

Medikamentöse Tumorthherapie

Autor: Prof. Dr. Thomas K. Hoffmann, Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Frauensteige 12, 89075 Ulm, E-Mail: t.hoffmann@uniklinik-ulm.de

Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome, mehrheitlich plattenepithelialer Art, besitzen trotz intensiver Lokalbehandlung eine unbefriedigende Prognose. Zurückzuführen ist dies u. a. auf Tumorrezidive inner- oder außerhalb des eigentlichen Behandlungsfelds und weiter distal gelegene Metastasen. Für diese Tumoren ist daher neben den Standardtherapieverfahren Operation und Bestrahlung eine wirksame *systemische* Behandlung erforderlich. Hierzu bietet sich in erster Linie die antineoplastische Chemo- wie auch neuerdings die Immuntherapie an.

Methode / Ergebnisse

Die Chemotherapie hat einen festen Stellenwert im Rahmen der Palliativbehandlung des rezidivierten bzw. metastasierten Krankheitsstadiums sowie in kurativer Intention im Sinne der kombinierten simultanen oder adjuvanten Chemo-Strahlentherapie bei irresektablen bzw. fort-geschrittenen Tumorstadien. Neoadjuvante Therapiestrategien zur Tumorreduktion vor Operation haben sich bislang nicht durchsetzen können. Induktions-Chemotherapieprotokolle vor einer Strahlentherapie wurden bisher bei Patienten mit hohem Fernmetastasierungsrisiko oder als Entscheidungshilfe („Chemoselektion“) bei ausgedehnten Larynxkarzinomen vor einer definitiven Chemo-Radiotherapie bzw. Laryngektomie eingesetzt. Die induzierende Dreifach-kombination (Taxane, Cisplatin, 5-Fluorouracil) zeigt bei signifikanter Toxizität hohe Remissionsraten und wird in der Kombination mit einer (Chemo-)Radiotherapie aktuell hinsichtlich Effektivität und Langzeittoxizität mit der simultanen Chemo-Strahlentherapie (Standard) verglichen.

Mit der Vorstellung der Spezifitätserhöhung und Toxizitätsreduktion wurde eine weitere systemische Therapiestrategie entwickelt, die sogenannte „targeted therapy“. Sie wurde zunächst in Form von EGFR-spezifischen Antikörpern für die Palliativsituation und die Kombination mit einer Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen zugelassen. Ebenfalls Antikörper sind die sog. Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die eine Lockerung der Bremse zwischen Krebs- und Immunzelle bewirken und in diesem Jahr für die lokoregionär nicht mehr beherrschbare Rezidivsituation zugelassen wurden.

Eine Serie weiterer neuartiger „biologicals“, wie Signalkaskadeninhibitoren, aber auch Gen- oder immuntherapeutische (z. B. Zytokine) Ansätze, werden derzeit in klinischen z. T. groß angelegten Studien evaluiert und könnten zukünftig sinnvoll bei Patienten mit fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinomen eingesetzt werden.

Diskussion

Bei der Entwicklung einer nachhaltigen, individualisierten systemischen Tumorthherapie stellen entscheidende Evaluationskriterien nicht nur Effektivität und Akuttoxizität, sondern auch (lang-fristige) Lebensqualität und die Identifizierung dezidierter prädiktiver Biomarker dar. Um bei der Anzahl der zu erwartenden neuen Substanzen die Patientengruppe mit dem besten Ansprechen zu identifizieren, müssen zudem klinische und/oder molekulare Prädiktionsmarker identifiziert werden. Diese werden dabei helfen, die Individualisierung der Tumorthherapie weiter voranzubringen.

