

Radiochemotherapie von Hals-Kopf-Tumoren

Strategie der Deeskalation und Eskalation abhängig vom HPV-Status

Aktuelle Studien zielen darauf ab, die Radio-Chemo-Therapie (RCT) bei Patienten mit humanem Papilloma-Virus (HPV)-positiven Oropharynxkarzinomen (OPC) zu deeskalieren und auf der anderen Seite bei den klassischen nikotinassozierten Tumoren weiter zu eskalieren. Eine EORTC-Studie vergleicht ausserdem Chirurgie und RCT bei Patienten mit frühen OPC unabhängig vom HPV-Status. Im Folgenden wird eine Auswahl der aktuell wichtigsten laufenden Studien vorgestellt.



PD Dr. med. Oliver Riesterer
Zürich



Les études actuelles visent à désamorcer l'ECR chez les patients atteints d'OPC HPV-positif et d'autre part à intensifier dans les tumeurs classiques associées à la nicotine. Une étude EORTC compare également la chirurgie et l'ECR chez des patients atteints d'OPC précoce, quel que soit le statut du VPH. Ce qui suit est une sélection des études en cours actuellement les plus importantes présentées.

Der Therapiestandard bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren ist die Kombination von Radiotherapie und Cisplatin-haltiger Chemotherapie basierend auf zahlreichen randomisierten Studien, darunter eine vielfach zitierte Schweizer SAKK-Studie (1). Die Radiotherapie wird heutzutage als sog. Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) verabreicht. Die Intensitätsmodulation beinhaltet multiple Einstrahlwinkel mit dynamischen Bleilamellen im Strahlengang, mit dem Ziel, die Dosis um den Tumor optimal zu konformieren und das Normalgewebe zu schonen. Die IMRT war eine eigentliche Revolution in der Radiotherapie (RT) von HNO-Tumoren. Hervorzuheben ist hier insbesondere die Reduktion bleibender Mundtrockenheit durch Schonung der Speicheldrüsen, insbesondere der Parotiden (2) und damit zusammenhängend verbesserte Nahrungsaufnahme und Zahnhygiene sowie verbessertes «social functioning». Vor ungefähr 10 Jahren begann sich die Erkenntnis zu verdichten, dass sich Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich im Grunde aus zwei unterschiedlichen Krankheiten mit ganz unterschiedlicher Prognose zusammensetzen: den durch den HPV-Virus verursachten Tumoren, welche hauptsächlich im Oropharynx auftreten, und den klassischen nikotinassozierten Tumoren. So ergab zum Bsp. eine retrospektive Analyse des HPV-Status von Patienten einer randomisierten RTOG-Studie bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen (OPC) ein 3-Jahresüberleben von 82.4%, vs. 57.1% bei HPV-negativen OPC (3). Die Subgruppe von Patienten mit HPV-positiven OPC und geringem Nikotinkonsum (≤ 10 pack years) sowie einem N0-N2a Lymphknotenbefall hatte sogar ein 3-Jahresüberleben von 93%. Im Nachhinein könnte die unkontrollierte Durchmischung von Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren mit sehr guter Prognose und von Patienten mit HPV-negativen Tumoren mitursächlich sein für die vielen negativen Studienresultate der Eskalationsstudien der letzten beiden Jahrzehnte.

Deeskalationsstudien

Eine Deeskalation der RCT wird vor allem bei HPV-positiven OPC angestrebt. Das Ziel der Deeskalation ist, die Spättoxizität, welche durch Radiotherapie und Chemotherapie hervorgerufen wird, zu reduzieren und gleichzeitig die hohen Heilungsraten bei dieser Subgruppe von Patienten zu bewahren. Es gibt verschiedene Deeskalationsstrategien wie zum Beispiel die Reduktion der Bestrahlungsdosis, die Reduktion des zu bestrahlenden Volumens und/oder keine oder weniger toxische Chemotherapie.

