

Kopf-Hals-Tumoren interdisziplinär behandeln, Patientenperspektive integrieren

Der Themenschwerpunkt in der aktuellen Ausgabe von *Trillium Krebsmedizin* stellt Ihnen eine Auswahl an neuen und spannenden Entwicklungen in der Kopf-Hals-Onkologie vor, die aus der Feder von Experten aus der HNO-Heilkunde, Strahlentherapie und Onkologie des Universitätsklinikums Leipzig stammen. Die Autoren sind über das Universitäre Krebszentrum der Universität Leipzig (UCCL) in engem klinischen und wissenschaftlichen Austausch verbunden und arbeiten insbesondere eng unter dem Siegel eines zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) zusammen. Die Zusammenstellung soll wichtige Aspekte der Immunonkologie, der adjuvanten und primären Radiochemotherapie und die immer relevanter werdende Patientenperspektive (PRO: patient reported outcome) in der täglichen Behandlung und in klinischen Studien adressieren.

Susanne Wiegand gibt einen Überblick und Ausblick zu dem Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren bei den Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs. Thomas Kuhnt, Claudia Pohlenz und Peter Hambsch äußern sich zu dem aktuellen Einsatz von Cisplatin in Kombination zur Strahlentherapie auf Basis der aktuellen Studienlage. Veit Zebralla berichtet über den zunehmenden Einsatz von PROs auch auf Basis eigener Studien.

Des Weiteren wollen wir ein Update zum Stand empfehlenswerter Deeskalations-Ansätze in der Therapie des HPV-16-positiven Oropharynxkarzinoms geben bzw. diskutieren, ob die aktuelle Datenlage überhaupt eine Deeskalationsempfehlung erlaubt. Die zunehmende Diversifizierung molekularpathologischer Diagnostik rückt auch die Kopf-Hals-Tumoren zunehmend in den Fokus des molekularen Tumorboards und führte zu ersten klinisch relevanten *driving mutations*. Nach den Ausführungen von Florian Lordick und Ulrich Hacker wird ersichtlich, dass eine wachsende Zahl teils sehr effektiver, molekular zielgerichteter Therapien für Krebserkrankungen dieser Region existieren.

Schließlich nutzen wir in zunehmendem Maße im Rahmen der Digitalisierung die Methoden der künstlichen Intelligenz und treiben Entwicklungen auch bei der Therapieentscheidung voran. Lassen Sie sich von Matthias Stöhr über die Entwicklung und gleichsam die Vision eines „digitalen Patientenmodells“ am Innovationszentrum für Computer assistierte Medizin in Leipzig (ICCAS) begeistern.

Sollte Sie diese kleine Auswahl angesprochen haben und wollen Sie sich mehr im Themenfeld der interdisziplinären Kopf-Hals-Onkologie informieren oder gar an Studien aktiv teilnehmen, freue ich

mich, Sie auf die „interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumoren der Deutschen Krebsgesellschaft (IAG-KHT) aufmerksam machen zu dürfen.

Die Gruppe führt zweimal im Jahr Symposien durch. Näheres ist über die DKG-Homepage der IAG-KHT zu erfahren. Aktuell empfiehlt die Arbeitsgruppe 13 Studien, die teilweise noch für teilnahme-willige Zentren offen sind.

Nähere Informationen finden Sie unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-b-arbeitsgemeinschaften/iag-kht.html>

Ich wünsche Ihnen großes Lesevergnügen und hoffe, dass Sie wertvollen Nutzen aus den Beiträgen für Ihre klinische Arbeit ziehen können. Freue mich auch, Sie demnächst bei der IAG-KHT begrüßen zu dürfen.



Andreas Dietz

Das digitale Patientenmodell: Unterstützung zur besseren Entscheidungs- findung im Kopf-Hals-Tumorboard

Matthäus Stöhr, Alexander Oeser, Jan Gaebel, Andreas Dietz

Die zunehmende Komplexität der Behandlung onkologischer Erkrankungen durch Fortschritte in der Diagnostik sowie durch individualisierte Therapien erfordert neue, umfassende Techniken zur Entscheidungsunterstützung. Neben molekularen Tumorboards, die bei verschiedenen Tumorentitäten molekularpathologische Signaturen bewerten, halten auch unterstützende Verfahren mit Künstlicher Intelligenz Einzug in Forschung und Praxis. Dazu gehören digitale Patientenmodelle, welche die Sammlung, Strukturierung und Auswertung von Informationen optimieren und auf diese Weise Entscheidungsprozesse in Tumorboards unterstützen. So wurde für das Larynxkarzinom ein klinisches Entscheidungsunterstützungs-System – basierend auf Bayes'schen Netzwerken – entwickelt und verschiedene Teile validiert. Zusätzlich wurden weitere Modelle erarbeitet, z. B. für das Oropharynxkarzinom. Zukünftig soll Künstliche Intelligenz, u. a. in Form digitaler Patientenmodelle, die klinische Entscheidungsfindung unterstützen.

Schlüsselwörter: Künstliche Intelligenz, digitale Patientenmodelle, Larynxkarzinom, Therapieentscheidungsunterstützung, Tumorboard

Einführung

Heutzutage ist Künstliche Intelligenz (KI) in vielfältiger Form in unser tägliches Leben integriert, sodass jeder täglich damit konfrontiert wird. Als Beispiele seien hier persönliche Assistenten wie Google-Assistant, Siri oder Alexa, automatisierter Massentransport oder Computerspiele genannt.

Das medizinische Wissen nimmt besonders in der Onkologie kontinuierlich zu und ermöglicht Fortschritte in Diagnostik und Therapie und unterstützt somit zunehmend eine individualisierte Medizin. Als Folge davon wird für eine höhere Anzahl von Patienten mit malignen Kopf-Hals-Tumoren (KHT) die

klinische Entscheidungsfindung aufgrund der steigenden und immer komplexeren Informationsparameter schwieriger. Auch begrenzte personelle Ressourcen und mangelnde Zeit sowie der multidisziplinäre Charakter der Entscheidungsfindung tragen dazu bei, dass eine Unterstützung des Prozesses der Informationssammlung und -analyse hilfreich ist.

Multidisziplinäre molekulare Tumorboards (MTBs) werden zunehmend etabliert, um das schnell wachsende Wissen und molekularpathologische Potential in der Tumortherapie in die klinische Praxis zu integrieren. Nachweislich kann der Zugang zu einem MTB und deren klinische Anwendung die Ergebnisse durch

die molekularpathologisch unterstützte Krebsbehandlung verbessern [1].

Klinische Entscheidungsunterstützungssysteme (CDSS) auf der Basis von KI können solch komplexe Entscheidungsprozesse unterstützen [2, 3]. Obwohl CDSS viele Vorteile haben, erreichen die meisten Systeme eine klinische Integration nicht [4].

In diesem Artikel wird neben allgemeinen Betrachtungen zur Anwendung von KI in der Medizin die Idee digitaler Patientenmodelle (DPM) exemplarisch anhand der Entwicklung eines Systems zur Therapieentscheidungs-Unterstützung der multidisziplinären Entscheidungsfindung des Kopf-Hals-Tumorboards (KH-TB) vorgestellt.

Notwendigkeit der Therapieentscheidungsunterstützung

Der Begriff KI existiert seit 65 Jahren. Seitdem ist die Rechenleistung stetig gewachsen, sodass heute neue Daten anhand von zuvor bewerteten Daten in Echtzeit ausgewertet werden können. In jüngerer Zeit wurden viele Methoden der KI in die Medizin integriert, wodurch eine höhere Genauigkeit erreicht und Prozesse beschleunigt werden, um so die Patientenversorgung zu verbessern. Radiologische Bilder, Pathologie-Objektträger und elektronische Patientenakten werden durch maschinelles Lernen ausgewertet, um den Prozess der Diagnose und Behandlung von Patienten zu unterstützen und die Fähigkeiten der Ärzte zu erweitern [5]. Dennoch ist es wichtig festzuhalten, dass – entgegen der landläufigen Meinung – die Rolle des Arztes als Mensch durch die Anwendung von KI in der Medizin nicht beseitigt wird. Ganz im Gegenteil: Durch KI erweiterte medizinische Systeme helfen, die klinischen Abläufe zu verbessern, sorgen für mehr Sicherheit und Konsistenz und tragen dazu bei, fundierte Entscheidungen zu treffen, die auf quantitativem Wissen basieren.

Der Mensch hat hinsichtlich der zeitgleichen Verarbeitung großer Informationsmengen natürliche kognitive Limitationen. In der Folge werden die Informationen intuitiv ausgewählt und gewichtet. Experimente haben gezeigt, dass ein Individuum in der Lage ist, Entscheidungen mit Berücksichtigung von bis zu 20 Informationseinheiten zu treffen. Darüber hinaus erfordert das Vorhandensein von bis zu 40 Informationseinheiten eine intuitive Priorisierung der gegebenen Informationen, ohne jedoch die Entschei-

dungsqualität signifikant zu beeinträchtigen. Bei über 40 Informationseinheiten nimmt die Entscheidungsqualität jedoch aufgrund von Fehlern ab, die durch fehlerhafte Priorisierung zu erklären sind. Dies führt naturgemäß zur Anwendung heuristischer Methoden bei den Entscheidungsprozessen [6].

Beispielhaft sei hier die retrospektive Analyse der Entscheidungen des KH-TB am Universitätsklinikum Leipzig (UKL) angeführt. Bei Auswertung der Larynxkarzinomfälle waren durchschnittlich 85 Informationseinheiten verfügbar, wobei die Gesamtzahl der Informationseinheiten zwischen 75 und 158 lag. Auch sind nicht in jeder Fallanmeldung sämtliche relevanten Daten in der Fallpräsentation erfasst oder abrufbar, sodass ein Teil der Entscheidungen vertagt werden muss [7]. Die Motivation für die Anwendung von KI zur Entscheidungsunterstützung besteht weiterhin darin, dass selbst im hochspezialisierten KH-TB einzelne Patientenfälle so komplex sein können, dass es für manche Teilnehmer schwierig sein kann, einen Fall komplett zu verarbeiten. Außerdem ist die Anwesenheit der sachkundigsten und erfahrensten Experten durch terminliche Einschränkungen nicht immer garantiert.

Der Therapieentscheidungsprozess

In der klinischen Praxis erfordern Therapieentscheidungen in der Onkologie allgemein – und damit eingeschlossen in der Kopf-Hals-Onkologie – multidisziplinäre Expertentreffen (Tumorboards) [4]. Die Teilnehmer sind Spezialisten aus verschiedenen Bereichen der Diagnostik und Therapie, die einen Bezug zu der jeweiligen Tumorentität haben.

Die Entscheidungen bzw. Therapieempfehlungen basieren auf dem Wissen der Teilnehmer bezüglich Leitlinien und klinischer Studien sowie ihrer klinischen Erfahrung [8]. Die meisten klinischen Leitlinien (z. B. der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) oder des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ermöglichen in der Regel mehrere Therapieoptionen ohne eindeutige Favorisierung. Dennoch ist das Ziel, im Tumorboard eine für das Individuum optimale Behandlungsempfehlung – nach Möglichkeit im Konsens – auszusprechen [9]. Die offene Diskussion eines Falles soll nach Möglichkeit in einer einstimmigen Entscheidung münden, die protokolliert wird. Dieser Prozess der Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der Patienten-spezifischen Gegebenheiten und vorhandenen Informationen wird als klinische Urteilsbildung bezeichnet [10]. Abb. 1 visualisiert die Verknüpfung von Diagnostik, Therapieentscheidung im Tumorboard und daraus resultierender Therapie sowie die Interaktion mit der unterstützenden Patientenmodellierung.

