

Kopf-Hals-Tumoren
(*squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*)

Multimodale Konzepte für Effektivität und Lebensqualität

Der IgG1-Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) hat die Therapie von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen wie auch von rezidivierenden und/oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren (SCCHN) deutlich vorangebracht. Die TREMPLIN-Studie hat jetzt gezeigt, dass der Organerhalt mit Cetuximab plus Strahlentherapie ohne deutliche Einschränkungen durch zusätzliche Toxizitäten gelingen kann.

«Für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelnden HNO-Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen eine unverzichtbare Voraussetzung für einen optimalen Behandlungsverlauf», betonte PD Dr. med. Christian Simon, Universitätsklinik Heidelberg. Trotzdem bleiben zu diesen multimodalen Konzepten Fragen offen, von denen Simon die wesentlichste nennt: Gelingt es, die sequenzielle Therapie respektive die kombinierte Radiochemotherapie (RCT) weniger toxisch zu machen? Denn durch die Hinzunahme von Platin zur primären Radatio steigt die Akuttoxizität wie Mukositis, Übelkeit und Leukopenie deutlich an.

Neuere Daten zeigen zudem, dass die Spättoxizitäten nach RCT den Therapieerfolg gerade im Hinblick auf Organ- und Funktionserhalt noch stärker als durch die Radiotherapie allein beeinträchtigen können. Eine Analyse der Ergebnisse von 3 prospektiven RTOG-Studien belegte bei 43% der Patienten mit lokaler Tumorkontrolle eine schwerwiegende Spättoxizität (1). Diese bewirkt in vielen Fällen einen Funktionsverlust des betreffenden Organs.

TREMPLIN: Organfunktionserhalt und Verträglichkeit

Einen Weg, wie man Patienten solche gravierenden, lebens einschränkenden Toxizitäten ersparen könne, zeige die TREMPLIN*-Studie, so Simon weiter. Be-

reits eine frühere Untersuchung hatte zeigen können, dass das Gesamtoxizitätsprofil einer Strahlentherapie durch Cetuximab kaum erhöht ist (2). Im Rahmen der randomisierten Phase-II-(TREMPLINa)-Studie wurden Patienten mit einem bisher unbehandelten Larynx/Hypopharynx-Karzinom im Stadium III/IV aufgenommen (3). Alle Betroffenen waren eigentlich Kandidaten für eine totale Laryngektomie. Die 153 Patienten erhielten 3 Zyklen einer Induktionschemotherapie, bestehend aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF-Schema). Zeigten die Patienten ein Ansprechen (d.h. Tumorverkleinerung um > 50%), wurden sie in folgende Arme randomisiert:

▲ Arm A: Bestrahlung (70 Gy) und simultane Cisplatingabe (100 mg/m³ an Tag 1, 22 und 43 der Strahlentherapie)

▲ Arm B: Cetuximab (400 mg/m³ als Loading Dose vor der Strahlentherapie und 250 mg/m³ am ersten Tag der 7 Wochen dauernden Strahlentherapie jeweils wöchentlich) (s. Abbildung 1).

85% der Patienten zeigten ein Ansprechen auf die TPF-Induktionschemotherapie und qualifizierten sich für die Weiterbehandlung im Rahmen des Larynxerhalt-(LP-)Protokolls. Allerdings schloss die TPF-induzierte Toxizität in einigen Fällen eine Weiterbehandlung mit Cisplatin aus – dies betraf jedoch nicht die Therapie mit Cetuximab. Hinsichtlich des primären Endpunkts, des Larynxerhalts, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 3 Monaten gesehen (Arm A: 92%; Arm B: 98%).

Günstiges Toxizitätsprofil ermöglicht Therapiefortsetzung

Beträchtlich waren jedoch die Unterschiede in der Toxizität: So erlitten 16% der Patienten unter der Cisplatintherapie dauerhafte Nierenschädigungen, 18% wiesen hämatologische Nebenwirkungen auf – in der Cetuximabgruppe betrafen diese unerwünschten Wirkungen keinen Patienten. Die einzige Nebenwirkung, die im Cetuximabarm verstärkt auftrat, war die akneiforme Hautreaktion (s. Abbildung 2). Das günstigere Toxizitätsprofil bewirkte eine bessere Compliance in der Cetuximabgruppe, weshalb dieses Behandlungsschema besser durchzuführen war.

