

Fortgeschrittene HNO-Karzinome

CTX-Induktion gefolgt von Cetuximab und Bestrahlung nicht effektiver als simultane RCT

Hintergrund und Fragestellung: Standardbehandlung lokal fortgeschrittener mukosaler Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC, „head and neck squamous cell carcinoma“) ist die simultane Radiochemotherapie (RCT; [1, 2]). Alternativ ist die simultane Gabe von Cetuximab, einem Antikörper gegen den EGFR („epidermal growth factor receptor“) zur Radiotherapie (RT, sog. Cetux-RT) möglich [3].

Nachdem erste Studien durch eine Induktionschemotherapie (CTX) mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU; sog. TPF-Induktion) vor einer simultanen RCT bei Patienten mit ausgedehnter zervikaler lymphogener Metastasierung im Vergleich zu einer Induktions-CTX ohne Taxan eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) zeigten [4, 5], lag die Kombination der TPF-Induktion mit einer Cetux-RT nahe [6].

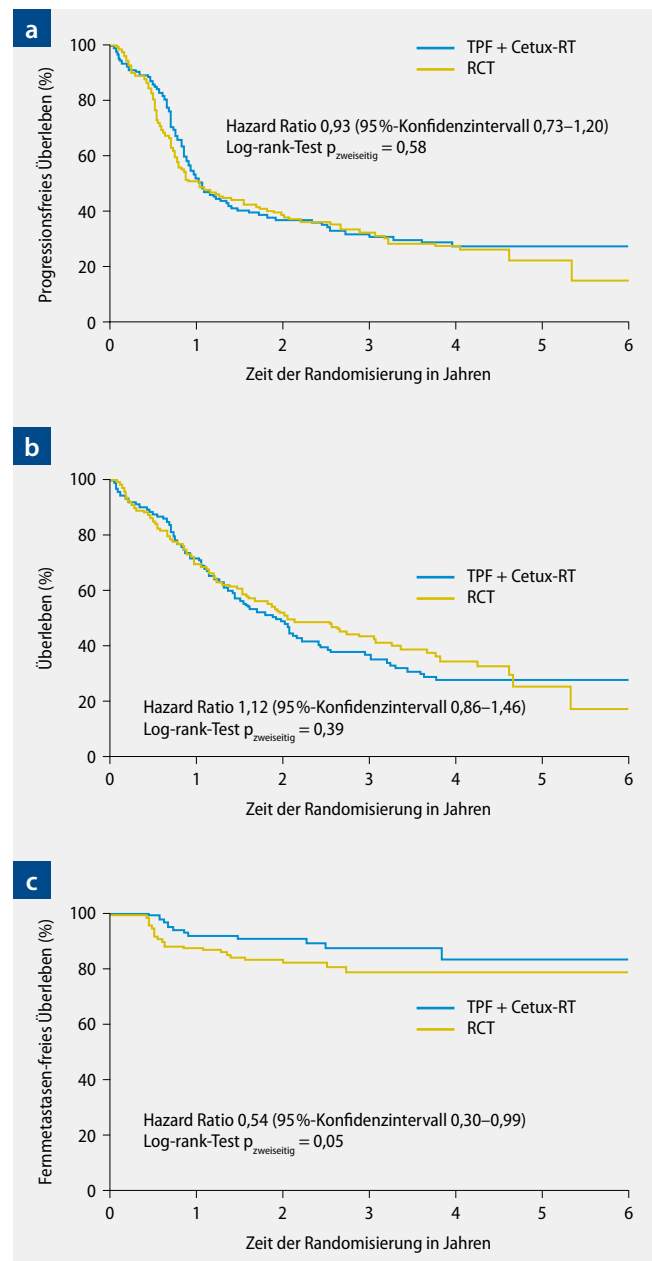
Patienten und Methodik: Die vorliegende Studie der Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) testete prospektiv die TPF-Induktion, gefolgt von einer Cetux-RT gegen eine Standard-RCT bei Patienten mit ausgedehnter zervikaler N2b/N3-Metastasierung. Ziel der prospektiv randomisierten GORTEC-Studie 2007-02 war der Nachweis, dass bei regionär fortgeschrittenen HNSCC das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben (2J-PFS) durch die Kombination einer TPF-Induktion mit einer Cetux-RT von 45 auf 59 % gesteigert werden kann.

