

Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

Optionen in der Primär-, Erst- und Zweitlinientherapie

Eine Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wird einerseits in der kurativen Primärtherapie, andererseits als palliative Therapie bei rezidivierten oder metastasierten Tumoren eingesetzt. Die Wahl der Systemtherapie hängt von Indikation, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Symptomen, vorangegangenen Therapien und dem Intervall seit der letzten Therapie ab.

DANIELA WEILER

SZO 2017; 1: 18–21.



Daniela Weiler

Nebst den klassischen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol wurde das humane Papillomavirus (HPV) in den letzten Jahren vor allem bei jüngeren Patienten mit Oropharynxkarzinomen als wichtiger Risikofaktor erkannt. Aufgrund der epidemischen Ausbreitung von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen nimmt die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren trotz Rückgang der durch Rauchen verursachten Fälle weiter zu. Ein mittels p16-Immunhistochemie nachweisbarer positiver HPV-Status ist zwar prognostisch günstig, hat aber bis heute keinen Einfluss auf die Therapie ausserhalb von Studien.

Der folgende Text beschränkt sich auf die häufigsten Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches: die Plattenepithelkarzinome.

Primärtherapie

Definitive konkomitierende Radiosystemtherapie

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, die aufgrund der Unmöglichkeit einer R0-Resektion oder der Gefahr des funktionellen Organverlusts durch die Operation eine primäre Radiotherapie erhalten, ist in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV die konkomitierende Systemtherapie Standard. Die meis-

ten Phase-III-Studien untersuchten Cisplatin in einer Dosierung von 100 mg/m² alle 3 Wochen und zeigten in einer Metaanalyse bei konkomitierender Gabe eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens von 27,2% auf 33,7% (1). Aufgrund besserer Verträglichkeit wird in vielen Zentren ein wöchentliches Schema mit 40 mg/m² vorgezogen, zumal die Gesamtdosis, die über die gesamte Therapie mindestens 200 mg/m² betragen sollte, für die Heilungsrate entscheidender als Einzeldosis und Dosisintervall zu sein scheint.

Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen «epithelial growth factor receptor» (EGFR), wurde hingegen nur in einer einzigen Studie untersucht und zeigte dabei unabhängig vom HPV-Status eine Verbesserung des 3-Jahres-Überlebens von 45% auf 55% im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (2). Aus diesem Grund verwenden wir Cetuximab als Alternative im Falle von Kontraindikationen für Cisplatin.

Leider liegen keine Phase-III-Studien-Daten zum direkten Vergleich von Cetuximab mit Cisplatin vor. Einzig die laufende RTOG1016-Studie untersucht diese Fragestellung, allerdings nur bei HPV-positiven Tumoren. Studien, welche eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Cetuximab respektive Erlotinib, einem EGFR-Kinase-Inhibitor, untersuchten, ergaben keinen zusätzlichen Benefit. Einzig die am ASCO Annual Meeting 2016 präsentierte GORTEC-2007-01-Studie, welche Cetuximab und Radiotherapie versus Cetuximab, Carboplatin, 5-Fluorouracil und Radiotherapie verglich, ergab eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR: 0,73; p = 0,015) durch die Radioimmunochemotherapie (3). Das Gesamtüberleben war allerdings nicht signifikant besser. 79% der Tumoren waren p16/HPV-negativ. Diese Daten können so interpretiert werden, dass eine platinhaltige Therapie einer alleinigen Immunotherapie überlegen ist.

ABSTRACT

Systemic therapy for advanced head and neck cancer

Systemic therapy is indicated as concurrent chemoradiotherapy with cisplatin or immunoradiotherapy with cetuximab in the primary treatment of locally advanced head and neck cancer and as postoperative chemoradiotherapy with cisplatin in the case of microscopically involved surgical margins or extracapsular extension. The addition of cetuximab to cisplatin and fluorouracil increases the overall survival in the first-line palliative setting. Nivolumab and Pembrolizumab are new options in previously treated patients. HPV status is prognostically important but does not determine the kind of therapy so far.

Keywords: Head neck cancer, chemoradiotherapy, immunoradiotherapy, first-line setting.

Mehrere Studien zur Induktions-Chemotherapie fielen in den letzten Jahren negativ aus, sodass die Induktions-Chemotherapie keine Standardtherapie ist.