In der Patientengruppe, die im Anschluss an TPF Cetuximab in Kombination mit RT erhielt, konnten 71% der Patienten mit dem gesamten Cetuximab-plus-RT-Protokoll behandelt werden, während im Kontrollarm nur 43% der Patienten mit dem vollständigen RT-plus-Cisplatin-Protokoll behandelt werden konnten. «Obwohl dies vorläufige Daten sind und die Studie noch läuft, scheinen diese Ergebnisse wegweisend für eine neue Behandlungsrichtung zu sein», schlussfolgerte Simon.

Lokal fortgeschrittene SCCHN: Einsatz von Cetuximab immer häufiger

Während viele Jahre nur das Überleben bei Therapiestrategien der SCCHN-Patienten betrachtet wurde, rückt heute in allen Stadien der Erkrankung der Organfunktionserhalt in den Mittelpunkt der Therapie. Für den Patienten seien die Symptomkontrolle und die Lebensqualität ganz wichtige Argumente bei Therapieentscheidungen, führte Prof. Jürgen Debus, Heidelberg, aus. In Anbetracht dieser Zielstellungen wundert es nicht, dass Cetuximab, welches Effektivität und Verträglichkeit bietet, schon bei 20% aller neu diagnostizierten Patienten laut dem LORHAN-Register eingesetzt wird (4). Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren lag

* TREMPLIN-Therapie: Larynx Preservation With Induction Chemotherapy (Cisplatin, 5-FU, Docetaxel) Followed by Radiotherapy Combined With Either Cisplatin or Cetuximab in Laryngopharyngeal Squamous Cell Carcinoma.

im Jahr 2009 der Anteil des Antikörper-einsatzes schon bei 35%. Eine aktuelle Fünf-Jahres-Auswertung einer Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Cetuximab kombiniert mit Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie bei 424 Patienten mit zuvor unbehandelten, lokal fortgeschrittenen SCCHN untersucht, unterstützt diese Wertigkeit der Substanz (5). So konnte ein anhaltender signifikanter Überlebensvorteil von annähernd 10% im Cetuximabstudienarm dokumentiert werden (45,6 vs. 36,4%; $p = 0,018$). Debus verwies darauf, dass auch in dieser Untersuchung der Schweregrad der auftretenden akneiformen Hautreaktionen mit einer signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens korrelierte (> 68,8 Monate bei Hautreaktionen Grad 2–4 vs. 25,6 Monate bei Hautreaktionen Grad 0/1; $p = 0,002$).

Eine Hautreaktion kann demnach als prädiktiver Faktor gewertet werden. Gleichwohl erfordern die Hautreaktionen vonseiten der Therapeuten ein besonderes Augenmerk. «Der akneartige Hautauschlag als häufigste Nebenwirkung einer Cetuximabtherapie ist heute bei engmaschiger Verlaufskontrolle im Allgemeinen gut beherrschbar», meinte Debus weiter. Im Rahmen der deutschen HICARE-Studie werden momentan die Ursachen der Hautreaktion erforscht.

Therapiestandard bei rezidivierenden und/oder metastasierenden SCCHN

«Ein hoher Anteil der Patienten erleidet ein Rezidiv, und zirka 10% unserer Patienten sind primär metastasiert», erklärte PD Dr. med. Ulrich Keller, München. Einen wirklichen Durchbruch bedeuteten erst die Ergebnisse der EXTREME-Studie, die erstmals seit 30 Jahren eine Verbesserung im Gesamtüberleben zeigte. In dieser Phase-III-Studie wurden 442 nicht vorbehandelte Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Zugabe von Cetuximab therapiert (6). Unter der kombinierten Antikörperchemotherapie verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben um fast 3 Monate (10,1 vs. 7,4 Monate; $p = 0,04$). Darüber hinaus wurde durch Hinzunahme von Cetuximab eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 46% erreicht