Methodische Ansätze für klinische Entscheidungsunterstützung

Der allgemeine medizinische Ausbildungsstand kann mit dem Innovationstempo der Wissenschaft kaum mithalten. Für eine umfangreiche individuelle quantitative Analyse von Risiko- und Therapie-beeinflussenden Faktoren werden Multisequenzierungsdaten in sogenannten MTBs besprochen. Aufgrund des schnellen technischen Fortschritts, der stark sinkenden Sequenzierungskosten



Abb. 1 Darstellung der digitalen Verknüpfung von Diagnostik, Therapieentscheidungsprozess und Therapie, sowie Begleitung des Prozesses durch das digitale Patientenmodell.
Quelle: ICCAS Annual Report 2020, S. 19, <https://www.iccas.de/iccas-jahresbericht-2020-veroeffentlicht/>.

ten und der ständig steigenden Anzahl gezielter Therapien ist zu erwarten, dass bald eine umfassende Tumorsequenzierung wie die Sequenzierung des gesamten Exoms und des gesamten Genoms auch in der Standardversorgung angewendet wird. Kliniker werden daher mit immer komplexeren genetischen Informationen und mehreren Testplattformen konfrontiert, aus denen sie auswählen können.

Gemäß einer Umfrage unter niederländischen Krankenhäusern, die international für die gut strukturierte Zentrumsmedizin bekannt sind, hatten aktuellen Zahlen aus 2018 zufolge weniger als 50 % der Krankenhäuser und nur 5 % der

nicht-akademischen Krankenhäuser Zugang zu einem MTB [1]. Dennoch werden die Kapazitäten nicht nur dort, sondern auch hierzulande stetig ausgebaut. Die MTBs spielen damit eine zunehmend größere Rolle in der klinischen Versorgung innerhalb der hochkomplexen onkologischen Therapie. Diese Prozesse werden als ein zentraler Bestandteil in die CDSS eingebunden.

Für CDSS können verschiedene KI-Methoden angewendet werden; die meisten basieren auf neuronalen Netzen oder auf probabilistischen Graphen-Modellen [11, 12]. Diese Methoden sind je nach konkretem Anwendungsfall mehr oder

weniger geeignet und abhängig von den jeweils verfügbaren Datenquellen [2, 13].

Methoden basierend auf neuronalen Netzwerken ermöglichen beispielsweise schnelles Lernen aus großen und strukturierten Datenquellen. Allerdings ist die mangelnde Transparenz des Schlussfolgerungsprozesses (Reasoning) zwischen Eingabevariablen und den ausgegebenen Ergebnissen einschränkend, da die Algorithmen normalerweise eine „Blackbox“ für den Benutzer sind. Außerdem sind insbesondere bei diversifizierter und eingeschränkter Datenmenge Grenzen bei der Aussagefähigkeit der Berechnungen gesetzt [11].

Als bekanntes Beispiel sei an dieser Stelle das Projekt Watson von IBM erwähnt, das trotz großen finanziellen, technischen und personellen Aufwands insgesamt eher ernüchternde Ergebnisse vorzuweisen hat [14].

Der methodische Ansatz probabilistischer graphischer Modelle erlaubt methodisch eine transparente und reproduzierbare Datenanalyse, die für den Menschen nachvollziehbar und korrigierbar ist. Mit zunehmender Komplexität erfordert dieser Ansatz aber mindestens eine halbautomatische Modellierung mit entsprechender informationstechnologischer Unterstützung. Für Art und Umfang der Entscheidungsunterstützung im klinischen Kontext bietet sich die Anwendung sogenannter Bayes'scher Netzwerke (BN) an [15].

Mithilfe der BN ist es möglich, die multidisziplinären Entscheidungsprozesse abzubilden und bei der Informationssammlung, -überprüfung und den daraus abgeleiteten Empfehlungen patientenspezifischer Therapien potentielle Unterstützung zu leisten [7, 16].

Anwendung von Bayes'schen Netzen

Die Modellierung komplexer Entscheidungsprozesse erfordert ein genaues Abwägen bezüglich des Grades der Granularität des Modells. Es muss ein praktikabler Kompromiss zwischen einem sehr einfachen, aber damit wenig aussagekräftigen, und einem sehr detaillierten, aber damit nicht mehr modellier- und berechenbaren Modell erfolgen [17].

Daher werden entsprechende Modelle zunächst mit einer höheren Granularität modelliert und in einem zweiten Schritt auf die relevantesten Variablen eingeschränkt. Dieses Vorgehen ergibt sich auch durch die begrenzte Verfügbarkeit einschlägiger Daten, die für eine vollautomatische, rein datengetriebene Deduktion der Wahrscheinlichkeiten aus den Primärdaten angemessen notwendig wären [18].

Ein kausales BN verbindet Informationseinheiten durch kausale Abhängigkeiten. Jede Variable wird durch eine bedingte Wahrscheinlichkeitstabelle definiert, die auf Basis der zugrunde liegenden Graphenstruktur die Wahrscheinlichkeit verschiedener Konstellationen berechnet (Abb. 2). Durch Eingabe spezifischer Daten kann so die Wahrscheinlichkeit für alle nicht beobachteten Variablen des Netzwerks (z. B. N-Stadium, optimale Therapie etc.) berechnet werden. Verschiedene

Modellanwendungen haben das Potential von BN zur Unterstützung von Therapieentscheidungen gezeigt, sowohl im nicht-onkologischen [19] als auch im onkologischen Bereich. In der Arbeitsgruppe von van der Gaag wurde beispielsweise ein Entscheidungshilfesystem zur Diagnose von Speiseröhrenkrebs auf der Grundlage eines BN konstruiert [20]. Aussem et al. konstruierten ein BN-Modell für die Diagnostik des Nasopharynxkarzinoms und konnten eine korrekte Berechnung der Klassifizierung aus Primärdaten von 66 % erreichen [21]. Eine weitere Gruppe erstellte ein Modell, um den Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom vorherzusagen [22].

Entscheidungsunterstützende Systeme auf Basis Bayes'scher Netzwerke: der Modellierungsprozess

Zur Modellierung klinischer Entscheidungsmodelle auf der Basis von BN

wurde die open access Software GeNIe in der Version 2.0 verwendet. Im Allgemeinen ermöglicht GeNIe neben der graphischen und probabilistischen Modellierung auch eine qualitative und quantitative Validierung sowie eine Modellanalyse. Grundsätzlich ist das Programm nicht speziell für umfangreiche medizinische Modelle entwickelt. Die Verwendung im medizinischen Kontext erfordert daher einige Grundlagen im Verständnis von graphischer Modellierung, Probabilistik und der Anwendung von BN. Durch dieses notwendige Verständnis ist die Umsetzung des Modellierungsprozesses für Mediziner sehr kompliziert und macht eine längere Einarbeitung sowie technologische Unterstützung erforderlich. Entsprechend wurden im Rahmen des DPM-Projektes unter Verwendung von GeNIe als Basis verschiedene Web-Tools entwickelt und in den Prozess integriert. Diese Werkzeuge unterstützen die Modellierung und die Modellvalidierung.

Für die Entwicklung eines entscheidungsunterstützenden Systems auf Basis

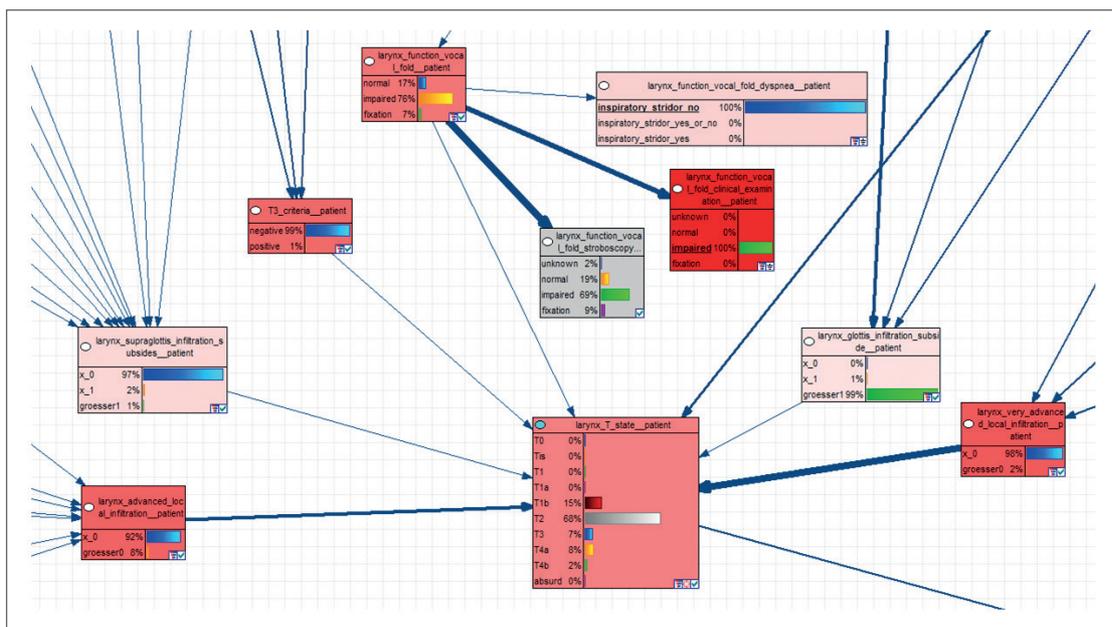


Abb. 2 Screenshot eines Teils des Larynxkarzinom-Modells in der Software GeNIe 2.0 mit entsprechenden Einflussparametern auf das T-Stadium sowie dessen probabilistische Berechnung aus Primärinformationen. Quelle: Autoren.

von BN sind insbesondere im Prozess der Modellierung und Validierung technische Werkzeuge zur Unterstützung der Kliniker notwendig. Für den Modellierungsprozess von klinischen BN existieren bisher nur wenige Regeln, die dem Modellierer mehr Flexibilität bieten, das gewünschte CDSS zu implementieren [18]. Andererseits können Modelle ohne Unterstützung des Modellierungsprozesses schnell inkonsistent, übermäßig komplex oder für andere potentielle Benutzer nicht interpretierbar werden. Daher sind Modelle im Vergleich zur Komplexität einer Entscheidung relativ klein und werden häufig nur von den Modellierern selbst oder beteiligten Experten verwendet. Diese Einschränkungen reduzieren sowohl die Flexibilität als auch die individuelle Voreingenommenheit anderer Kliniker, die nicht in den Modellierungsprozess eingebunden sind. Durch geeignete Unterstützungswerkzeuge des Modellierungsprozesses sollen perspektivisch eine multidisziplinäre Modellierung ermöglicht und das Modellverständnis maximiert werden, um so die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern.