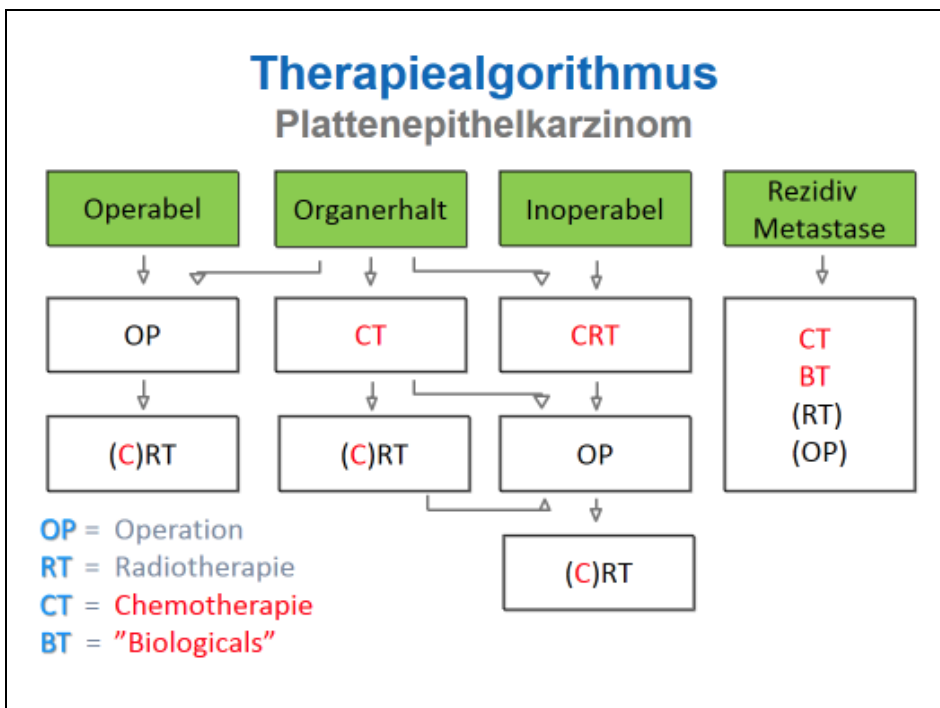
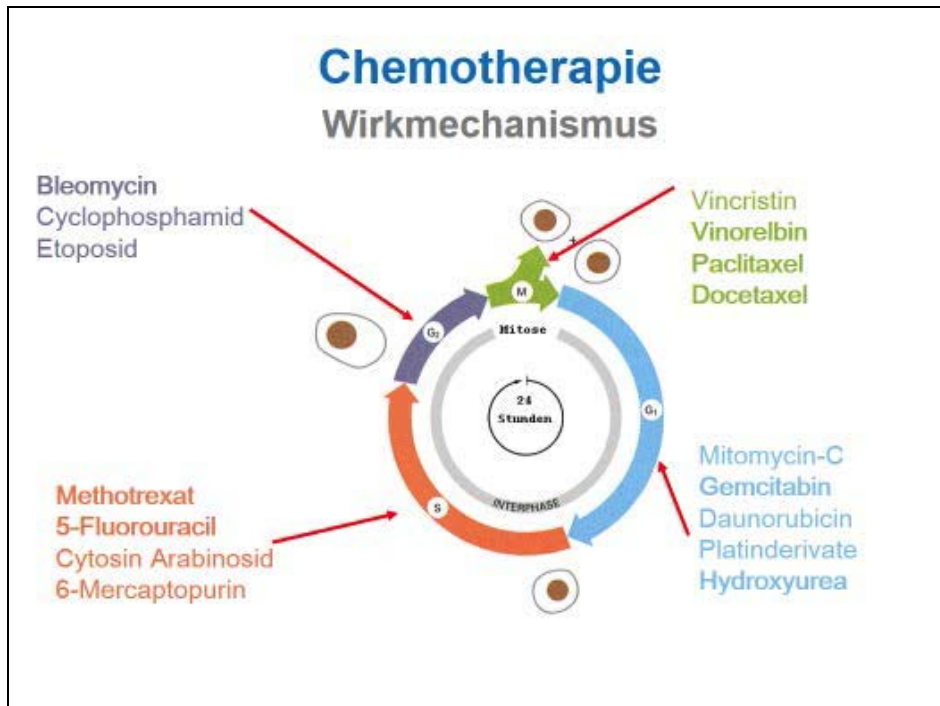
Fazit

Eine im interdisziplinären Austausch durchgeführte Individualtherapie achtet neben Tumorkontrolle und Überlebenszeitverlängerung auch auf den Erhalt bzw. die Wiederherstellung einer patientengerechten Lebensqualität.