Einschlusskriterien waren nichtmetastasierte, nichtresezierte HNSCC der Stadien III/IV mit Lymphknotenmetastasen N2b, N2c und N3. Der HPV(humane Papillomaviren)-Status (immunhistochemisch bestimmt über p16-Färbung) wurde zentral für alle Patienten mit Oropharynxkarzinomen durchgeführt. Natürlich mussten die Patienten CTX-fähig sein.

Im experimentellen Arm wurden zunächst drei Zyklen TPF (Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche [KOF] Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² KOF Tag 1, 5-FU 750 mg/m² KOF Tag 1–5; q3w) appliziert. Anschließend erfolgte ein Restaging (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, klinische Untersuchung). Bei komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung wurde die Cetux-RT eingeleitet (Cetuximab 400 mg/m² KOF „loading dose“ 8 Tage vor Einleitung der RT, 7 × 250 mg/m² KOF wöchentlich während der RT). Bei Progress

unter der Therapie wurde individuell über das weitere Vorgehen entschieden.

Als Vergleichsarm diente eine normofraktionierte RCT (3 Zyklen Carboplatin 70 mg/m² KOF plus 5-FU 600 mg/m² KOF Tag 1–4, Woche 1, 4 und 7; [7]). In beiden Armen wurden normofraktioniert 70 Gy (v. a. intensitätsmodulierte Strahl-



1 Im Hinblick auf das progressionsfreie (a) und das Gesamtüberleben (b) gab es bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dasselbe galt für die lokoregionäre Kontrolle (nicht abgebildet). Dagegen fiel das Fernmetastasen-freie Überleben im Vergleich mit einer simultanen Radiochemotherapie (RCT) zugunsten der TPF-Induktion plus Cetuximab-Radiotherapie (Cetux-RT) aus (c). TPF = Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil; Abbildung modifiziert nach [6].

Geoffrois L et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2019;36(31):3077-83



lenthherapie [IMRT], 3D auch zugelassen) im Boostvolumen appliziert und 50 Gy in den elektiven Regionen.

Eine aufwendige Qualitätssicherung der RT wurde im Rahmen der Studiengruppe gewährleistet. Primärer Studienendpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte das OS, lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasierungsrate und die Therapietoxizität.

Ergebnisse: Von Mai 2009 bis August 2013 wurden 360 Patienten in die Behandlungsarme randomisiert (medianes Alter: 56 Jahre; 86 % Männer). Fast 50 % litten an einem cT4-Stadium, ebenso viele wiesen einen N2c-Lymphknotenstatus auf, > 20 % cN3. Insgesamt 64 % waren von einem Oropharynxkarzinom betroffen (davon lediglich ca. 26 % p16-positiv, also HPV-assoziiert), 18 % von Hypopharynx-, 12 % von Mundhöhlen- und der Rest von Larynxkarzinomen.

Im experimentellen Arm erhielten 83 % der Patienten drei Zyklen TPF-Induktion. Bei 5,5 % wurde nach Abschluss der CTX ein Krankheitsprogress gesichert, 39 % zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf, 40,5 % eine partielle und 4 % eine vollständige Remission. 83 % erhielten nach der Induktionsphase die geplante Cetux-RT, hierbei wurde bei 71 % $\geq 7 \times$ Cetuximab appliziert. Im Vergleich dazu erhielten im Standardarm 92 % der Patienten eine voll-dosierte RT und simultan dazu 8,4 % nur einen Zyklus, 21,7 % zwei Zyklen und 69,5 % drei Zyklen CTX.

Progressionsfreies und Gesamtüberleben

Bei einem medianen Follow-up von ca. 2,7 Jahren zeigten sich zwischen beiden Therapiearmen keine Unterschiede im PFS, in der lokoregionären Kontrolle und im OS (►Abb. 1). Die Rate an Fernmetastasen war durch die TPF-Induktion allerdings sig-

nifikant reduziert (als erstes Ereignis Hazard Ratio [HR] 0,54; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,99; $p = 0,05$). Bei nur wenigen Patienten waren die Tumoren HPV-assoziiert. Diese zeigten per se eine bessere Prognose, aber keine Unterschiede in den onkologischen Ergebnissen in Abhängigkeit vom Therapieregime.

Toxizität

Die Abbruchrate der RT betrug 3 % nach TPF-Induktion und 8 % in der RCT-Gruppe. Insgesamt war die experimentelle Therapie deutlich toxischer als die RCT. Obwohl im Induktionsprotokoll die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (G-CSF) und eine Antibiose integriert worden waren, entwickelten 17 % eine febrile Neutropenie (vs. 0 % unter RCT).