Initial wurde durch Entwicklung einer Modell-Metastruktur für medizinische Entscheidungsmodelle eine gewisse Standardisierung erreicht, um konsistente und erweiterbare Modelle zu gewährleisten. Das Problem des Erstellens der umfangreichen Wahrscheinlichkeitstabellen mit teilweise über 100.000 Parametern konnte durch Weiterentwicklung der bestehenden papierbasierten Modellierungsmethode [20] und Implementierung in ein dynamisches Webbrowser-basiertes Tool gelöst werden – vor allem im Hinblick auf eine erhebliche Zeitersparnis. Weiterhin wurden Workflows zur

Modellierung und Modellvalidierung entwickelt und geprüft. Schließlich wurde durch eine graphische Benutzeroberfläche eine benutzerorientierte Visualisierung entwickelt und ein Teilmodell im klinischen Anwendungsfall getestet.

Zur Integration der bedingten Wahrscheinlichkeitstabellen (engl. conditional probability tables, CPT) konnte auf Vorarbeiten einer papierbasierten Methode zurückgegriffen werden, welche die Erstellung der CPTs anhand eines Fragebogens in natürlicher Sprache speziell im klinischen Kontext beschreibt [20]. Dieser Fragebogen ermöglicht den klinischen Experten eine unabhängige und intuitive Integration der Wahrscheinlichkeitswerte. Weiterhin erlaubt dieser Ansatz den medizinischen Experten, ein Modell ohne unmittelbare Unterstützung von Wissensingenieuren zu erstellen. Auf Basis dieses Ansatzes wurde in unserer Arbeitsgruppe ein dynamisches Web-Tool implementiert. Zur Identifizierung der Einflussparameter werden in den ver-

schiedenen Kombinationen durch Verschieben einer Leiste die Wahrscheinlichkeiten in Form von Prozentwerten hinterlegt (Abb. 3). Durch Integration einer Vorabfrage von dominanten Einflussparametern konnte der zeitliche Modellierungsaufwand drastisch reduziert werden [23]. In der Validierungsanalyse eines Teilmodells zur Ermittlung des TNM-Stadiums konnten die über 70.000 beurteilten Wahrscheinlichkeitsparameter innerhalb von sechs Zeitstunden erfasst werden. Über entsprechende Schnittstellen ermöglicht das CPT-Tool das Herunter- und Hochladen der neuen Informationen in die Software GeNIe. Dieser wichtige Schritt ist essentieller Bestandteil des Modellierungsvorgangs und erlaubt ein funktionierendes CDSS [24].

Für die Modellvalidierung haben wir einen Validierungs- und Optimierungs-Workflow etabliert [16]. Dieser beschreibt einen Prozess zum Validieren und Ändern eines Modells in standardisierter Reihenfolge, um die Möglichkeit einer

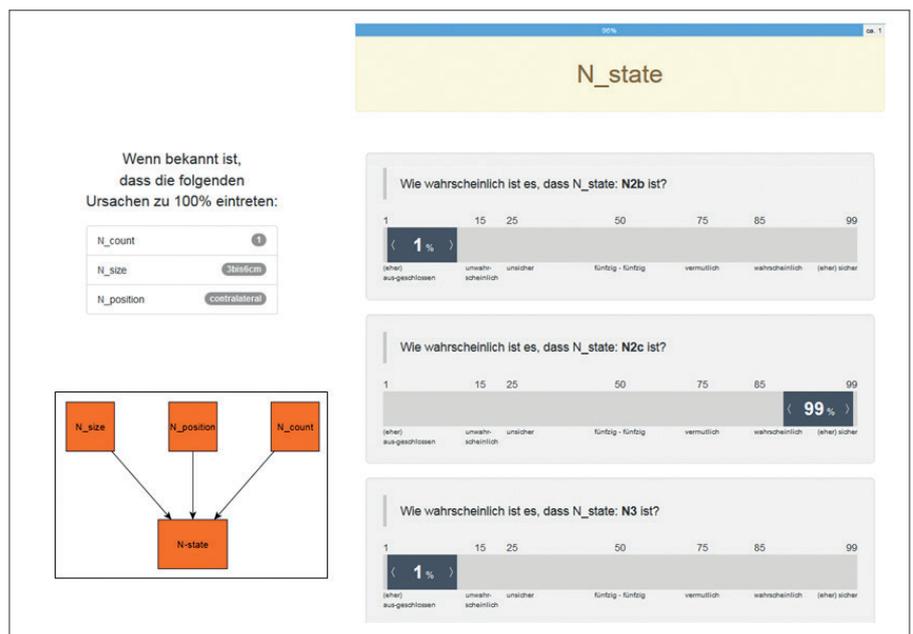


Abb. 3 Screenshot des webbasierten Tools zur Bestimmung der bedingten Wahrscheinlichkeiten der ausgewählten Informationseinheit (in diesem Fall N-Stadium). Die Wahrscheinlichkeitstabellen werden aus den eingestellten Werten (durch Verschieben der grauen Kästchen mit dem Prozentwert auf dem Balken) für die gleichzeitige Berechnung in GeNIe 2.0 im Hintergrund berechnet. Quelle: Autoren.

fehlerhaften daten- oder benutzerspezifischen Modellanpassung zu verringern. Im Workflow werden insbesondere drei iterative Schritte berücksichtigt:

- die quantitative Validierung,
- die qualitative Validierung und
- die Modellmodifikation.

Gegenwärtig sind diese Schritte der Modellvalidierung nur in Zusammenarbeit mit einem Wissensingenieur möglich, da die Optimierung des Modells in der Software GeNIe realisiert werden muss [16]. In Zukunft soll ein halbautomatischer Ansatz auf Grundlage standardisierter Fragebögen ähnlich wie bei der Primärmodellierung Anwendung finden.

Das digitale Patientenmodell „Larynxkarzinom“

Als Anwendungsbeispiel für die Konstruktion eines DPM auf der Basis von BN wurde das Larynxkarzinom als gut charakterisierter und häufiger KHT ausgewählt. Ein Larynxkarzinom wird jährlich weltweit bei über 180.000 und hierzulande bei ca. 3.600 Patienten diagnostiziert. Das Fünf-Jahres-Überleben liegt in Deutschland über alle Tumorstadien hinweg bei knapp über 60 % [25, 26]. Das Staging wird primär durch die TNM-Klassifikation beschrieben, bei der die Größe des Primärtumors (T), der Befall lokoregionärer Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M) beschrieben werden; Parameter, die mit der Prognose korrelieren [27]. Für die betroffenen Patienten hat das (Langzeit-) Überleben Priorität, aber Aspekte der Lebensqualität einschließlich funktioneller, sozialer und psychologischer Aspekte gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Wie eingangs erwähnt, werden die Therapieoptionen im KH-TB von Experten aller relevanten Disziplinen diskutiert.

Zu den entscheidenden Informationen gehören neben dem Tumorstadium nach TNM auch der Allgemeinzustand eines Patienten, Komorbiditäten, bestimmte molekularpathologische Faktoren, potentielle Risiken und Komplikationen von Therapien sowie Aspekte der Funktionalität und Lebensqualität. Schlussendlich werden die Therapieempfehlungen aus dem KH-TB mit dem Patienten besprochen.

Die Modellierung des Larynxkarzinom-Modells in der Arbeitsgruppe nahm ca. drei Jahre in Anspruch. Neben der klinischen Erfahrung wurden verschiedene Quellen in den Modellierungsprozess einbezogen, darunter medizinische Fachliteratur und einschlägige klinische Leitlinien sowie eine Analyse der Entscheidungen des lokalen KH-TB. In der Arbeitsgruppe wurde kontinuierlich am Modell gearbeitet, dieses erweitert und neue Teilnetzwerke erstellt und überprüft. Binnen drei Jahren wuchs die Graphik im ersten Jahr auf knapp 600, im zweiten auf ca. 800 und schließlich auf über 1.000 Variablen.

Das DPM „Larynxkarzinom“ besteht nun aus 1.020 Variablen mit 1.362 Abhängigkeiten und über 1,38 Millionen Wahrscheinlichkeits-Kombinationen; es ist damit das umfangreichste lesbare klinische Entscheidungsmodell auf der Basis von BN. Trotz des Umfangs bleibt das Modell berechenbar.

Abb. 4 zeigt das graphische Modell mit hervorgehobenen Gruppen von Variablen, die die primäre Tumorspezifikation, TNM-Staging, Komorbiditäten, molekularpathologische Faktoren, Therapieoptionen sowie mögliche Komplikationen und Aspekte der Lebensqualität charakterisieren. Der Umfang des Modells ist an den Prozess der Entscheidungen im KH-TB

angelehnt. Details zu bestimmten Behandlungsverfahren (z. B. genaue Bestrahlungsplanung, spezielle chirurgische Techniken etc.) wurden im aktuellen Stadium der Modellierung nicht berücksichtigt. Diesbezügliche spezifische Prozesse sowie diagnostische und therapeutische Aspekte sollen in späteren Modellen abgebildet werden – mit der Option einer Anbindung an bereits bestehende Modelle.

Als Teil des DPM „Larynxkarzinom“ wurde zuerst das TNM-Staging-Subnetzwerk modelliert und in der Folge validiert. Dieses Teilmodell besteht aus 303 Variablen mit 334 Abhängigkeiten und knapp 80.000 zu bewertenden Wahrscheinlichkeits-Kombinationen [16]. Das TNM-Submodell erwies sich als ideal für die kontrollierte probabilistische Modellierung und Validierung, da die meisten Parameter in der TNM-Klassifikation [27] klar definiert sind, ausreichend Umfang und Komplexität bieten und zusätzlich einen großen Einfluss auf die Therapieentscheidungen haben.

Für die Modellvalidierung wurde ein Validierungs- und Änderungsworkflow etabliert [16]. Die initiale Modellgenauigkeit der korrekten Berechnung des TNM-Stadiums aus Primärdaten von 66 Larynxkarzinompatienten betrug 76 % im Vergleich zur klinischen Dokumentation des TNM-Stadiums im KH-TB. Durch detaillierte Analyse der Abweichungen konnten vier Probleme für falsche Vorhersagen identifiziert werden:

- falsche Befunde,
- unvollständige Befunde (d. h. fehlende Informationen über unauffällige Befunde wie nicht infiltrierte Strukturen),
- ungenaue Befunde (d. h. fehlende Trennschärfe in den Daten) und

- ein fehlerhaftes Modell (d. h. Fehler in der Modellstruktur oder den CPTs wie fehlende Variablen oder falsche Parameter).

Die detektierten Probleme im Modellierungsprozess wurden schrittweise mit jeweiliger Kontrolle behoben und auf Plausibilität geprüft, um eine Verzerrung durch die Modifizierungen zu reduzieren. Die Genauigkeit konnte so schrittweise von 76 % nach Korrektur aller o. g. Problemfelder bis auf 100 % erhöht werden. Damit zeigte sich auch, dass der größte Anteil für die Optimierung der Genauigkeit durch Anpassung bzw. Korrektur der Datenqualität erreicht werden konnte und nur ein Anteil von 3 % auf Unzulänglichkeiten des Modells zurückzuführen war [16].