Literatur

1. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:1945–1952
2. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501); *Head Neck.* 2005;27:843-850
3. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:1945–1952
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006; 354: 567-378
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-28
6. Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:1125-1135
7. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8646-54
8. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355:949-955
9. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreundner L, Schroder U, Eckel H, Hess M, Schroder M, Schneider P, Jens B, Zenner HP, Werner JA, Engenhardt-Cabillic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhnt T, Budach W, Flentje M. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOSI-trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1291–1300
10. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, Marandas P, Coche-Dequeant B, Stromboni-Luboiniski M, Sancho-Garnier H, Luboiniski B. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594–1598
11. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML.
12. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck.
13. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10; 375(19):1856-1867. Epub 2016 Oct 8.
14. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992; 10:1245-1251

15. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-8
16. Forastiere AA, Maor M, Weber R, et al. Long-term results of intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx—induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:284s
17. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al.: Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636–8645
18. Hoffmann TK. Systemic therapy strategies for head-neck carcinomas: Current status. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2012;11:Doc03. doi: 10.3205/cto000085. Epub 2012 Dec 20.
19. Hoffmann TK, Schuler PJ, Laban S, Grässlin R, Beer M, Beer AJ, Friebe-Hoffmann U, Bullinger L, Möller P, Wiegel T. Response Evaluation in Head and Neck Oncology: Definition and Prediction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2017;79(1-2):14-23. doi: 10.1159/000455726. Epub 2017 Feb 24.
20. Holsinger FC, Kies MS, Diaz EM Jr, et al. Durable long-term remission with chemotherapy alone for stage II to IV laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1976–1982
21. Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, Möckelmann N, Kurzweg T. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries.
22. *HNO*. 2016 Jul;64(7):487-93. doi: 10.1007/s00106-016-0187-x.
23. Lefebvre JL, Ang KK, Ang K, Bardet E, Barry B, Bernier J, Bourhis J, Budach V, Calais G, Conley B, Forastiere A, Knecht R, Langendijk J, Lefebvre JL, Leemans R, Licitra L, Posner M, de Raucourt D, Rolland F, Temam S, Vermorken JB, Vokes E, Weber RS, Wolf G. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations - a consensus panel summary. *Head Neck*. 2009;31:429-441
24. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14
25. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 498–506
26. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-1715
27. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The VA Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685–1690
28. Urba SG, Wolf GT, Eisbruch A, et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. *J Clin Oncol*. 2006;24:593–598
29. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695-1704
30. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359:1116-27



ICT + CRT vs. sim. CRT (Metaanalyse)

→ 5 random. Kontr. Phase III Studien

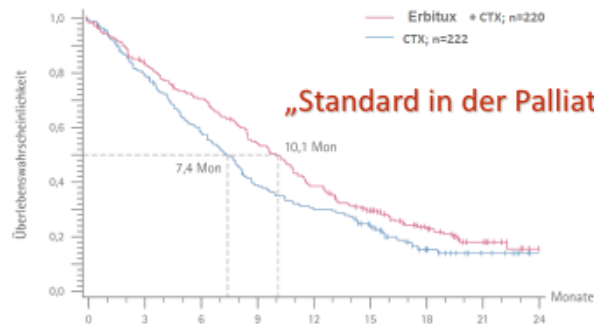


Budach et al. Radiother Oncol, 2016

EXTREME

ErbituX in first line Treatment of REcurrent or MEtastatic head & neck cancer

- PF +/- Cetuximab/Erbitux® (Erstlinie)
- Sign. Verbesserung der medianen Überlebenszeit (Δ 2,7 Monate)



Vermorken et al. N Engl J Med 2008