Erste Phase-II-Studien zur deeskalierten RCT bei HPV-positiven OPC wurden kürzlich publiziert. Allerdings war in allen drei Studien eine Induktionschemotherapie mit dem Ziel der Patientenselektion integriert, was den Deeskalationsansatz wieder relativiert (4–6). In der ECOG1308-Studie wurden 90 Patienten mit HPV-positiven OPC zuerst mit einer Induktionschemotherapie bestehend aus Cisplatin, Paclitaxel und Cetuximab behandelt und bei klinisch komplettem Ansprechen (cCR) mit einer reduzierten RT-Dosis von 54 Gy in Kombination mit wöchentlich Cetuximab behandelt. Die Patienten mit einem weniger als kompletten Ansprechen bekamen eine normal dosierte RT (70 Gy), ebenfalls in Kombination mit Cetuximab. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 35.4 Monaten betragen das Progressionsfreie Überleben (PFS) nach 2 Jahren und das Gesamt-Überleben (OS) 80% bzw. 94% für die Patienten mit einer cCR und einer RT-Dosis von 54 Gy. In der Subgruppe von Patienten mit einem Tumorstadium kleiner T4, N2c und < 10 pack-year Raucheranamnese (6) sowie cCR betragen PFS und OS jeweils sogar 96%. Diese Daten zeigen, dass bei sorgfältiger Auswahl der Patienten eine deeskalierte RCT zu einer hohen Heilungsrate führen kann. Ein ähnliches Vorgehen wurde in den beiden anderen zitierten Phase-II-Studien gewählt. In beiden Fällen wurde bei gutem Ansprechen auf die Induktionschemotherapie als RT-Dosis 60 Gy gewählt, entweder in Kombination mit dosisreduziertem Cisplatin (30 mg) (5) oder Paclitaxel (4). Die Resultate waren bezüglich Tumorkontrolle und Überleben ähnlich vielversprechend, ebenso die Daten zur Toxizität. So benötigten zum Beispiel nur 5% der Patienten unter der RT eine PEG-Sonde (4).

Eine Deeskalationsstudie ohne Induktion und mit dem Potential, einen neuen Therapiestandard zu setzen, ist die aktuell noch laufende nordamerikanische NRG HN002 Phase-3-Studie (NCT02254278). In dieser Studie wird ein sorgfältig definiertes Kollektiv von Pa-

tienten mit HPV-positiven OPC randomisiert zu 60 Gy normalfraktioniert (5fx/Woche) in Kombination mit wöchentlich Cisplatin (40 mg) versus 60 Gy akzeleriert (6fx/Woche) ohne Chemotherapie. Die Zentren können wählen, ob sie den Hals elektiv ein- oder beidseitig bestrahlen (= Stratifikationsfaktor) und im Falle einer beidseitigen Halsbestrahlung beträgt die elektive Dosis ipsilateral nur 48 Gy bzw. 43 Gy kontralateral (anstelle der oft üblichen 54 Gy beidseits). Die Rekrutierung der 296 geplanten Patienten ist bereits abgeschlossen. Primäre Endpunkte sind \geq Grad 3 Dysphagie detektiert mittels Breischluck-Verfahren und progressionsfreies Überleben.

Eine Deeskalationsstudie zur postoperativen RCT von HPV-positiven OPC ist ECOG-3311 (NCT01898494, PI Robert Ferris). In dieser Studie erhalten Patienten mit niedrigem Risikoprofil für ein Tumorrezidiv (T1-2, N0-1) keine adjuvante Radiotherapie, Patienten mit intermediärem Risikoprofil (R0, \leq 1mm ECE, 2-3 befallene LK, PN1, LV1) werden randomisiert zu 50 Gy vs. 60 Gy und Patienten mit hohem Risiko ($>$ 1mm ECE oder \geq 4 befallene LK) erhalten eine standardmässige postoperative RCT (66 Gy/ Cisplatin wöchentlich).

Eskalationsstudien

Die Tumorphoxie ist einer der klinisch relevantesten Marker für Radioresistenz von HNO-Tumoren und die Kombination von RCT mit sog. Sauerstoffmimetika ist deshalb klinisch attraktiv. Des Weiteren wurde eine 15-Genexpressions-Signatur zur Hypoxie-Klassifizierung im Tumorgewebe von HNO-Tumoren von einer dänischen Forschungsgruppe identifiziert (7). Diese Signatur charakterisiert Tumore als «mehr» oder «weniger» hypoxisch. Basierend auf diesen Erkenntnissen wird zurzeit im Rahmen einer prospektiven Phase-3-EORTC-Studie (EORTC-1219, NCT01880359, Study Chairs Jens Overgaard und Vincent Gregoire) die Wirkung der akzellierten und Cisplatin-basierten RCT mit oder ohne Nimorazole bei lokal fortgeschrittenen HPV/p16-negativen HNO-Tumoren untersucht. Dabei erfolgt vor Randomisierung eine Stratifizierung bezüglich Hypoxie-Status gemäss 15-Gen-Signatur. Ein primäres Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob Nimorazole die Wirksamkeit der RCT speziell bei hypoxischen Tumoren verbessert. Primärer Endpunkt ist die lokoregionäre Tumorkontrollrate.