Diese Ergebnisse unterstützen die Ansicht, durch die Integration entsprechender CDSS für eine Kontrolle der

Datenqualität und damit Transparenz sorgen zu können. Durch die erfolgreiche Validierung des Submodells kann nun die Umsetzung in weiteren Teilen des Modells erfolgen. Allerdings ist in diesem Prozess aufgrund der höheren Unsicherheit eine geringere Genauigkeit zu erwarten.

Durch die vielschichtigen Einflussmöglichkeiten diverser Parameter nicht nur auf ein Krankheitsbild – wie in unserem Fall das Larynxkarzinom – ist für die Weiterentwicklung der digitalen Patientenmodelle neben einer standardisierten Grundstruktur auch die ineinandergreifende Verknüpfung verschiedener Modelle von Bedeutung. Diesem soll durch ein modulares System der verschiedenen krankheitsspezifischen Modelle in einem sogenannten Multi-Entitäten-BN erfolgen [15], in dem eine geordnete Beziehung der einzelnen Ebenen durch Ver-

knüpfungen zwischen den Ebenen realisiert wird. Weiterhin können Ursache-Wirkungs-Beziehungen auch als Zeitachse betrachtet werden. Die Umsetzung dieses Konzepts ist gegenwärtig in Arbeit und bedarf noch weiterer Schritte der Optimierung sowie späterer Validierung.

Fazit und Ausblick

Verschiedene Anwendungen von KI sind bereits in der Medizin in Gebrauch. Dies betrifft vor allem die Diagnostikbereiche mit Auswertung komplexer Daten durch entsprechende Algorithmen. Das wachsende Wissen führt auch im Therapieentscheidungs-Prozess zu steigenden Herausforderungen, sodass mit dem Konzept der DPM auch diese wichtige klinische Arbeit zur Verbesserung von

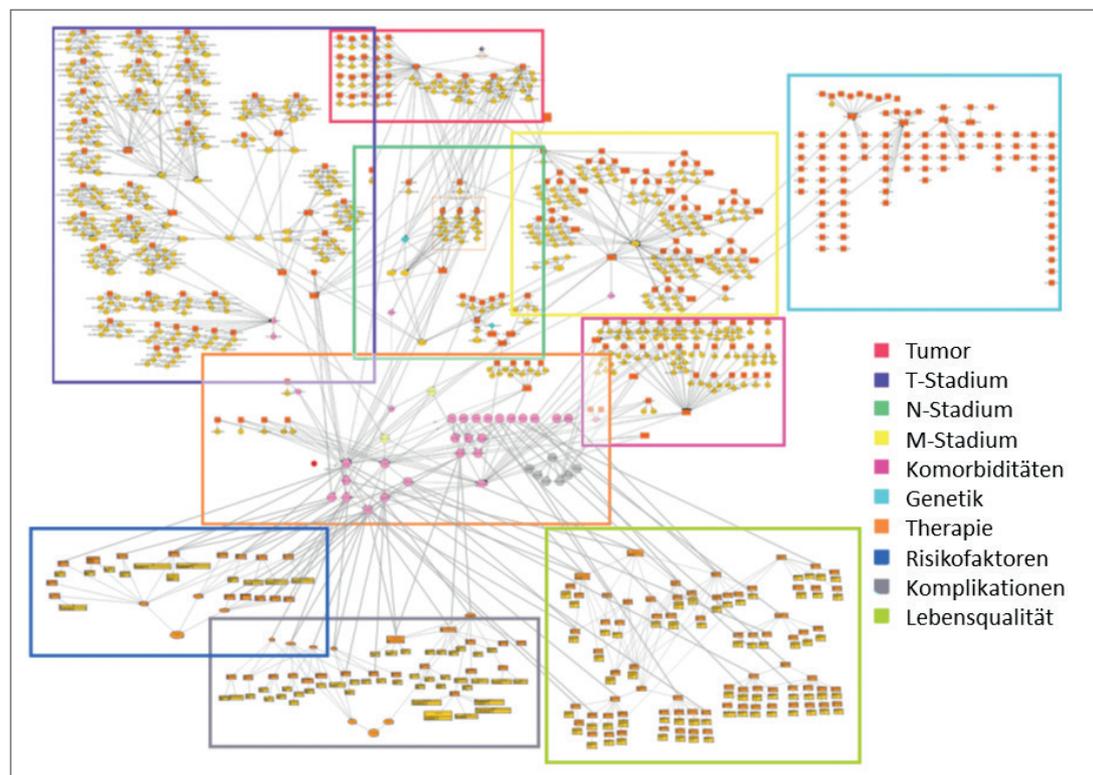


Abb. 4 Übersicht über das gesamte Modell Larynxkarzinom mit Markierung der Submodelle. Quelle: Autoren.

Transparenz und Nachvollziehbarkeit einer Unterstützung bedarf. Beispielhaft konnten wir zeigen, dass das DPM „Larynxkarzinom“ die relevanten Informationen eines multidisziplinären Expertenteams für die Evaluation der Therapieoptionen integriert und damit die erfolgreiche Modellierung eines komplexen klinischen Anwendungsbeispiels bestätigt. Zentraler Punkt des Modells ist die Unterstützung der Therapieentscheidung, wenngleich auch weitere Aspekte, z. B. die Lebensqualität, integriert wurden. Teile des Modells wurden er-

folgreich validiert. Nach vollständiger Entwicklung und Validierung soll der Ansatz auf andere Krankheiten ausgedehnt werden. Die entwickelten Methoden und Werkzeuge ermöglichen einen optimierten Modellierungsprozess. Idealerweise wird künftig durch eine All-in-One-Präsentation der Webplattform für den Kliniker eine geführte Modellierung und Validierung in Zusammenarbeit mit anderen Experten möglich sein – auch über Landesgrenzen hinweg.

Summary

Advances in diagnostics and individualized therapies contribute to an increasing complexity in the treatment of oncological diseases that require new, comprehensive decision-making support. In addition to molecular tumor boards, which evaluate molecular pathological signatures for various tumor entities, supporting processes with artificial intelligence are also finding their way into research and practice. This also includes digital patient models that optimize the collection, structuring and evaluation of information and thus support decision-making processes in tumor boards. For example, a clinical decision support system based on Bayesian networks was developed and partially validated for laryngeal cancer. In the future, artificial intelligence will support clinical decision-making i. a. in the form of digital patient models.

Keywords: Artificial intelligence, digital patient models, laryngeal cancer, therapy decision support, tumor board

Literatur

1. Van der Velden DL et al. *Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. Ann Oncol* 2017; 28: 3070-75.
2. Kohn LT et al. *To err is human: building a safer health system, volume 6, National Academies Press, 2000.*
3. Berner ES. *Clinical Decision Support Systems: State of the Art. Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.*
4. Patkar V et al. *Cancer multidisciplinary team meetings: Evidence, challenges, and the role of clinical decision support technology. Int J Breast Cancer* 2011; 2011: 831605.
5. Mintz Y, Brodie R. *Introduction to artificial intelligence in medicine. Minim Invasive Ther Allied Technol* 2019; 28: 73-81.
6. Heuer RJ Jr. *Psychology of Intelligence Analysis. Center for the study of intelligence, Central Intelligence Agency* 1999: 51-63.
7. Stoehr M et al. *A model of the decision-making process: therapy of laryngeal cancer. Int J CARS* 2014; 9: 217-8.
8. Sackett DL et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ* 1996; 312: 71-2.
9. Dietz A. *Computerized clinical decision support for the tumour board. Proceedings Int J CARS* 2017; 12.
10. Smith AK, White DB, Arnold RM. *Uncertainty: the other side of prognosis. NEJM* 2013; 368: 2448.
11. Spooner SA. *Mathematical foundations of decision support systems. In: Clinical Decision Support Systems. Springer, 2016: 19-43.*
12. Koller D, Friedman N. *Probabilistic graphical models: principles and techniques. MIT press* 2009.
13. Ozaydin B et al. *Data mining and clinical decision support systems. In: Clinical Decision Support Systems, Springer, 2016: 45-68.*
14. Müller MU. *Dr. Watson versagt - Künstliche Intelligenz: IBM will mit Großrechnern Krebs und seltene Krankheiten heilen. In: Der Spiegel* 2018; 32.
15. Pearl J. *Probabilistic reasoning in intelligent systems, 1998.*
16. Cypko MA et al. *Validation workflow for a clinical Bayesian network model in multidisciplinary decision making in head and neck oncology treatment. Int J CARS* 2017; 12: 1959-70.
17. Henrion M. *Some practical issues in constructing belief networks. In Proceedings of the Annual Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI-87). Elsevier Science, 1987.*
18. Oniško A. *Probabilistic causal models in medicine: Application to diagnosis of liver disorders. PhD thesis, Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Polish Academy of Science, Warsaw, Poland, 2003.*
19. Leibovicivi L et al. *The TREAT project: decision support and prediction using causal probabilistic networks. Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 93-102.
20. Van der Gaag JC et al. *Probabilities for a probabilistic network: a case study in oesophageal cancer. Artif Intell Med.* 2002; 25: 123-48.
21. Aussem A et al. *Analysis of nasopharyngeal carcinoma risk factors with Bayesian networks. Artif Intell Med.* 2012; 54: 53-62.
22. Wang SJ et al. *An oral cavity carcinoma nomogram to predict benefit of adjuvant radiotherapy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 554-9.
23. Cypko MA et al. *Web-tool to Support Medical Experts in Probabilistic Modelling Using Large Bayesian Networks With an Example of Rhinosinusitis. Stud Health Technol Inform* 2015; 216: 259-63.
24. Cypko MA et al. *Visual verification of cancer staging for therapy decision support. Computer Graphics Forum* 2017; 36: 109-20.
25. Sung H et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin* 2021 Feb 4, Online-Publikation.
26. Robert Koch Institut. *Kehlkopf. In: Krebs in Deutsch-*

land für 2015/2016. *Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 12. Ausgabe vom 17.08.2020: 57-60.*

27. Wittekind C (Hrsg.): *TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2017.*



Dr. med. Matthäus Stöhr
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10-14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-2 17 00
Matthaeus.Stoehr@medizin.uni-leipzig.de



Alexander Oeser
Innovation Center Computer Assisted Surgery
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Simmelweisstr. 14
04103 Leipzig
Tel.: 0341-97-12034
alexander.oeser@medizin.uni-leipzig.de



Jan Gaebel
Innovation Center Computer Assisted Surgery
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig
Simmelweisstr. 14
04103 Leipzig
Tel.: 0341-97-12025
jan.gaebel@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Andreas Dietz
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10-14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-2 17 00
Andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de

Molekulares Tumorboard – auch für Kopf-Hals-Tumoren relevant?