Insgesamt 6,6 % der Patienten starben während oder innerhalb von 30 Tagen nach der Induktionstherapie (v. a. an infektiösen Komplikationen) im Vergleich zu 0,6 % während der RCT. Weiterhin traten in der RT-Phase unter Cetuximab wie zu erwarten signifikant mehr Hauttoxizität vom Grad 3/4 auf (53 vs. 29 %). Die Mukositisrate unterschied sich hingegen nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen der Autoren: Im Vergleich zur etablierten RCT verbessert die TPF-Induktion gefolgt von Cetux-RT nicht die onkologischen Endpunkte in diesem Hochrisikokollektiv mit HPV-negativen und lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC.

Zwar wird die Fernmetastasierungsrate durch die TPF-Induktion signifikant gesenkt, doch muss dies gegen die mit der TPF assoziierte Toxizität und das Risiko einer Progression während der Induktionstherapie abgewogen werden.

– Kommentar von Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

„Die Induktionstherapie vor einer RCT sollte bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren aufgegeben werden“

Seit Jahrzehnten wurde versucht, die Ergebnisse einer Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenen HNSCC durch eine Induktions-CTX zu verbessern. Im Jahr 2009 zeigte schon eine Metaanalyse von 31 Studien (> 5000 Patienten) für diese Therapiesequenzierung ernüchternde Ergebnisse mit einer Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate um lediglich 2,5 %, während die simultane CTX während der Radiotherapie zu einer Erhöhung um 6,5 % führte und sich sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich in allen untersuchten onkologischen Endpunkten als überlegen erwies [1].

TPF-Induktion

Erst durch die Integration von Taxanen (Docetaxel) in die Induktionsphase (mit 5-FU und Cisplatin, sog. TPF) schien ein therapeutischer Durchbruch erzielt worden zu sein. In der TAX324-Studie steigerten drei Zyklen TPF im Vergleich zu drei Zyklen 5-FU und Platin vor einer normofraktionierten RCT mit wöchentlich Carboplatin bei lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC die 5-Jahres-Überlebensrate von 42 auf 52 % [4]. In der Studie EORTC 24971/TAX 323 führten vier Zyklen TPF vor einer

definitiven Radiotherapie bei einem ähnlichen Kollektiv zu einer Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate von 26 auf 37 % [5]. Eine Reduktion der Fernmetastasierung wurde in beiden Studien allerdings nicht beobachtet.

EGFR-Hemmung plus Radiotherapie

Eine weitere Entwicklung bestand in der Integration des EGF-Rezeptor-Antikörpers Cetuximab in die Radiotherapie bei diesen Patientenkollektiven [3]. Im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie steigerte die simultane Gabe von Cetuximab die 3-Jahres-Überlebensrate von 45 auf 55 %. Lediglich die typischen (und ausgeprägten) akneiformen Hautreaktionen auf den Antikörper wurden dabei als zusätzliche Toxizität beobachtet.

Die französische GORTEC-Studiengruppe kombinierte nun beide innovativen Therapieansätze in der 2007-02-Studie für HNSCC-Patienten mit den höchsten Risiken (ausgedehnte lymphogene Metastasierung, überwiegend HPV-negativ). Im Vergleich zu einer Standard-RCT sollte durch die Induktionstherapie die Fernmetastasierungsrate gesenkt werden, um

anschließend durch die Cetux-Radiotherapie eine lokoregionäre Kontrolle mit möglichst wenig zusätzlicher Toxizität zu erreichen.

Die deutlich eingeschränkte Durchführbarkeit einer Cisplatin-basierten RCT nach TPF-Induktion wurde mittlerweile durch eine niederländische Studiengruppe gezeigt: Nur 32 % der Patienten konnten noch die simultan zur Radiotherapie geplante Cisplatin-Dosis erhalten [10]. Zwar war dieser kombinierte Therapieansatz in GORTEC 2007-02 in Hinblick auf das Fernmetastasierungsrisiko erfolgreich, doch war die Induktionstherapie bei den häufig aufgrund von Nikotin- und Alkoholabusus komorbiden Patienten so toxisch, dass wegen einer Mortalitätsrate von 6,6 % und zusätzlichen Tumorprogressionen unter Therapie insgesamt 17 % nicht mehr der Cetux-Radiotherapie zugeführt werden konnten.