Postoperative Radiochemotherapie im Rahmen der Primärtherapie

Eine gepoolte Analyse zweier Studien, die den Benefit einer Chemotherapie mit Cisplatin zur postoperativen Radiotherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersuchten, ergab einen signifikanten Überlebensvorteil – mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,702 – der postoperativen Radiochemotherapie bei R1-Resektion oder extrakapsulärem Lymphknotenbefall, sodass die kombinierte Radiochemotherapie in diesen Situationen als Standard gilt (4). Ausreichende Evidenz zum Einsatz von Cetuximab in der adjuvanten Situation existiert noch nicht.

Rezidierte/metastasierte Tumoren – Systemtherapien der Erstlinie

Etwa die Hälfte aller Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren entwickeln Rezidive und/oder Fernmetastasen. Falls die Möglichkeit einer chirurgischen Entfernung oder einer erneuten Bestrahlung mit Heilungsabsicht nicht besteht, handelt es sich um eine palliative Situation mit schlechter Prognose und einem medianen Überleben von 6 bis 9 Monaten.

Mit den Zielen der Symptomkontrolle und der Verlängerung des Überlebens werden in dieser Situation zytostatische Systemtherapien und symptomorientierte Behandlungen eingesetzt. Die Auswahl der Systemtherapie richtet sich nach Allgemeinzustand, begleitenden Erkrankungen, Symptomen, vorangegangenen Therapien und Therapieintervall.

Die am häufigsten als Mono- oder Kombinationstherapien verwendeten Medikamente sind Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Methotrexat und Cetuximab.

Carboplatin wird von einigen Experten als weniger wirksam als Cisplatin angesehen, obwohl es in dieser Indikation keine aussagekräftigen vergleichenden Studien gibt.

Prognostisch günstige Faktoren sind ein guter Allgemeinzustand im ECOG 0–1, gutes Ansprechen auf bisherige Systemtherapie, HPV-positive Oropharynxkarzinome und gut differenzierte Histologien. Im Gegensatz dazu gehen Gewichtsverlust, Komorbiditäten, anhaltender Nikotinkonsum und ECOG > 1 mit schlechterer Prognose einher. Das Alter per se ist nicht mit schlechterer Prognose assoziiert, wengleich die Toxizitäten der Systemtherapie höher ausfallen.

Systemtherapie bei chemotherapienaiven Patienten

Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand ohne schwerwiegende Komorbiditäten ist eine Kombinati-

onstherapie mit Cisplatin oder Carboplatin, 5-Fluorouracil und Cetuximab der Standard, da die EXTREME-Studie einen Überlebensvorteil (10,1 versus 7,4 Monate, HR für Tod: 0,80) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zeigte (5). Auch das progressionsfreie Überleben und objektive Ansprechen waren signifikant besser. Eine retrospektive Analyse ergab für HPV-positive wie HPV-negative Tumoren dieselbe Verbesserung der Prognose durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab. Hierbei werden maximal 6 Zyklen gegeben, danach folgt eine Erhaltungstherapie mit Cetuximab. Es traten nicht mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf, jedoch kam es unter Cetuximab wie zu erwarten zu mehr Hautreaktionen. Da in dieser Studie kein Cross-over erlaubt war, wissen wir nicht, ob die Sequenz einer Chemotherapie und danach Cetuximab gleichwertig wäre.

Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit signifikanten Begleiterkrankungen ist eine Monotherapie mit Carboplatin, Paclitaxel, Methotrexat oder Cetuximab indiziert.

Systemtherapie bei vortherafierten Patienten

Patienten, welche im Rahmen der systemischen Primärtherapie ein über 6 Monate langes progressionsfreies Intervall hatten und in einem guten Allgemeinzustand sind, sollten nochmals mit einer platinhaltigen Kombinationstherapie behandelt werden. In der EXTREME-Studie waren 39% der Patienten mindestens 6 Monate vor Randomisierung chemotherapiert worden, und sie zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens (5).

Im Gegensatz dazu sollten Tumoren, welche nicht oder nur weniger als 6 Monate auf die initiale Systemtherapie ansprachen, als platinrefraktär betrachtet und analog zur zweiten Linie behandelt werden.