Florian Lordick, Ulrich Hacker

Molekulare Diagnostik verspricht effektivere Therapien für Patienten mit Krebs, basierend auf genetischer, epigenetischer und proteomischer Charakterisierung individueller Tumoren. Um molekular-basierte Therapiekonzepte zu entwickeln, wurden an Krebszentren molekulare Tumorboards (MTBs) eingeführt, um auf Basis wissenschaftlich valider Analysen individuelle Therapieempfehlungen zu erarbeiten. MTBs stellen ein sich rasant entwickelndes Konzept in der Krebsmedizin dar, doch vielfache konzeptionelle und strukturelle Herausforderungen sind zu lösen, um molekulare Diagnostik sinnvoll in die klinische Praxis zu implementieren. Eine besonders große Herausforderung ist die inter- und intratumorale Heterogenität von Krebs. Inzwischen ist bekannt, dass sich Tumoren der gleichen Lokalisation und mit vergleichbarem histologischen Erscheinungsbild signifikant in ihren molekularen Charakteristika unterscheiden können. Kopf-Hals-Tumoren sind ein gutes Beispiel für dieses Paradigma, betrachtet man die bedeutenden molekularen Unterschiede zwischen unterschiedlichen Plattenepithelkarzinomen (z. B. HPV-positiv versus -negativ), die enorme Heterogenität der Speicheldrüsenkarzinome und der Krebserkrankungen unklaren Primärursprungs, um die drei häufigsten Entitäten in der Kopf-Hals-Region zu benennen. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den Stand der molekularen Charakterisierung und des molekularen Tumorboards bei Tumoren der Kopf-Hals-Region. Es wird ersichtlich, dass eine wachsende Zahl teils sehr effektiver, molekular zielgerichteter Therapien für Krebserkrankungen dieser Region existieren; in selektionierten Fällen ist die Vorstellung in einem akademischen Krebszentrum für die molekulare Diagnostik und die nachfolgende Besprechung in einem qualifizierten molekularen Tumorboard indiziert.

Schlüsselwörter: molekular, genetisch, Kopf-Hals-Tumoren, Plattenepithelkarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Krebs mit unbekanntem Primärtumor

Kasuistik

Der Fall eines 34-jährigen Patienten mit einem metastasierten sekretorischen Karzinom der Glandula submandibularis wurde am 21.1.2021 im molekularen Tumorboard des Universitären Krebszentrums Leipzig/Mitteldeutsches Krebszentrum besprochen. Die Erstdiagnose war vor 5 Jahren extern gestellt worden, damals unter der Annahme eines Azinus-

zellkarzinoms. 2016 erfolgte eine Tumoresektion mit Level I-V Neck Dissection links (pT3 pN1 (1/46), G1, L0, V0, Pn0, R0). Es schloss sich keine Nachbestrahlung an. Nach Diagnose lokaler Rezidive 2017 und 2019 erfolgten erneute Tumoresektionen, bei R1-Status in 2019 mit nachfolgender Radiotherapie zervikal links (60 Gy, konventionell fraktioniert mit Boost bis 66 Gy). Anfang 2021 zeigte die Bildgebungs-gestützte Nachsorge ein

multilokuläres Lymphknotenrezidiv links submandibulär und supraklavikulär beidseits, teils *in-field* gelegen, und anatomisch nicht R0-resektabel.

Die pathologische und referenzpathologische Untersuchung der Gewebeproben führte zur Diagnose eines *high-grade* transformierten sekretorischen (sog. Mamma-analogen) Speicheldrüsenkarzinoms. Die daraufhin eingeleitete molekulare Diagnostik einschließlich FISH-Ana-

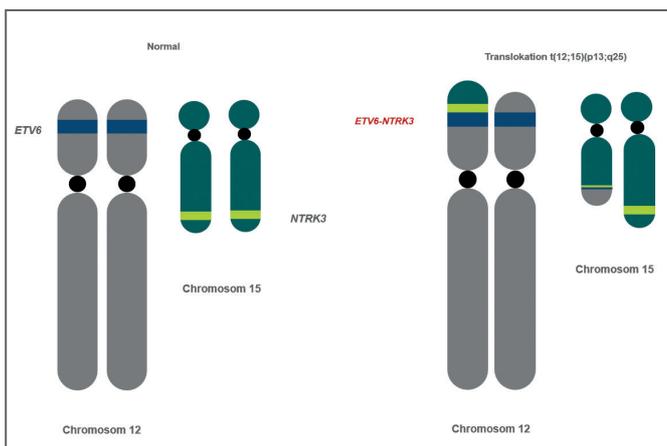


Abb. 1 Das Ereignis einer Genfusion zwischen dem ETV6-Gen auf Chromosom 12 und dem NTRK3-Gen auf dem Chromosom 15 führt zur Translokation $t(12;15)(p13;q25)$. Mod. nach [1].

lyse und RNA-basierter Fusionsanalyse erbrachte den Befund einer *ETV6-NTRK3*-Genfusion, welche funktionell zur onkogenen Aktivierung der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK) 3 führt (Abb. 1, 2) [1, 2]. Wie neueste Studien zeigen, bedingt dieses molekulare Ereignis eine hohe Suszeptibilität der NTRK-Fusions-tragenden Tumoren auf eine TRK-Blockade durch einen der mittlerweile in der Europäischen Union Tumorentitäts-übergreifend zugelassenen und verfügbaren

gute Chancen auf ein Tumoransprechen bietet (komplette und partielle Response rate nahe 60 %). Dies eröffnet Chancen auf eine längerfristige Tumor- und Symptomkontrolle oder ggf. sogar sekundäre Lokalbehandlungsmaßnahmen.

Das Fallbeispiel unterstreicht, wie wichtig und sinnvoll eine Zentrumsberatung bei seltenen Erkrankungen und diffizilen Entscheidungssituationen ist.

NTRK-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib [3, 4].

Somit kann dem Patienten mit einem konventionell nicht mehr sinnvoll behandelbaren rezidierten Tumor ein molekular und durch klinische Studien der Phase I und II begründetes Behandlungsange-

Eine zentrale Sichtung der Befunde kann zur diagnostischen Neueinschätzung und damit – in Zeiten der molekular stratifizierten Therapie – zu neuen und effektiveren Therapieoptionen beitragen. Das Beispiel illustriert auch, welchen Beitrag molekulare Diagnostik und MTB-Vorstellungen heute leisten können. Dies soll im Folgenden, nach Erörterung der Systematik, für die wesentlichen Tumorentitäten in der Kopf-Hals-Region weiter ausgeführt werden.

Gewichtung molekularer Alterationen nach ESCAT

Um die Implementierung von Präzisionsmedizin im klinischen Management von Krebspatienten zu erleichtern, bedarf es der Standardisierung und Harmonisierung der Berichte und Interpretationen genomischer Daten. Dafür initiierte die *European Society for Medical Oncology (ESMO) Translational Research and Precision Medicine Working Group (TR and PM WG)* ein kollaboratives Projekt, um einen evidenzbasierten Vorschlag für die Klassifikation molekularer Alterationen und ihres Stellenwertes als therapeutische Zielstrukturen zu erarbeiten. Eine Gruppe von Experten unterschiedlicher Institutionen begutachtete die wissenschaftliche Literatur, erarbeitete einen Konsensus basierend auf vorformulierten Evidenzkriterien und präsentierte ein Klassifikationssystem. Dieses wurde unabhängig begutachtet, angepasst und schließlich durch die *ESMO TR and PM WG* publiziert [5].

Die erste Version der *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)* definiert sechs klinische Evidenzlevel (I–V und X) und für molekulare Targets, entsprechend ihrer potentiell-

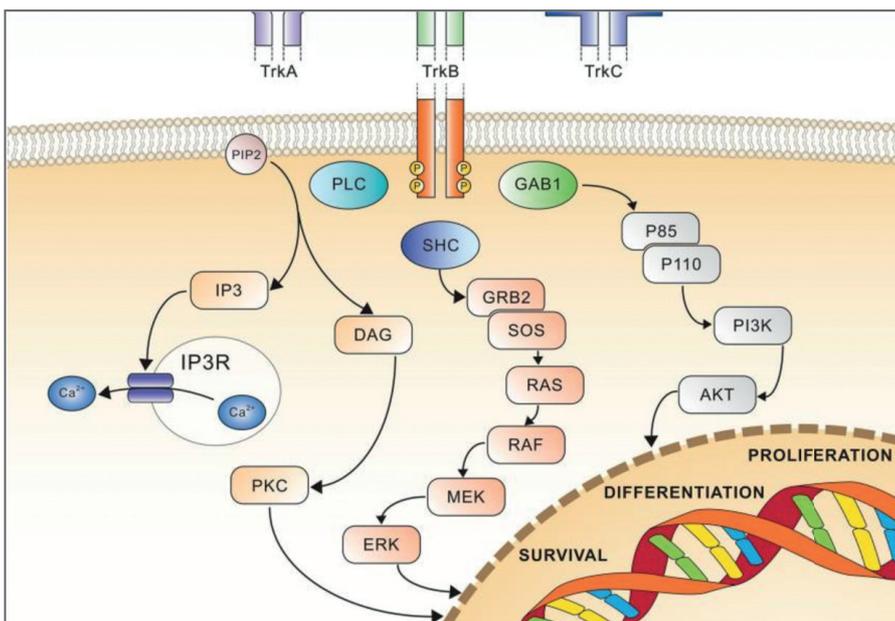


Abb. 2 NTRK-Fusionen führen zur onkogenen Aktivierung der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK). Mod. nach [2].

len Bedeutung für Therapieempfehlungen:

- Level I: Zielstrukturen sind reif für die Implementierung in die Routinediagnostik und therapeutische Entscheidungsfindung,
- Level II: investigatorische Targets, sehr wahrscheinlicher Benefit durch zielgerichtete Therapie, aber Bedarf an zusätzlichen Daten,
- Level III: klinischer Benefit, gezeigt bei anderen Tumorarten oder vergleichbaren molekularen Alterationen,
- Level IV: präklinische Evidenz,
- Level V: Evidenz für kombinierte Ansätze und
- Level X: keine Evidenz für therapeutische Adressierbarkeit.

Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region

Die ESCAT Autoren konnten mittlerweile eine Gewichtung der Evidenz von therapeutisch adressierbaren molekularen Alterationen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (HNSCC) skizzieren, die die molekular stratifizierte Therapiekonzeptionierung unterstützt. Gregoire Marret vom *Hôpital Européen Georges Pompidou* in Paris und Co-Autoren publizierten dies kürzlich im *Journal of Clinical Oncology Precision Medicine* [6].

Um die Effizienz von Medikamenten auszuwerten, die spezifische molekulare Alterationen adressieren, durchsuchten sie die Datenbanken von ClinicalTrials.gov und PubMed sowie Abstracts der großen wissenschaftlichen Kongresse wie ASCO, ESMO und AACR nach Ergebnissen klinischer Studien bei HNSCC; wenn dafür keine klinischen Studien auffindbar waren, suchten sie auch nach präklinischen und *In-silico*-Daten.

Eine Einteilung der gefundenen Studien- und Forschungsergebnisse in unterschiedliche Stufen (I–V und X) nach ESCAT wurde je nach der wissenschaftlichen Stärke der entsprechenden Daten vorgenommen. Die Autoren identifizierten therapeutisch adressierbare Alterationen in 33 Genen. Sie klassifizierten die gefundenen Alterationen in aktivierende Mutationen, onkogene Fusionen und/oder Amplifikationen von Onkogenen oder inaktivierende Mutationen von Tumorsuppressor-Genen in unterschiedlichen Signalwegen.

