000) abstr 984 (Poster)
-

- 
26. Grothey A, Deschler B, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretschmar A, Clemens M, Hirschmann W, Lorenz M, Asperger W, Büchele T, Schmoll HJ: Bolus 5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (FA) (Mayo) Vs. Weekly High-Dose 24H 5-Fu Infusion/ FA + Oxaliplatin (OXA) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). Results of a Phase III Study. Proc Am Soc Clin Oncol 20 (2001) abstr 496
  27. Büchele T, Hanke B, Hemmers H: Post-Marketing Surveillance Study to Assess the Efficacy and Safety of Docetaxel in Women with Advanced or Metastatic Breast Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 20 (2001) abstr 2023
  28. Kellner O, Müller LP, Kegel T, Jordan K, Wunderlich D, Zamoryn R, Deschler B, Büchele T, Grothey A, Schmoll HJ: A biweekly Schedule of Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM), and Oxaliplatin (LOHP) for treatment of Pancreatico-biliary tumors. Onkologie 24 Suppl 1 (2001) abstr 110
  29. Grothey A, Büchele T, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretschmar A, Clemens M, Schmoll HJ: Phase III trial of Bolus 5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (FA) (Mayo) Vs. Weekly Oxaliplatin plus High-Dose 24H 5-Fu Infusion/ FA in patients with Advanced Colorectal Cancer (CRC). Eur J Cancer 37 Suppl. 4 (2001) abstr 954
  30. Seliger G, Mueller LP, Büchele T, Kellner O, Grothey A, Strauss HG, Koelbl H, Schmoll HJ: Salvage chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and gemcitabine in platinum-pretreated advanced epithelial ovarian cancer. Preliminary results of a phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 21 (2002) abstr 864
  31. Groth G, Reck M, Wilke H, Büchele T, Gatzemeier U: Phase II study with docetaxel and irinotecan as 1st-line chemotherapy in NSCLC-patients in stage IIIb/IV. Pneumologie 57 Suppl 1 (2002) abstr V350
  32. Schleucher N, Tewes M, Achterrath W, Büchele T, Hense J, Eberhardt W, Wilke HJ, Seeber S, Vanhoefer U: Weekly infusional high-dose 5-fluorouracil/ leucovorin/irinotecan in combination with biweekly cisplatin as first-line chemotherapy for metastatic gastric carcinoma. Final results of a phase I study Proc Am Assoc Cancer Res 44 (2003) abstr 5351
  33. Schleucher N, Tewes M, Wilke HJ, Eberhardt W, Büchele T, Hense J, Achterrath W, Seeber S, Vanhoefer U: Phase I/II study with weekly infusional high-dose 5-fluorouracil/ leucovorin/irinotecan in combination with biweekly cisplatin as first-line chemotherapy for metastatic gastric carcinoma Proc Am Soc Clin Oncol 22 (2003) abstr 1378

---

## **8 Selbstständigkeitserklärung**

Eidesstattliche Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Kelkheim,

Thomas Büchele



---

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Schmoll und Herrn Prof. Dr. med. J. Dunst für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stete Förderung.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. C. Schöber, der bei der Planung und Durchführung der Studie eine große Hilfe war.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. A. Becker für die vielen anregenden Diskussionen, die grosse Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Studie und seine Hilfsbereitschaft auch nach Abschluß der praktischen Arbeiten über strahlentherapeutische Sachverhalte zu diskutieren.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med A. Löw, die mich unterstützt und stetig motiviert hat diese Dissertation zu schreiben.

Zuletzt mein besonderer Dank an meine Eltern und meine Familie, die mich immer unterstützt haben.