Zweitlinientherapien

Tyrosinkinase-Inhibitoren

Mehrere Studien, die Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Gefitinib, Sunitinib und Erlotinib untersuchten, fielen negativ aus. Einzig eine Phase-III-Studie, welche Afatinib versus Methotrexat untersuchte, zeigte ein gering verlängertes progressionsfreies Überleben von 2,6 Monaten versus 1,7 Monate (HR: 0,8) mit vermehrter Toxizität und ohne Gesamtüberlebensvorteil unter Afatinib, sodass auch dieses Medikament kaum eingesetzt wird (6).

Immuntherapien in der Zweitlinie

Das Immunsystem spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progression von Kopf-Hals-Tumoren. Es ist bekannt, dass immunsupprimierte Personen ein grösseres Risiko für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors haben; zudem ist die Rolle des Im-



Abbildung 1: Lokalzidiv eines Larynxkarzinoms vor Therapie



Abbildung 2: Ansprechen nach erstem Zyklus mit Pembrolizumab

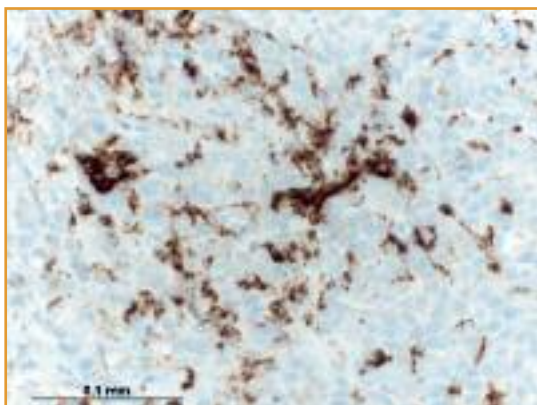


Abbildung 3: PD-L1-Immunhistologie mit dem Antikörper SP142: 20% der Tumorzellen und 5% der tumorassoziierten Immunzellen zeigen eine PD-L1-Expression. (Abbildung von Prof. Dr. med. J. Diebold, Pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital, mit freundlicher Genehmigung.)

munsystems bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen offensichtlich. Obwohl HPV-Infektionen häufig auftreten, ist es aber selten, dass das Virus persistierend zu einem Oropharynxkarzinom führt. Pembrolizumab und Nivolumab, beides PD-1-Inhibitoren, wurden von der FDA 2016 zur Behandlung von rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren mit Progression unter oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie zugelassen. In der Schweiz gilt diese Indikation derzeit noch als «off label», und es besteht keine Kassenpflicht.

Im Fokus: Schilddrüsen- und Kopf-Hals-Karzinome

Pembrolizumab

wurde bereits aufgrund einer Phase-Ib-Studie zugelassen, in welcher Patienten mit vorbehandelten, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen eine Ansprechrage von 18% (HPV-positive: 24%) und ein mittleres Überleben von 8 Monaten hatten (7). Die Toxizität von Pembrolizumab war ähnlich wie in anderen Indikationen bis auf häufigere Hypothyreose.

Die Resultate der laufenden, aber fertig rekrutierten Phase-III-Keynote-040-Studie, welche Pembrolizumab versus Prüfarztwahl (Cetuximab, Methotrexat, Docetaxel) in der platinrefraktären, rezidierten oder metastasierten Situation untersucht, sind noch ausstehend. *Abbildung 1 und 2* zeigen den Lokalbefund eines unserer Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 20% (*Abbildung 3*) vor respektive nach einem einzigen Zyklus mit Pembrolizumab.

Nivolumab

wurde von der FDA im November 2016 aufgrund der Resultate der Phase-III-Studie Checkmate-141 zugelassen (8). In dieser Studie wurde ebenfalls in der rezidierten oder metastasierten platinrefraktären Situation Nivolumab in der Dosierung 3 mg/kg alle 2 Wochen versus Prüfarztwahl (Cetuximab, Methotrexat, Docetaxel) untersucht. Nach einer geplanten Interimsanalyse wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da das Gesamtüberleben mit 7,5 versus 5,1 Monaten zugunsten von Nivolumab signifikant besser war, ebenso wie die Ansprechrage von 13,3% versus 5,8%. In einer geplanten exploratorischen Analyse ergab sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben mit Nivolumab bei PD-L1-Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen (8,7 versus 4,4 Monate, HR: 0,55); hingegen war das Gesamtüberleben bei Expression < 1% nicht signifikant besser. Eine Post-hoc-Analyse ergab auch ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei HPV-Positivität von 9,1 versus 4,4 Monaten; bei HPV-negativen Tumoren war das Gesamtüberleben nicht signifikant länger. Mit Nivolumab behandelte Patienten hatten eine signifikant höhere Lebensqualität und weniger schwerwiegende Nebenwirkungen. Interessanterweise war das mediane progressionsfreie Überleben unter Nivolumab mit 2,0 (vs. 2,3) Monaten tendenziell schlechter, da sich die Kurven erst spät separierten. Dies könnte als Ausdruck des bekannten Risikos einer Hyperprogression, welche bei etwa 10% der Patienten auftreten kann, gewertet werden (9).