Die vielversprechendsten therapeutisch adressierbaren Alterationen bei HNSCC sind demnach *HRAS*-aktivierende Mutationen, Mikrosatelliteninstabilität (MSI), hohe Tumormutationslast (TMB), *NTRK*-Fusionen, *CDKN2A*-inaktivierende Alterationen und *EGFR*-Amplifikationen. Insgesamt wurden nur wenige molekulare Alterationen in Level I (*HRAS* – IB; MSI – IC; *NTRK* – IC) und Level II (*CDKN2A* – IIA; *EGFR* – IIA) nach ESCAT eingeordnet.

HRAS wurde im MPAK-Signalweg mit einer Mutationsfrequenz von 6,3 %

als das häufigste alterierte Gen unter den drei *RAS*-Familienmitgliedern identifiziert. *HRAS*-aktivierende Mutationen wurden infolge der Wirksamkeit von Tipifarnib bei Patienten mit HNSCC in Stufe IB gereiht. Die *Mikrosatelliteninstabilität (MSI) als Zeichen einer defizienten Mismatch Repair (dMMR) hat eine Inzidenz von 1,2 % bei HNSCC*. Eine hohe TMB ≥ 10 Mutationen per Megabase kommt bei bereits 20 % der Patienten mit HNSCC vor. MSI-high-Tumoren weisen eine sehr große Zahl von Mutationsassoziierten Neoantigenen mit entsprechender Suszeptibilität für eine PD(*programmed cell death protein*)-1-Blockade auf. Onkogene *NTRK*-Fusionen zeigen insgesamt bei Patienten mit HNSCC eine sehr niedrige Inzidenz von 0,2 %, sind aber, wie im beschriebenen Fall, in der Subgruppe der Mammaanalogen sekretorischen Speicheldrüsenkarzinome angereichert und damit in hoher Frequenz (bis > 90 %) zu finden. Sowohl TMB als auch *NTRK*-Fusionen wurden aufgrund der Zulassung von PD-1-Inhibitoren und der *NTRK*-gerichteten Inhibitoren in Level IC eingeordnet.

Tab. 1 Molekulare Alterationen bei unterschiedlichen Speicheldrüsentumoren und ihre potentiellen therapeutischen Implikationen. Quelle: Autoren.

Entität	Molekulare Alteration	Therapieoptionen
Sekretorische Tumoren Mamma-analoges sekretorisches Karzinom	<i>NTRK</i> -Fusion	<i>NTRK</i> -Inhibitoren Larotrectinib oder Entrectinib [3, 4]
Nicht-sekretorische Tumoren Mucoepidermoide Tumoren Duktale Speicheldrüsenkarzinome (DSK), Adenokarzinome „not otherwise specified“ (NOS)	<i>HER2</i> -Amplifikation (bis zu 40 % bei mucoepidermoiden Tumoren, selten bei adenoid-zystischen Karzinomen [7, 8])	<i>HER2</i> -Rezeptorblocker analog Mammakarzinom Trastuzumab + Taxan oder Trastuzumab-Emtansin [9, 10, 11]
	Androgen-Rezeptoren, bis zu 90 % der DSK und seltener bei NOS [12]	Androgenblockade analog Prostatakarzinom [13, 14]
Andere	<i>HRAS</i> -Mutation	Farnesyltransferase-Inhibitor Tipifarnib [15]

Bezüglich der Zellzyklus-Regulation wurden *CDKN2A*-inaktivierende Alterationen bei 53,8 % der Patienten mit HNSCC gefunden. *CDKN2A*-inaktivierende Alterationen und *EGFR*-Amplifikation wurden in Level IIA eingeordnet – wegen der Aktivität von Palbociclib (CDK4/6-Inhibitor) und Afatinib (TKI) in molekularen Subgruppen in retrospektiven Analysen der entsprechenden klinischen Studien.

In den Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalwegen findet sich mit 10,7 % am häufigsten *EGFR* beim HNSCC amplifiziert. Afatinib zeigte Aktivität bei der Behandlung dieser Patienten. Die Untersuchung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs zeigte molekulare Alterationen in unterschiedlichen Genen, einschließlich des *PIK3CA*-Gens (34,5% Inzidenz), welches wegen der klinischen Aktivität von PIK3CA-Inhibitoren in anderen Tumorentitäten als Level IIIA eingeordnet wurde. Hingegen wurden molekulare Alterationen in *IGF1R*- (1,0 %) und *TP53*-Genen (72 %; DNA-Reparatur) lediglich in Level IVA und Stufe V gelistet.

In der Zusammenschau konnten die Untersucher sechs klinisch relevante therapeutisch adressierbare molekulare Signalwege bei Patienten mit HNSCC benennen, die mit entsprechend zielgerichteten Therapien wirksam behandelt werden können. Es wird empfohlen, diese Klassifikation in genetischen Sequenzierungsberichten und molekularen Tumorboard-Empfehlungen zu nutzen. Einerseits soll damit Klarheit geschaffen werden; andererseits soll vor Überinterpretation anderer, nicht klassifizierbarer Alterationen geschützt werden, die zu ineffizienten therapeutischen Folgerungen führen könnten.

Speicheldrüsentumoren

Speicheldrüsentumoren sind eine seltene Gruppe von Krebserkrankungen mit insgesamt mehr als 20 histologischen Untergruppen. Während sie ursprünglich als eine Tumorgruppe behandelt wurden, rechtfertigen mittlerweile die zahlreichen prognostischen, histopathologischen und molekularen Unterschiede eine sehr differenzierte Betrachtung. Die Veröffentlichung von S3-Leitlinien für die Diagnostik und Behandlung von Speicheldrüsentumoren steht für 2021 in Aussicht (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/007-102OL.html>).

Eine ESCAT-Klassifikation molekularer Alterationen der Speicheldrüsentumoren existiert bisher nicht; dennoch soll Tab. 1 wesentliche Alterationen und ihre potentiellen therapeutischen Konsequenzen aufzeigen.

Anzeige

Anzeige

Schwerpunkt

Tumoren der Kopf-Hals-Region mit unbekanntem Primärtumor

Krebs der Kopf-Hals-Region mit unbekanntem Primärtumor (auch CUP-Syndrom genannt) stellt eine besondere Herausforderung dar. Die plattenepithelialen CUP haben eine schlechtere Gesamtprognose als klassische HNSCC [16]. Nicht-plattenepitheliale CUP können auf eine Vielzahl okkulten Primärtumoren zurückzuführen sein, u. a. auf Lungen-, Mammakarzinome, neuroendokrine Tumoren etc. Hier empfiehlt sich abhängig vom klinischen Gesamtbild und Therapiebedarf sehr häufig eine umfassende molekulare Charakterisierung. Zahlreiche Fallbeschreibungen erfolgreicher molekular zielgerichteter Behandlungen existieren, z. B. bei Vorliegen einer *EML4-ALK*-Translokation [17]. Eine molekulare Diagnostik und daraus abgeleitete zielgerichtete Therapieoptionen einschließlich Immuntherapie im Vergleich zu Platinbasierter Standardchemotherapie werden derzeit in Deutschland, u. a. am Mitteldeutschen Krebszentrum Leipzig-Jena (MIK, Ansprechpartner Prof. Thomas Ernst, Jena), im Rahmen der CUPISCO-Studie angeboten [18] (NCT03498521).

Fazit für die Praxis

Therapeutisch adressierbare molekulare Alterationen bei Tumoren der Kopf-Hals-Region sind häufig; die molekulare Diagnostik ist zunehmend standardisiert. Effektive personalisierte Therapieoptionen für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren existieren. Molekulare Diagnostik und die Fallbesprechung in einem akademischen Zentrum sind in ausgesuchten Fällen indiziert.

Summary

Molecular diagnostic holds promises to offer more effective therapies to patients based on genetic, epigenetic and proteomic profiling of individual tumors. In order to develop personalized treatment concepts, multidisciplinary molecular tumor boards (MTBs) are needed to develop scientifically sound treatment recommendations. MTBs are an evolving field in cancer medicine, and multiple conceptual and structural challenges interfere with the broad implementation of molecular diagnostics into clinical practice. One of the challenges is the inter- and intratumoral heterogeneity of cancer. Since the implementation of molecular profiling in cancer research it became evident that tumors at the same location and even with comparable histologies can differ significantly in their molecular characteristics. Head and neck tumors are a good example for this paradigm, given the marked biological differences between different squamous cell cancers (e.g. HPV positive and negative), the enormous variety of salivary gland tumors and also cancers of unknown primary, naming the three most prevalent tumor entities occurring in the head-and-neck region. This article gives an overview on the current state-of-the-art of molecular characterization and molecular tumor board options in head-and-neck cancers. It becomes evident that an increasing number of effective molecular targeted treatment options exists and that selected patients should be presented at academic centers to undergo molecular profiling of their tumor and consecutive discussion in a qualified molecular tumor board.

Keywords: molecular, genetic, head-and-neck cancer, squamous cell cancer, salivary gland cancer, cancer of unknown primary

Literatur

1. Euhus DM et al. ETV6-NTRK3--Trk-ing the primary event in human secretory breast cancer. *Cancer Cell* 2002; 2: 347-8.
2. Amatu A et al. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000023.
3. Drilon A et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-9.
4. Doebele RC et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21: 271-82.
5. Mateo J et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29(9): 1895-1902.
6. Marret M et al. Genomic Alterations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Level of Evidence According to ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). *JCO Precis Oncol* 2021; 5: 215-26.
7. Glisson B et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 944-6.
8. Dori S et al. HER2/neu expression in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 463-7.
9. Nabili V et al. Salivary duct carcinoma: a clinical and histologic review with implications for trastuzumab therapy. *Head Neck* 2007; 29: 907-12.
10. Takahashi H et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 125-34.
11. Jhaveri KL et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol* 2019; 30: 1821-30.
12. Fan CY et al. Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor alpha in salivary duct carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1075-9.
13. Fushimi C et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 979-84.
14. Boon E et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. *Head Neck* 2018; 40: 605-13.
15. Hanna GJ et al. Tipifarnib in recurrent, metastatic HRAS-mutant salivary gland cancer. *Cancer* 2020; 126: 3972-81.
16. Lanzer M et al. Unknown primary of the head and neck: A long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43: 574-9.
17. Zhao P et al. Carcinoma of Unknown Primary with EML4-ALK Fusion Response to ALK Inhibitors. *Oncologist* 2019; 24:449-54.
18. Krämer A. Karzinome mit unklarer Primärlokalisation – CUPISCO Studie. *Forum* 2018; 33: 376-77.