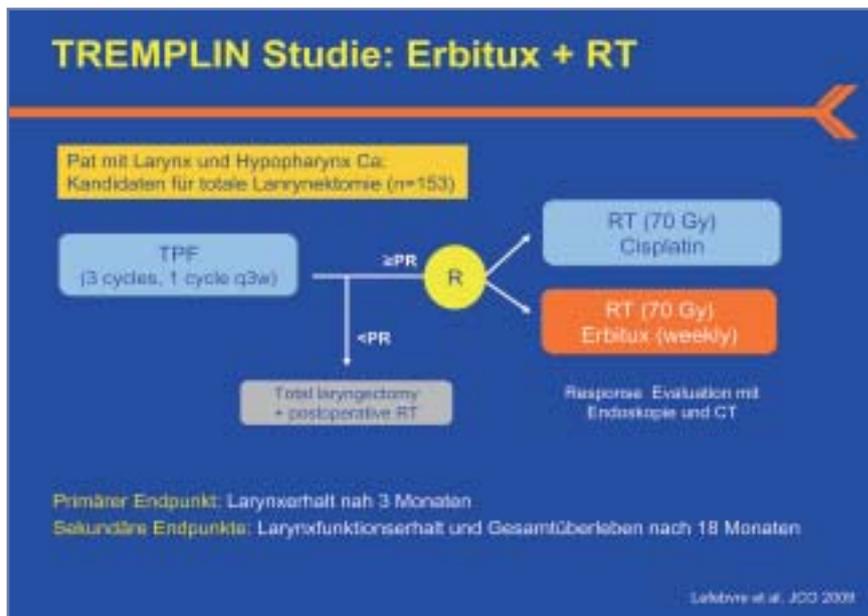


Abbildung 1: Design und ...

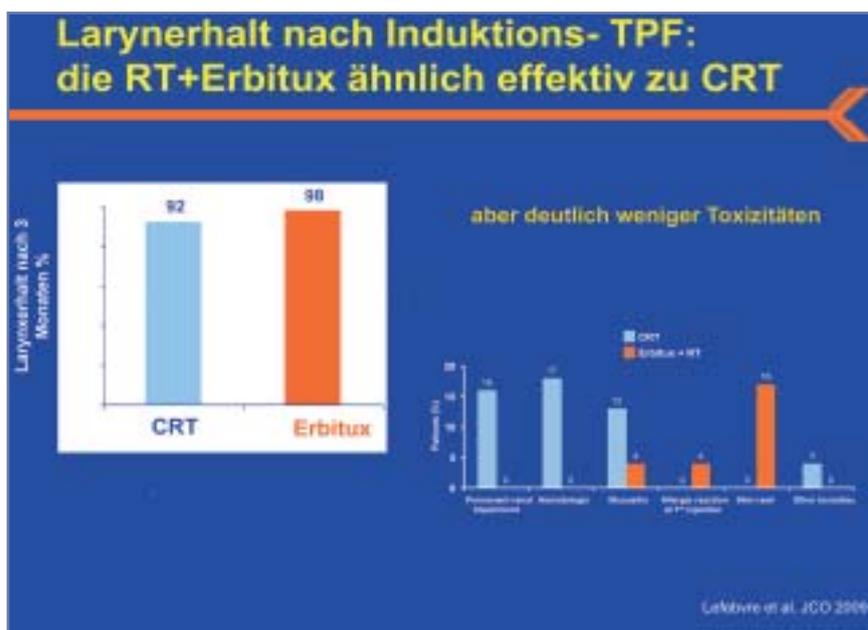


Abbildung 2: ... Resultate der TREMLIN-Studie.

(5,6 vs. 3,3 Monate; $p < 0,001$). Dementsprechend empfehlen die aktuellen ESMO-Guidelines die Kombination von Cetuximab und einer platinhaltigen Chemotherapie als Standard für die Erstlinientherapie von Patienten mit gutem Allgemeinzustand (7).

Bettina Reich

Quellen:

1. Machtay M et al. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 3582–3589.
2. Bonner JA et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
3. Lefebvre J et al. *ASCO Congress 2009*, abstr. 6010.

4. Harari P et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15s (suppl); abstr 5584.
5. Bonner JA et al. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 21–28.
6. Vermorken JB et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
7. ESMO Guidelines Working Group, *Annals of Oncol* 2009 (Supplement 4): iv121–iv122.

Quelle:

Satellitensymposium Merck Serono anlässlich der Tagung der deutschsprachigen Onkologie/Hämatologie-Gesellschaften, Berlin, 1.10.2010.

Der Bericht wurde von Merck Schweiz AG unterstützt.