

Phase-II-Studie zur Therapieintensivierung

# Lässt sich die Therapie bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen deeskalieren?

**Hintergrund und Fragestellung:** HPV-assoziierte (also p16-positive) Oropharynxkarzinome haben eine signifikant bessere Prognose als p16-negative Karzinome, sodass die TNM-Klassifikation diese Tumoren seit 2017 in beide Entitäten unterteilt und distinkt voneinander unterschiedlichen Prognosegruppen zuweist. Die günstige Prognose der p16-positiven Tumoren wurde in diversen Studien auch auf ein schnelles und ausgeprägtes Ansprechen auf eine Radio(chemo)therapie (RCT) zurückgeführt. Insofern ist es fraglich, ob bei diesen Tumoren die etablierten Konzepte einer voll dosierten RCT und damit auch die entsprechend assoziierten Toxizitäten wirklich notwendig und ob Deeskalationen dieser Therapieansätze möglich sind.

In der hier von uns kommentierten Phase-II-Studie (E3311; [NCT01898494]) wurde ein pragmatischer Ansatz zur Deeskalation der adjuvanten Therapie bei p16-positiven cM0-Oropharynxkarzinomen nach transoraler Chirurgie getestet. Dabei wurde die adjuvante Therapie nach postoperativ determinierten Risikogruppen adaptiert appliziert [1].

**Patienten und Methodik:** Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Stadium III–IVA wurden zunächst transoral möglichst vollständig reseziert. Anschließend wurden sie in Risikogruppen unterteilt: Als „niedriges Risiko“ wurde dabei ein pT1–2-Stadium mit negativen Resektionsrändern ( $\geq 3$  mm) und pN0 oder pN1 (1 Lymphknotenmetastase  $\leq 3$  cm, ohne extranodales Wachstum [ECE, „extracapsular extension“], kein perineurales Wachstum [PNI] oder lymphovaskuläre Infiltration [LVI]) definiert. Diese Patienten wurden nur nachgesorgt, sie erhielten keine adjuvante Therapie (Arm A).

Ein „hohes Risiko“ bedeutete – unabhängig vom T-Stadium – mindestens einen positiven Schnittrand oder „extensives ECE“ ( $> 1$  mm) oder mehr als vier befallene Lymphknoten. Diese Patienten erhielten eine adjuvante RCT (normofraktioniert 66 Gy, 7 Zyklen wöchentlich Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]– Arm D). Ein „mittleres Risiko“ wurde unterstellt bei einem der folgenden Befunde: knappe Resektionsränder ( $< 3$  mm), minimales ECE ( $< 1$  mm), mindestens eine Lymphknotenmetastase  $> 3$  cm, 2–4 Lymphknotenmetastasen ( $< 6$  cm) oder PNI/LVI. Diese Patienten wurden randomisiert zwischen einer „Standardtherapie“ (normofraktioniert 60 Gy – Arm C) und einer „deeskalierten Therapie“ (50 Gy – Arm B). Dabei wurde auch nach Raucherstatus stratifiziert.

Die Studie wurde auf „Nichtunterlegenheit“ des Arms B zu Arm C in Bezug auf die 2-Jahres-Rate für das

progressionsfreie Überleben (PFS) geplant. Neben diesem onkologischen Endpunkt wurden auch die Lebensqualität und die Schluckfähigkeit erfasst.

Für die Definition des Tumorbett-Boosts war die intraoperative invasive Tumorbasis entscheidend (nicht die präoperative radiologische intraluminale Tumorausbreitung), erweitert um einen Sicherheitsabstand von 3–5 mm.

Die Definition der zervikalen Lymphabflüsse erfasste den befallenen und die direkt angrenzenden Level (z. B. wurden bei einer Lymphknotenmetastase in Level II auch die Level I und V mit konturiert). Die ipsilateralen retropharyngealen Lymphknoten wurden eingeschlossen bei Lymphknotenmetastase in Level II oder einem Primarius mit Involvement der posterioren pharyngealen Mukosa oder des posterioren Tonsillenbetts.