Prof. Dr. med. Florian Lordick
Medizinische Klinik II (Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie), Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL)
Universitätsmedizin Leipzig
Liebigstr. 22
04103 Leipzig
direktion.uccl@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Ulrich Hacker
Medizinische Klinik II (Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie), Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL)
Universitätsmedizin Leipzig
Liebigstr. 22
04103 Leipzig
Ulrich.Hacker@medizin.uni-leipzig.de

„Patient Reported Outcome“ (PRO) in der Kopf-Hals-Onkologie

Veit Zebralla, Andreas Dietz, Susanne Wiegand

Patient Reported Outcome (PRO)-Instrumente in Form sogenannter Patient Reported Outcome Measures (PROMs) werden in Studien regelhaft eingesetzt, um neben dem Therapieerfolg Lebensqualität als zunehmend wichtigen Einflussfaktor zu bewerten. Diese Übersichtsarbeit möchte relevante Einblicke in die Nutzung von PRO geben und den Leser auf spezifische Probleme im Bereich der Kopf-Hals-Onkologie hinweisen. Beispielhaft wird ein erfolgreich implementiertes PROM an der HNO-Universitätsklinik Leipzig vorgestellt. Die Übersichtsarbeit stellt die relevante Literatur ebenso vor wie eigene Erfahrungen im Rahmen der Implementierung eines PROM-Instruments. Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich haben häufig eine Vielzahl an funktionellen Einschränkungen. PRO-Instrumente sind geeignet, diese frühzeitig im Sinne eines Screenings zu erkennen und eine diagnostische oder therapeutische Weiterbehandlung zu ermöglichen. Der Einfluss auf das Gesamtüberleben ist in der Kopf-Hals-Onkologie bisher unklar.

Schlüsselwörter: Patient Reported Outcome (PRO), Lebensqualität, funktionelle Einschränkungen, OncoFunction

Patient Reported Outcome (PRO): Definition

Patient Reported Outcome (PRO) wird definiert als „...any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else“ [1].

Es ist entscheidend, dass die Patienten alle Angaben aus freien Stücken und ohne Interpretation der Informationen von außen machen und somit eine vergleichbare Einschätzung des Patientenstatus erlauben. Eine Weiterentwicklung von PRO-Instrumenten (PROMs) ist die Nutzung im Rahmen elektronischer Dokumentation als sogenannter „electronic

PROM“ (ePROM). Die Möglichkeiten, die sich hieraus ergeben, sind vielfältig. Eine Dokumentation als elektronisches Tagebuch wie auch die schnelle Rückkopplung von Befunden an den behandelnden Arzt sind wertvolle denkbare Zusatznutzen.

Vorteile und Nutzen von PRO

In der Literatur ist der prinzipielle Nutzen von PRO bereits gut beschrieben und auch aus unserer eigenen Erfahrung heraus können die im Folgenden erläuterten positiven Effekte bestätigt werden. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Patienten deutlich mehr Problembereiche bei der Nutzung eines PROM adressieren, als dies bei einem herkömmlichen Arzt-

Patienten-Kontakt der Fall ist [2]. Neben der Quantität der erhobenen Informationen gibt es auch einen qualitativen Informationszugewinn, da Patienten die Möglichkeit haben, Symptome im Kontext der eigenen persönlichen Erfahrung besser zu beschreiben. Hierdurch gewinnt die individuelle Sichtweise des Patienten an Gewicht und gleichzeitig werden Bedürfnisse des Patienten in einer ganzheitlichen Weise vom Behandler wahrgenommen [3].

Diese Einbindung des Patienten in die eigene Beurteilung der Funktionseinschränkung und Lebensqualität führt nachweislich zu höherer Behandlungszufriedenheit [4] und einer verbesserten gemeinsamen Entscheidungsfindung in

Fragen der Diagnostik und Therapie (*Shared Decision Making*) [5]. Im Endeffekt profitiert die gesamte Arzt-Patienten-Beziehung; darüber hinaus verbessert sich die Therapieadhärenz, was unter Umständen zu einer insgesamt verbesserten Behandlungsqualität führt.

Wenngleich zu den einzelnen Aspekten einer Arzt-Patienten-Beziehung Studiendaten vorliegen, sind diese Effekte bisher nicht sicher auf das Überleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren übertragbar. Bisher konnte erst eine Studie mit palliativen Patienten, ausgenommen Kopf-Hals-Tumor-Patienten, einen Überlebensvorteil für die Nutzung eines PROM zeigen [6].

Auch in kurativer Absicht behandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenkarzinom zeigten nach Nutzung eines PROM einen Überlebensvorteil [7]. In Abb. 1 sind die beiden beschriebenen Überlebenskurven nebeneinander dargestellt. Diese Daten machen Hoffnung, dass gegebenenfalls auch bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten eine Verbesserung des Überlebens durch die Anbindung an ein PROM möglich ist.

PRO in der Kopf-Hals-Onkologie: funktionelle Problemfelder und Instrumente

PROMs sind für Patienten in der Kopf-Hals-Onkologie bisher wenig verbreitet, stellen aber ein sehr gutes Instrument zur Erfassung von funktioneller Einschränkung und assoziierter Komorbidität dar. Die Einschränkungen einer Tumorerkrankung im Kopf-Hals-Bereich durch die Erkrankung und die Therapie betreffen fast alle relevanten Lebensbereiche des Patienten und sind somit für das Individuum eine große Belastung.

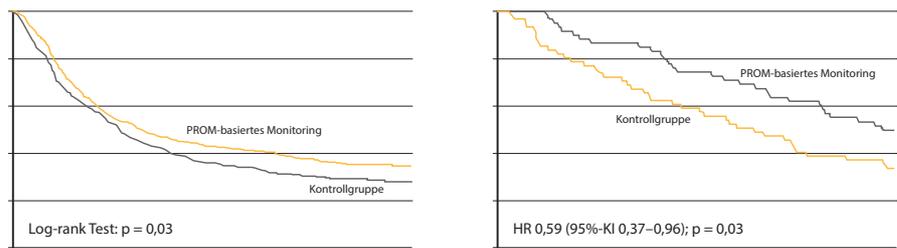


Abb. 1 Überlebenskurven von Tumorpatienten, die PROM nutzen, im Vergleich zu Nicht-PROM-Nutzern. Links: Patienten im palliativen Setting (exklusive Kopf-Hals-Tumoren). Mod. nach [6]. Rechts: Patienten mit Lungenkarzinom im kurativen Setting. Mod. nach [7].

PROMs können helfen, diese Problemereiche zu erfassen und eine gezielte erweiterte Diagnostik zu indizieren. Die besondere Problematik der speziellen Funktionseinschränkungen sollen im Folgenden kurz erläutert werden:

Schlucken: Patienten, die an einem Kopf-Hals-Tumor erkrankt sind und diesbezüglich behandelt werden, zeigen häufig entweder tumor- und/oder therapiebedingte Dysphagien. Hierbei besteht auch in der ambulanten Versorgung das Risiko für eine erneute Hospitalisierung, z. B. im Falle einer Aspiration mit folgender Aspirationspneumonie.

Als weitere Risiken einer Dysphagie müssen Mangelernährung, Kachexie mit konsekutiv reduzierter Wundheilung und Leistungsminderung genannt werden. Weiterhin ist eine Dysphagie als Risikofaktor für eine soziale Isolation identifiziert; sie korreliert häufig mit depressiver Symptomatik bzw. erhöhter Suizidalität. Als validierte deutschsprachige Instrumente zur Erfassung von Schluckproblemen können der *MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)* sowie der *EAT-10* genannt werden.

Auffällige Befunde ziehen eine erweiterte Dysphagie-Diagnostik, zum Beispiel im Sinne einer Funktionellen Endoskopischen Evaluation des Schluckens (FEES), oder eine Röntgen-Breischluck-Untersuchung nach sich.

Stimme und Sprechen: Eine Kopf-Hals-Tumorerkrankung im Larynxbereich macht sich häufig durch Stimmveränderungen bemerkbar. Aber auch im Rahmen der Therapie kommt es in Folge mehr oder weniger ausgedehnter Eingriffe am Kehlkopf selbst oder im gesamten oberen Aerodigestivtrakt häufig zu Stimmveränderungen bzw. Veränderungen des Sprechens. Eine nicht zufriedenstellende bzw. nicht vorhandene Stimme führt bei betroffenen Patienten oft zu sozialer Isolation und wird von betroffenen Patienten häufig als größter Verlust beschrieben.

Die Einleitung einer logopädischen Stimmübungsbehandlung orientiert sich hierbei am Leidensdruck, sodass die Nutzung von PROMs hinsichtlich einer Therapieentscheidung immanent wichtig ist. Als etabliertes PROM ist hier der *Voice Handicap Index (VHI)* zu nennen, der in seinen verschiedenen Dimensionen Problemereiche zu Stimm- und Sprechstörungen umfänglich abbildet. Auffälligkeiten können mittels gezielter phoniatrischer Vorstellung diagnostiziert werden. Bei hohem Leidensdruck mit Therapieunschuld sollte die Einleitung einer logopädischen Stimmübungsbehandlung angebahnt werden.

Schmerzen: Schmerzen stehen bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten in der Regel nicht im Vordergrund, werden aber im

Alltag oft nur niederschwellig angegeben. Hierbei handelt es sich in der Regel um therapiebedingte Schmerzen nach Bestrahlung (Mukositis, Dermatitis) oder Wundschmerz nach OP. Zu nennen ist auch der Schulterschmerz nach Verletzung des N. accessorius, der als Folge einer Komplikation im Rahmen einer *Neck dissection* auftreten kann.

Im Langzeitverlauf können Schmerzen auf relevante Spätkomplikationen hinweisen. Eine nicht seltene therapiepflichtige Osteoradionekrose des Unterkiefers wird in der Regel wegen der beginnenden Schmerzen auffällig. Ein Schmerz-Monitoring ist bei allen Tumorpatienten sinnvoll, denn Schmerzen stellen häufig die ersten Anzeichen eines relevanten Problems dar. Zur Erfassung bieten sich einfache und schnelle Instrumente an, etwa die *numerische* und *visuelle Analogskala*.

Depression und Angst: Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine manifeste Depression zu entwickeln. Hierbei spielt überwiegend die Angst vor einem Rezidiv und fehlenden kurativen Therapien eine tragende Rolle. Bei vielen Patienten besteht bereits vor Beginn der Primärtherapie eine depressive Grundstimmung, die dann im weiteren Verlauf zu einer handfesten Depression heranreifen kann.

Depression gilt als unabhängiger Parameter für einen schlechteren Verlauf der Therapie (mehr Komplikationen). Studien konnten einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei depressiven Patienten aufzeigen [8, 9]. Die Angst nimmt häufig im Fortschritt der Nachsorgephase ab, es muss jedoch prinzipiell auf eine Vermeidung einer pathologischen Angststörung geachtet werden. Die frühzeitige und kontinuierliche

Überwachung von Depressions- und Angstsymptomen bei Tumorpatienten ist angezeigt, um Angebote hinsichtlich einer psychologischen und psychoonkologischen Betreuung frühzeitig zu adressieren. Es gibt eine Reihe von PROMs, mit denen psychologische Symptome als Screening verfolgt werden können. Beispielfolgermaßen sollen der *Hospital Anxiety and Depression Score (HADS)* sowie der *Patient Health Questionnaire (PHQ)* und *Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD)* genannt werden.

Fatigue: Ein relevantes Problem fast aller onkologischen Patienten stellt die Fatigue dar. Dieser nicht nur durch Schwäche und Müdigkeit gekennzeichnete tiefgreifende Erschöpfungszustand wird von vielen Patienten als besonders belastend empfunden. Fatigue ist häufig ein Grund für verlängerte Krankenschreibungen und Berentung, wird jedoch häufig in der klinischen Routine nicht ausreichend von Patienten angezeigt und zielgerichtet therapeutisch adressiert.