Die Letalitätsrate erscheint verglichen mit anderen Studien sehr hoch (z. B. EORTC 24971/TAX 323: 3,4 % [5]; TREMPIN-Studie zur organerhaltenden Therapie beim Larynxkarzinom: 1,6 % [11]; CONDOR: 1,6 % [10]). Doch auch in diesen Studien erhielten 15–30 % der Patienten progressions- und toxizitätsbedingt die anschließende definitive RCT nicht. Das Gesamtkonzept der TPF-Induktion, gefolgt von einer Cetux-Radiotherapie, erwies sich obendrein für die Patienten, die alle Teile der Therapie erhalten konnten, als deutlich toxischer als die alleinige Radiochemotherapie (RCT). Durch Radiotherapie induzierte Mukosiden traten nach der Vorbehandlung unter Cetux-Radiotherapie nicht seltener auf. Zusätzlich manifestierten sich die für Cetuximab typischen Hautveränderungen.

Induktionstherapie vor RCT aufgeben?

Konzeptionell sollte aus Sicht der Kommentatoren das Konzept der Induktionstherapie vor einer RCT bei Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren aufgegeben werden. Bereits 2014 forderte Adam S. Garden in einem Editorial zur Publikation der DeCIDE- und PARADIGM-Daten [12]: „With two more negative phase III trials and nearly 40 years of studying neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer with little to demonstrate clear benefits, perhaps it is time to stop believing that induction therapy is a good strategy that is only flawed by inadequate drugs or suboptimally designed or executed trials.“ Auch die Integration von Cetuximab kann zu keiner Neubewertung dieses onkologischen Konzepts führen.

Explizit anders scheint es sich beim – biologisch und klinisch distinkten – Nasopharynxkarzinom zu verhalten. Hier scheinen Verträglichkeit und Tolerierbarkeit der TPF-Induktion mit anschließender RCT besser zu sein und auch das PFS und das OS im Vergleich mit einer alleinigen RCT günstig beeinflusst zu werden [15, 16].

Noch nicht abschließend kann derzeit der Stellenwert der TPF-Induktion beim lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinom im Rahmen eines organerhaltenden Vorgehens bewertet werden. Die SALTORL-Studie [13] randomisiert derzeit die TPF-Induktion gefolgt von einer Radiotherapie gegen die durch die RTOG 91-11 validierte RCT [14].

Fazit

► Die Prognose von lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC, die mit einer definitiven RCT kurativ intendiert behandelt werden sollen, wird durch eine TPF-Induktion gefolgt von

einer Radiotherapie mit Cetuximab nicht verbessert. Die TPF-Induktion kann zwar die Fernmetastasierungsrate senken, allerdings wiegt dann die therapiessoziierte Toxizität diesen Vorteil wieder auf. Ca. 20 % der Patienten können deshalb die folgende Radiotherapie nach Abschluss der CTX nicht erhalten.

- Das Konzept der Induktionstherapie vor einer RCT bei Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren sollte aufgegeben werden.
- Diese Aussagen gelten nicht für Nasopharynxkarzinome. Bei dieser Entität scheint die TPF-Induktion gefolgt von einer RCT insgesamt weniger toxisch zu sein und die onkologischen Ergebnisse zu verbessern.

Literatur

1. Pignon JP et al. Radiother Oncol. 2009;92(1):4-14
2. Lacas B et al. Lancet OncoOstseewellel. 2017;18(9):1221-37
3. Bonner JA et al. N Engl J Med. 2006;354(6):567-78
4. Lorch JH et al. Lancet Oncol. 2011;12(2):153-9
5. Vermorken JB et al. N Engl J Med. 2007;357(17):1695-704
6. Geoffrois L et al. J Clin Oncol. 2019;36(31):3077-83
7. Calais G et al. J Natl Cancer Inst. 1999;91(24):2081-6
8. Budach W et al. Radiother Oncol. 2016;118(2):238-43
9. Kim R et al. Cancer Res Treat. 2016;48(3):907-16
10. Driessen CM et al. Eur J Cancer. 2016;52:77-84
11. Lefebvre JL et al. J Clin Oncol. 2013;31(7):853-9
12. Garden AS et al. J Clin Oncol. 2014;32(25):2685-6
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340896>
14. Forastiere AA et al. J Clin Oncol. 2013;31(7):845-52
15. Sun Y et al. Lancet Oncol. 2016;17(11):1509-20
16. Frikha M et al. Ann Oncol. 2018;29(3):731-736

Erstpubliziert in Strahlenther Onkol. 2017;195(3):281-84. Es handelt sich um eine auf Wunsch der Redaktion durch die Autoren aktualisierte Übernahme.



Prof. Dr. Hans Christiansen

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Christiansen.Hans@mh-hannover.de



Professor Dr. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Westerstede
hermann@strahlentherapie-westerstede.com