Ein weiterer Eskalationsansatz, welcher zurzeit klinisch untersucht wird, ist die Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitoren und RCT. In präklinischen Studien führte die fraktionierte Radiotherapie zu einer Aufregulation der «programmed death ligand 1» (PD-L1)-Expression in Tumorzellen und in Kombination mit blockierter PD-1/PD-L1-Achse zu einer verstärkten Immunantwort und synergistischem Tumoransprechen (8). Der monoklonale Antikörper Avelumab bindet selektiv an PD-L1 und blockiert dadurch dessen Interaktion mit PD-1, wodurch die Suppression der T-Zellen aufgehoben wird. PD-L1 kann auf Tumorzellen oder auch auf T-Zellen exprimiert werden. In der randomisierten Phase-3-«Javelin Head and Neck 100»-Studie (NCT02952586, Pfizer) wird der monoklonale Antikörper Avelumab versus Placebo konkomitierend und adjuvant mit der RCT bei Patienten mit fortgeschrittenen HPV-negativen Tumoren kombiniert. Primärer Endpunkt der Studie ist das Progressionsfreie Überleben gemäss modifizierten RECIST v1.1-Kriterien.

Im Rahmen der translationalen Forschung sind in beiden Eskalationsstudien, EORTC-1219 und «Javelin Head and Neck 100», Biomarkerbestimmungen im Tumorgewebe vorgesehen.

Chirurgie versus RCT

Ein innovatives Studienkonzept beinhaltet die EORTC 1420 «Best of»-Studie («Phase III study assessing the best of Radiotherapy compared to the best of Surgery (trans-oral surgery TOS) in patients with T1-2 N0 oropharyngeal carcinoma», NCT02984410, Study PI Christian Simon, CHUV). In dieser Studie werden Patienten mit frühen OPC unabhängig vom HPV-Status randomisiert zu primärer RCT versus Operation basierend auf klinischen Daten, welche nahelegen, dass beide Therapieformen äquivalent sind bezüglich Tumorkontrolle (9). Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob ein Unterschied besteht bezüglich dem klinisch relevanten Toxizitäts-Endpunkt Schluckfunktion, welcher mit einem speziell dafür validierten Fragebogen (10) erfasst wird (MDADI, M.D. Anderson Dysphagia Inventory).

PD Dr. med. Oliver Riesterer

Klinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich,
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Oliver.Riesterer@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die «Studienlandschaft» bei Kopf-Hals Tumoren ist aktuell hochinteressant.
- ◆ Deeskalationsstudien zielen darauf ab, die Toxizität bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen zu senken ohne Einbusse der Tumorkontrolle.
- ◆ In Eskalationsstudien bei Patienten mit HPV-negativen HNO-Tumoren wird die Radiochemotherapie mit biologisch-gerichteten Substanzen kombiniert, mit dem Ziel die Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern.
- ◆ Eine aktuell anlaufende randomisierte EORTC-Studie untersucht die Toxizität einer Operation versus Radiochemotherapie bei frühen Oropharynxkarzinomen.

Messages à retenir

- ◆ Les études des tumeurs de la tête et du cou sont actuellement très intéressantes.
- ◆ Les études de désescalade visent à réduire la toxicité chez les patients soigneusement sélectionnés atteints de carcinomes oropharyngés VPH positifs sans perte de contrôle de la tumeur.
- ◆ Dans les études d'escalade chez les patients atteints de tumeurs de la tête et du cou négatives au VPH, la radiochimiothérapie est associée à des substances biologiquement dirigées dans le but d'améliorer le contrôle des tumeurs et la survie globale des patients.
- ◆ Une étude EORTC randomisée en cours étudie la toxicité de la chirurgie par rapport à la radiochimiothérapie dans les carcinomes oropharyngés précoces.

Literatur:

1. Huguenin, P., et al., Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2004. 22(23): p. 4665-73.
2. Nutting, C.M., et al., Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 127-36.
3. Ang, K.K., et al., Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(1): p. 24-35.
4. Chen, A.M., et al., Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(6): p. 803-811.
5. Chera, B.S., et al., Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 93(5): p. 976-85.
6. Marur, S., et al., E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx- ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*, 2016: p. JCO2016683300.
7. Toustrup, K., et al., Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res*, 2011. 71(17): p. 5923-31.
8. Dovedi, S.J., et al., Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*, 2014. 74(19): p. 5458-68.
9. Parsons, J.T., et al., Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer*, 2002. 94(11): p. 2967-80.
10. Carlsson, S., et al., Validation of the Swedish M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) in patients with head and neck cancer and neurologic swallowing disturbances. *Dysphagia*, 2012. 27(3): p. 361-9.