

Wirkmechanismen aller neoplastischer Substanzen mit spezieller Berücksichtigung der HNO-relevanten Zytostatika.

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer, Direktor der II. Medizinischen Klinik und des Hubertus Wald Cancer-Centers am UKE

In den letzten Jahren ist die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung von HNO-Tumoren zunehmend genauer charakterisiert worden, so zum Beispiel als Verstärkung der Radiotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle, im Sinne einer Induktions-Chemotherapie zur Remissions-Induktion und Metastasenvermeidung oder als Therapie bei Metastasierung mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung und der Symptomkontrolle. Zu den etablierten zytostatischen Substanzen gehören Cisplatin und mit Einschränkung Carboplatin, die Fluoropyrimidin-Derivate 5-Fluorouracil und Capecitabin und die Antimetaboliten Methotrexat und Hydroxyurea sowie die Taxan-Derivate Paclitaxel und Docetaxel. In der Regel führt eine Monotherapie zu objektiven Remissionen bei meßbarer Erkrankung bei 15 bis 20 % der Patienten. Kombinationen verschiedener Substanzen führen zu Remissionsraten von 40 bis 60 %, insbesondere unter Einbindung der neuen Taxan-Derivate.

Im Vortrag werden die einzelnen Substanzklassen, ihre Dosierungen und die speziell zu beachtenden Nebenwirkungen besprochen. Besonders hingewiesen sei auf die Organtoxizität von Cisplatin wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Ototoxizität. Carboplatin hingegen wird in der Regel nach Nierenfunktion dosiert und nicht nach m^2 /Körperoberfläche. Von den Antimetaboliten ist Methotrexat auch von der Nierenfunktion abhängig, dieses Medikament hemmt spezifisch den Aufbau der kleinen Moleküle der DNA. 5-Fluorouracil und andere Derivate hemmen ebenfalls den DNA-Aufbau durch Inhibition der Thymidilatsynthese. Wichtige Nebenwirkungen betreffen die Haut, in seltenen Fällen kardiale Nebenwirkungen, Mukositis und Diarrhoe. Unter den Tumorantibiotika wird Bleomycin in der Behandlung von HNO-Tumoren eingesetzt. Hier sind als besondere Nebenwirkungen die akute allergische Reaktion, Hautpigmentation und bei längerer Anwendung eine Lungenfibrose zu beachten. Zu den neueren wirksamen Medikamenten gehören die Taxane, die als Mitose-Hemmstoffe im Spindelapparat ansetzen. Ihre Hauptnebenwirkungen betreffen Neutropenie, Neurotoxizität, selten Herzrhythmusstörungen sowie bei Docetaxel speziell die Bildung von Ergüssen im Körper und das Ablösen von Nägeln (Onycholyse). In Kombinationsschemen wie DCF ist eine obligate antibakterielle Prophylaxe sowie eine erheblich genaue Überwachung der Myelotoxizität +/- hämatopoetischer Wachstumsfaktor notwendig.

Die neuen molekularen zielgerichteten Therapieprinzipien umfassen bei Kopf-Hals-Tumoren insbesondere die Inhibition des EGF-Rezeptors durch monoklonale Antikörper. Am besten untersucht ist Cetuximab, ein chimärer EGF-Antikörper. Die möglichen Nebenwirkungen sind seltener akut allergische Reaktionen, häufig hingegen Hauttoxizität im Sinne einer Akne. Diese ist besonders nach den ersten Applikationen zu sehen und wird im Verlauf der Gaben eher besser. Sie kann auch prophylaktisch behandelt werden. Neue Medikamente, die bisher keinen Einsatz in der HNO-Tumortherapie finden, sind die Hemmung der Gefäßbildung durch Antikörper gegen den VEGF (Bevacizumab) sowie oral verfügbare Multikinase-Inhibitoren, die über verschiedene Rezeptoren ihre Wirksamkeit entfalten. Diese molekularen zielgerich-

teten Therapien haben andere Nebenwirkungen als Chemotherapeutika, sind jedoch nicht grundsätzlich nebenwirkungsfrei. Ihre Anwendung und Kombination bedarf genauso wie die Chemotherapie erhebliche Expertise und genaue Kenntnis über Dosierung und eventuelle Kontraindikationen.