Obwohl Immuntherapien relativ gut toleriert werden, können sie nebst der erwähnten seltenen Hyperprogression zu teilweise lebensbedrohlichen Autoimmunreaktionen wie Pneumonitis, Kolitis, Enzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, Dermatitis und Hepatitis führen (10). Derzeit lässt sich das Ausmass dieser Risiken noch zu wenig abschätzen.

Tabelle:

Aktuelle Phase-III-Systemtherapiestudien bei Plattenepithelkarzinomen des Halses und des Kopfes (HNSCC)

Therapie	Prüfmedikamente	Studie	Status
Pembrolizumab-Monotherapie oder Pem. in Kombination mit Chemotherapie bei rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC	Pembrolizumab	NCT02358031	aktiv
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab versus EXTREME-Regime als Erstlinie bei rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC	Nivolumab/Ipilimumab	NCT02741570	aktiv
Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab versus Standardtherapie als Erstlinie bei rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC	Durvalumab +/- Tremelimumab	NCT02551159	aktiv
Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab versus Standardtherapie als Zweitlinie bei rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC	Durvalumab +/- Tremelimumab	NCT02369874	vorübergehend geschlossen
RT mit oder ohne Cetuximab nach Operation eines lokal fortgeschrittenen HNSCC	Cetuximab	NCT00956007	aktiv
RT mit Cisplatin/Docetaxel oder Cetuximab/Docetaxel nach Operation bei Hochrisikotumoren im Stadium III-IV HNSCC	Cetuximab	NCT01810913	aktiv, für Rekrutierung geschlossen

RT= Radiotherapie

Ausblick

Zurzeit laufen über 100 Phase-I- und -II-Studien, welche «Immuntherapien» wie Impfstoffe, adoptive Zelltherapie mit tumorinfiltrierenden T-Zellen, CAR-T-Zelltherapie, Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Immunmodulatoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren testen. Die offenen Phase-III-Studien sind in der Tabelle zusammengefasst. Wir erhoffen uns von diesen Studien weitere Verbesserungen in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und ausgewogenem Kosten-Nutzen-Verhältnis. ▲

Dr. med. Daniela Weiler

Tumorzentrum und Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: daniela.weiler@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Pignon JP, Le Maître A, et al.: 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.
2. Bonner J, Harari P, et al.: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
3. Bourhis J, Sun S, et al.: Cetuximab-radiotherapy versus cetuximab-radiotherapy plus concurrent chemotherapy in patients with N0-N2a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *ASCO Annual Meeting 2016, Oral Abstract Session, Abstract #6003.*
4. Bernier J, Cooper JS: 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(10): 843–850.
5. Vermorken J, Mesia R, et al.: Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
6. Machiels JP, Haddad R, et al.: Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 583–594.
7. Seiwert T, Burtneß B, et al.: Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 956–965.
8. Ferris R, Blumenschein G, et al.: Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856–1867.
9. Champiat S, Derle L, et al.: Hyperprogressive disease (HPD) is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2016; (November 8). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
10. Gautschi O: Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren. *Schweiz Zeitschr Onkol* 2016; 2: 6–8.

Merkmale

- ▲ **Primäre Radiosystemtherapie:** Cisplatin oder Cetuximab verlängert das Überleben im Stadium III und IV.
- ▲ **Postoperative Radiochemotherapie:** Cisplatin verlängert das Überleben bei R1-Resektion oder extrakapsulärem Befall.
- ▲ **Erstlinie der palliativen Systemtherapie:** Cetuximab zu Cisplatin und 5-Fluorouracil verlängert das Überleben.
- ▲ **Zweitlinie:** Pembrolizumab und Nivolumab als Option im derzeitigen «off label use» (Zulassung in der Schweiz ausstehend).