Die kontralateralen, nicht dissezierten Lymphabflüsse umfassten Level II, III und IV. Auf die Mitbehandlung dieser Lymphabflüsse konnte verzichtet werden bei einer invasiven Tumorbasis  $> 1$  cm von der Mittellinie (intraoperative Einschätzung). Bei pN2c-Ausbreitung oder ipsilateralen retropharyngealen Lymphknotenmetastasen waren die kontralateralen Lymphabflüsse in jedem Falle mit zu behandeln.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden zwischen 2013 und 2017 359 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 38 in Arm A, 100 in Arm B, 108 in Arm C und 113 in Arm D. Das mediane Alter war 58 Jahre, fast 90 % waren männlich, bei 66 % war der Primarius in der Tonsillenloge gelegen. Fast alle Tumoren zeigten ein pT1/2-Ausdehnung, fast die Hälfte einen pN2b-Lymphknotenbefall (multiple ipsilaterale Lymphknoten,  $< 6$  cm). Extranodales Wachstum wurde bei 37 % beschrieben, bei ca. 3 % eine R1-Resektion.

Nach 35 Monaten Follow-up betrug die 2-Jahres-Rate für das PFS 97 % in Arm A, 95 % in Arm B (50 Gy), 96 % in Arm C (60 Gy) und fast 91 % in Arm D. Im Arm C wurden keine lokoregionären Rückfälle beobachtet im Vergleich zu zwei in Arm B, allerdings erlitten vier versus zwei Patienten Fernmetastasen. Die Rate für das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 100 % in Arm A, 99 % in Arm B (50 Gy), 98 % in Arm C und 96 % in Arm D.

Die Raten für die Toxizität der adjuvanten Therapie unterschieden sich jeweils signifikant zwischen den Behandlungsarmen und erreichten im Vergleich von Arm B, Arm C und Arm D für Grad-3-Nebenwirkungen 13 %, 24 % und 49 % sowie für Grad-4-Nebenwirkungen 2 %, 0 % und 11 %. Dabei stand erwartungsgemäß die orale Mukositis und Dysphagie im Vordergrund. Die Untersuchungen zur Lebensqualität (QoL; erfasst mit: Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck [FACT-HN]) und zum Schlucken (MD Anderson Dysphagia Index [MDADI]) zeigten durch die Operation einen gleichmäßigen Abfall in allen Behandlungsarmen. Während sich die QoL der Patienten in Arm A dann zügig wieder erholte, fiel sie in den adjuvanten Behandlungsarmen zunächst weiter

Ferris RL et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol*. 2022; 40(2):138–49



ab, um sich sechs Monate nach der Behandlung im Wesentlichen wieder normalisiert zu haben. Die MDADI-Werte hingegen blieben in den adjuvanten Therapiearmen auch zwei Jahre nach Abschluss der Therapie eingeschränkt, insbesondere im Vergleich zu Arm A.

**Schlussfolgerungen der Autoren:** Bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinom vom mittleren Risiko führen die primäre transorale Chirurgie und die reduzierte postoperative Radiotherapie (50 Gy, ohne simultane Chemotherapie) zu hohen Kurationsraten bei günstigen funktionellen Ergebnissen.

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

## „Wichtiger Baustein – aber methodisch konnte das Risiko einer Überbehandlung im Hochrisikokollektiv nicht aufgelöst werden“

Die hier besprochene Studie reiht sich ein in eine Serie von Untersuchungen zur Deeskalation der Therapie bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen (Übersicht in [2]). Dabei ist sie die erste Arbeit, die prospektiv die Möglichkeiten der Therapie stratifizierung nach transoraler, minimalinvasiver Chirurgie nutzt und analysiert. In diesem Zusammenhang werden bei der ersten Zwischenanalyse hervorragende Daten in den Kollektiven mit niedrigem Risiko ohne weitere adjuvante Therapie berichtet und bei intermediärem Risiko; sowohl nach Standardradiotherapie als auch nach auf 50 Gy deeskalierter Radiotherapie. Dabei sind folgende Aspekte wichtig zu berücksichtigen:

1. Es handelt sich um einen ersten Zwischenbericht der ersten prospektiven Phase-II-Studie. Methodisch kann deshalb noch kein neuer Therapiestandard definiert werden. Aktuell rekrutiert die Phase-III-Studie „Post-operative Adjuvant Treatment for HPV-positive Tumours“ (PATHOS [NCT02215265]) 1.100 Patienten, erste Auswertungen sind erst in circa drei Jahren zu erwarten. Dennoch sind die Ergebnisse der E3311 gut und konkludent, sodass eine Therapie nach diesen Vorgaben den Patienten individuell nach entsprechender Aufklärung angeboten werden kann.
2. Die Definition der Risikogruppen basiert noch auf der 7. Auflage der TNM-Klassifikation, berücksichtigt also noch nicht den p16-Status. Mittlerweile werden für p16-positive Oropharynxkarzinome in der 8. Auflage bis zu vier befallene Lymphknoten, unabhängig von der Größe der Metastasen, als „pN1“ klassifiziert. D.h., bei einer Übertragung dieser Ergebnisse in die klinische Praxis muss unbedingt der pathologische Bericht detailliert betrachtet und gewürdigt werden, um eine korrekte Zuordnung in die jeweiligen Risikogruppen zu ermöglichen.
3. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass von den operativen Studienzentren eine ausführliche und strikte Akkreditierung zur Qualitätssicherung der operativen Ergebnisse und zur histopathologischen Aufarbeitung der Präparate verlangt worden war. Ob sich die so erzielten operativen Ergebnisse auch in der klinischen Routineversorgung reproduzieren lassen, wird die Zukunft zeigen.
4. Bezüglich einer Zuweisung der Patienten zu Risikogruppen anhand postoperativer, histopathologisch erhobener Kriterien bietet eine solche zwar die Chance auf eine eindeutige, gut reproduzierbare Klassifikation. Dieser Konzeption inhärent ist allerdings auch das Risiko des „overtreatment“ der Hochrisikogruppe: Eine extensive extranodale Ausbreitung („extensive ECE [„extracapsular extension“]; also  $\geq 1$  mm) war bezeichnenderweise der häufigste Grund für die Zuweisung in den „Hochrisikoarm“ (Arm D). Diese Gruppendifinition setzt eine

Operation zwingend voraus, da eine präoperative radiologische Abschätzung eines solchen Befunds derzeit nicht verlässlich möglich ist. Es ist aber fraglich, ob bei diesen Hochrisikopatienten ein „trimodales“ Vorgehen, bestehend aus Chirurgie und postoperativer Radiochemotherapie (RCT), onkologisch wirklich notwendig ist oder ob in diesen Fällen nicht a priori auf die Tumorsektion zugunsten einer alleinigen definitiven RCT verzichtet werden kann. Dieses legen zumindest die ORATOR-Daten nahe (allerdings nach robotischer Chirurgie und bisher bei einem nur kleinen rekrutierten Patientenkollektiv), die bei ähnlichen onkologischen Ergebnissen signifikant weniger Toxizität im MDADI (MD Anderson Dysphagia Index)-Gesamtscore nach RCT im Vergleich zur primären Operation (70% zusätzlich adjuvante Therapie) zeigten [3].

5. Für die allein konservative Therapie der durch HPV induzierten Oropharynxkarzinome ist mittlerweile eindeutig belegt, dass der Standard eine Cisplatin-basierte RCT ist und ein Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab zu schlechteren onkologischen Ergebnissen führt [4, 5]. Große, prospektiv randomisierte Studien zur Deeskalation der Strahlendosis von 70 Gy in diesem Setting sind bislang noch nicht publiziert worden. In einem Editorial, das begleitend zur hier diskutierten Studie im Journal of Clinical Oncology publiziert worden ist, wird deshalb ein abgestuftes chirurgisches Vorgehen empfohlen, in dem primär eine Neck-Dissektion durchgeführt wird [6]. Bei Hochrisikokonstellation könnte dann die RCT ohne vorherige transorale Chirurgie appliziert werden. Ohne pathologische Risikofaktoren hingegen würden die Patienten zweizeitig die transorale Chirurgie und je nach Gesamtbefund eine entsprechend abgestufte (oder keine) adjuvante Therapie erhalten. Doch auch dieser „mehrzeitige chirurgische Ansatz“ kann kritisch hinterfragt werden: Schließlich wäre die Neck-Dissektion bei der Mehrzahl der Patienten allein zur Risikostratifizierung notwendig. Nach primärer RCT ist sie onkologisch lediglich bei initial ausgehendem Nodalbefall bei Tumorpersistenz auch zwölf Wochen nach Therapieabschluss in der Positronenemissionscomputertomografie (PET/CT) sinnvoll [6].

Zusammengefasst stellt die hier kommentierte Studie einen wichtigen Baustein zur Diskussion der Deintensivierung der Therapie bei ausgewählten Patienten nach transoraler Tumorsektion und Neck-Dissektion bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen dar. Dennoch kann methodisch das Risiko einer Überbehandlung im Hochrisikokollektiv nicht aufgelöst werden (s. oben). Zudem wurde bei der adjuvanten Therapie in dieser Subgruppe keine Deeskalation versucht.

## Fazit

1. Patienten, die mit einem HPV-induzierten Oropharynxkarzinom transoral operiert wurden und ein „niedriges Risikoprofil“ aufweisen (pT1–2, R0  $\geq$  3 mm), pN0/N1 [1 Lymphknotenmetastase  $\leq$  3 cm, ohne ECE], Pn0, L0), benötigen keine adjuvante Therapie.
2. Patienten, die mit einem HPV-induzierten Oropharynxkarzinom transoral operiert wurden und ein „mittleres Risikoprofil“ aufweisen (knappe Resektionsränder [ $<$  3 mm], minimale ECE [ $<$  1mm],  $\geq$  1 Lymphknotenmetastase  $>$  3 cm, 2–4 Lymphknotenmetastasen [ $<$  6 Gy adjuvanter Radiotherapie ohne begleitende Chemotherapie ausreichend behandelt. Da hier erstmals Daten von dieser einen Phase-II-Studie vorliegen, kann ein solches risikoadaptiertes Konzept noch nicht zum klinischen Standard erklärt werden; es sollte aus unserer Sicht aber bei ausgewählten Patienten nach entsprechender Aufklärung bereits in der klinischen Routine angeboten werden.
3. Ob auch bei Patienten mit hohem Risikoprofil eine Therapie-deeskalation möglich ist, wird derzeit in anderen Studien untersucht.

## Literatur

1. Ferris RL et al. J Clin Oncol. 2022. 40(2):138–49
2. Tawk B et al. Front Pharmacol. 12:753387

3. Nichols AC et al. Lancet Oncol. 20(10):1349–59
4. Gillison ML et al. Lancet. 393(10166):40–50
5. Mehanna H et al. Lancet. 393(10166):51–60
6. McDowell L et al. J Clin Oncol. 40(2):114–7
7. Hermann RM et al. Cancer Radiother. 17(4):323–31

Erstpubliziert in Strahlenther Onkol. 2022;198(8):755–8. Es handelt sich um eine auf Wunsch der Redaktion durch die Autoren aktualisierte Übernahme.



© Michael Bahlo

Prof. Dr. Robert M. Hermann

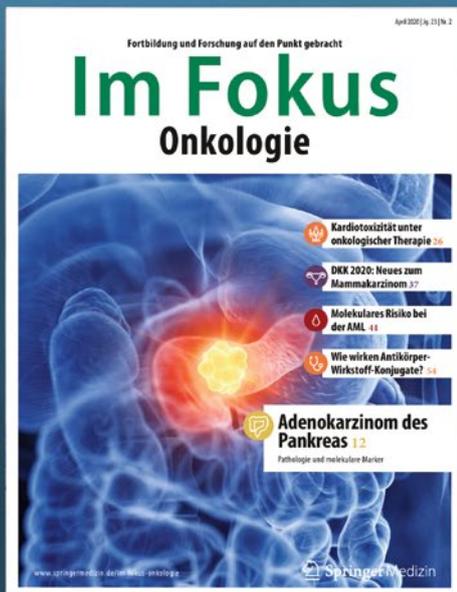
Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Westerstede  
hermann@strahlentherapie-westerstede.com



© Tom Figiel

Prof. Dr. Hans Christiansen

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



Jetzt bestellen

# Lückenlos informiert!

Im Fokus Onkologie: 6 mal im Jahr – gedruckt und digital

- Praxisrelevante Fortbildung für alle onkologisch tätigen Ärzte und Ärztinnen
- Neueste Studien aus der internationalen Fachliteratur, kurz und prägnant referiert
- Nachrichten aus Forschung und Klinik / Aktuelle Kongressberichte