Aus der Gesamtheit der aufgeführten Probleme ist ersichtlich, dass sich bei einer hohen Anzahl von Patienten eine deutlich verschlechterte **Lebensqualität** entwickeln kann. Die selbst eingeschätzte Lebensqualität nach der Behandlung ist nach dem Gesamtüberleben der wichtigste Outcome-Parameter, um Therapieergebnisse besser vergleichen und Patientenwunsch-adjustierte Entwicklungen neuer Therapien vorantreiben zu können. PROMs sind mittlerweile fester Bestandteil in onkologischen Zulassungsstudien geworden.

PRO im Rahmen von Studien

Die bisherige Anwendung bezieht sich in der Kopf-Hals-Onkologie vorwiegend

auf die Erhebung von PRO im Rahmen von Studien. Hier haben PROMs mittlerweile einen hohen Stellenwert, da sie helfen können, neben Therapieeffekten auch Effekte auf die Lebensqualität der Patienten zu dokumentieren.

Die Lebensqualität hat im Rahmen der Zulassung von Medikamenten eine enorme Gewichtung erfahren, etwa in der Zulassungsstudie CheckMate 141 für die Immuncheckpoint-Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab gut ersichtlich. Ein entscheidendes Kriterium für die Zulassung von Nivolumab im Rahmen der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie war neben dem verbesserten Überleben der Patienten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in allen Dimensionen [10].

PRO im klinischen Alltag: Hürden für eine erfolgreiche Implementierung

Die Nutzung eines PRO im klinischen Alltag ist bisher in den meisten Abteilungen, die Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren behandeln, nicht standardisiert eingeführt worden.

Die Einführung von PROs in die tägliche Routine impliziert einige prinzipielle Erfordernisse, die zwingend bedacht werden müssen. Von Seiten der Patienten ist bei unzureichender Kommunikation mit Widerständen gegen die Erfassung des PRO zu rechnen. Als weiterer Grund für die Patientenvorbehalte wird auch die Fokussierung auf die Erkrankung genannt sowie die Angst, zu viele, vermeintlich belanglose Informationen preiszugeben. Aber auch Hindernisse wie fehlende Lese-Rechtschreib-Kompetenzen, fehlende Hilfsmittel (Brille) und Unsicherheiten in der Anwendung von elektronischen

Geräten bei Nutzung elektronischer Lösungen (ePROM) müssen erwähnt werden.

Auf Seiten der Behandler gibt es noch hinreichend Vorbehalte, die positiven Effekte eines PROM anzuerkennen [11] und somit eine Implementierung voranzutreiben. Zusätzlich hinzu kommt der oftmals nicht ganz klar formulierte Wert der erhaltenen Information (unterschiedliche Skalen mit konträren Bewertungen GUT vs. SCHLECHT) und die Angst, die erhobenen Befunde könnten „gegen den Arzt“ verwendet werden. Am häufigsten werden durch die Behandler jedoch administrative Hürden genannt, zum Beispiel Veränderungen im Sprechstundenablauf, ein vermeintlich zusätzlicher Zeitaufwand und auch finanzielle und rechtliche Belange [11–13].

PRO im klinischen Alltag: Implementierung von „OncoFunction“

Seit Juli 2013 wenden wir an der Leipziger HNO-Universitätsklinik den ePROM „OncoFunction“ in der klinischen Nachsorge von Kopf-Hals-Tumor-Erkrankungen an. Basis für die Nutzung ist der „Leitfaden zur Erfassung funktioneller Beeinträchtigungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren“, der 2013 publiziert wurde [14].

Nach umfangreichen Vorarbeiten konnten wir für Kopf-Hals-Tumor-Patienten – basierend auf der International Classification of Function (ICF) – die Problembereiche Schmerzen, Schlucken und Ernährung, Stimme und Sprechen, psychologische Probleme sowie soziale Themen und Probleme in der Alltagsbewältigung als relevant identifizieren [15–18]. Gleichzeitig wurden Instrumente

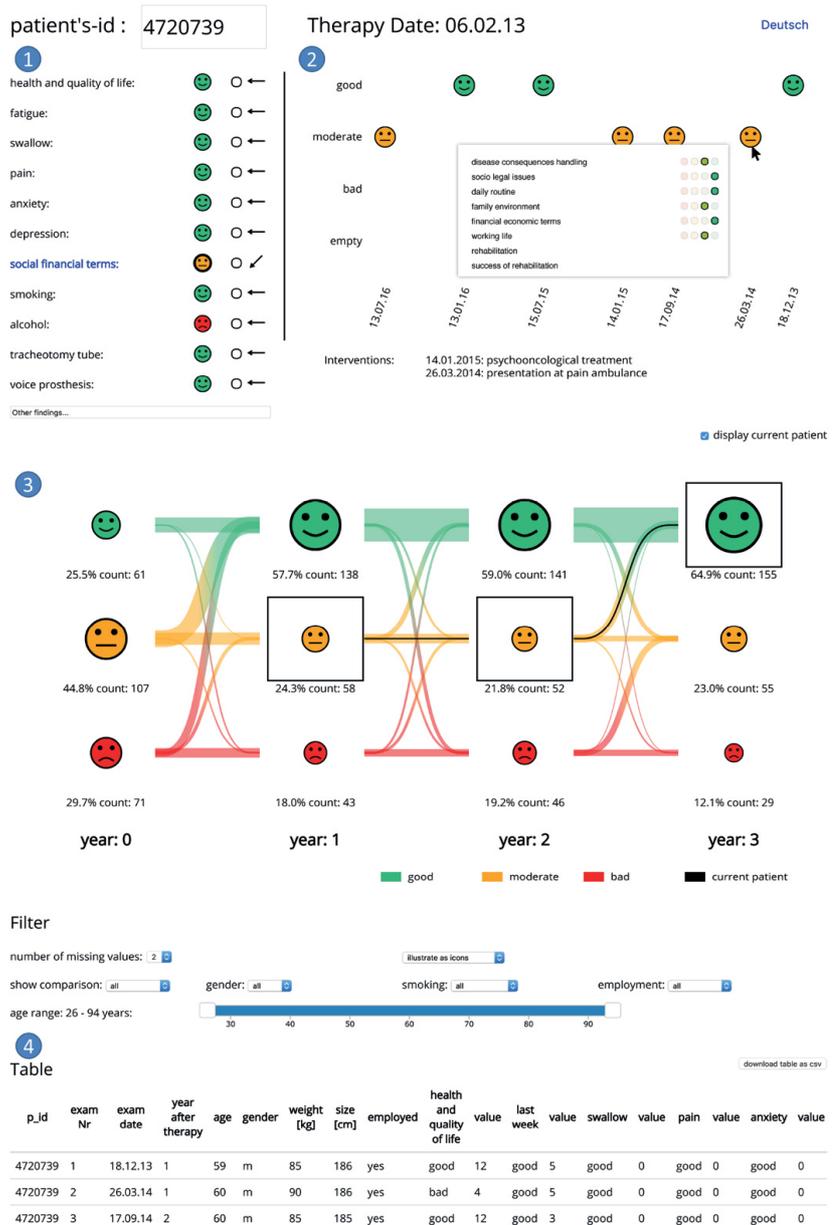


Abb. 2 Aktuelle entwickelte Visualisierung mit Darstellung des aktuellen Status (1), des Nachsorgeverlaufs (2) und der Vergleichsdarstellung mit anderen Patienten (3). Quelle: Autoren.

zur Erhebung der Funktionseinschränkung vorgeschlagen, per Konsensus-Konferenz ausgewählt und in dem oben genannten Leitfaden aggregiert.

In OncoFunction wurden Fragen zu fortgesetztem Tabak- und Alkoholkonsum sowie zum Vorhandensein einer Tracheotomie und gegebenenfalls Stimmprothese hinzugefügt. Anderweitige Beschwerden konnten in Freitext-

form hinzugefügt werden. Das System ist sehr ansprechend gestaltet und erlaubt ein leichtes Ausfüllen durch die Patienten im Wartebereich selbst. Hierdurch wird der punktuellen, mit emotionalen Momenten behaftete Arzt-Patienten-Kontakt „entkrampft“. Die Patienten können in Ruhe im Warteraum alle PRO-Angaben machen; der Arzt hat dann während des direkten Patientenkontakts die gemach-

ten Angaben online und aufgearbeitet vor Augen, kann unmittelbare Nachfragen stellen und Konsequenzen aus den Angaben ziehen.

Hierdurch können Problembereiche des Patienten schnell erkannt und der nötige Interventionsbedarf dokumentiert werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, Verläufe der Patienten darzustellen; somit können über längere Zeiträume Veränderungen dargestellt und mit anderen Patienten verglichen werden (Abb. 2).

Nach mehrjährigem Einsatz kann mittlerweile ein positives Resümee gezogen werden; trotz aller Vorbehalte konnte eine erfolgreiche Implementierung eines PRO auch bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten gezeigt werden [19, 20]. Die tägliche Routine ist in Abb. 3 noch einmal näher dargestellt. Durch kontinuierliche Nutzung des PRO in der täglichen Routine konnten wir einen besseren Einblick in die funktionellen Einschränkungen und Bedürfnisse von Kopf-Hals-Tumor-Patienten erlangen [21, 22].

Die Zukunft von PRO in der Kopf-Hals-Onkologie

Die Erfassung und Berücksichtigung des PRO bei onkologischen Patienten wird zunehmend in der Nachsorge, aber auch bereits prätherapeutisch und während der Behandlung umgesetzt. Die Autoren sehen es als dringend geboten an, insbesondere für Kopf-Hals-Tumor-Patienten patientenspezifische Informationen zu erhalten und in einen diagnostischen und therapeutischen Nutzen zu überführen.

Als Beispiel sei die frühzeitige, idealerweise prätherapeutische Erfassung und Behandlung einer depressiven Symptomatik genannt, die direkten Einfluss auf

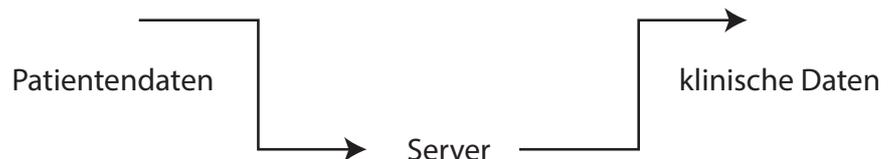


Abb. 3 Ablauf der Tumornachsorge an der HNO-Universitätsklinik Leipzig. Quelle: Autoren

das Gesamtüberleben hat. Leider steht insbesondere für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die strukturierte und standardisierte PRO-Erfassung erst am Anfang.

Die zunehmende Verbreitung internetfähiger Endgeräte wird in Zukunft auch zu einer vermehrten Nutzung von Web-basierten Anwendungen führen. Die Perspektiven, die sich hieraus ergeben, sind vielfältig. Zum einen können bei Bedarf Nachsorgezyklen verkürzt und bei Beschwerdezunahme eine unmittelbare persönliche Betreuung realisiert werden. Somit lohnt es sich unzweifelhaft, eine Verbesserung des Überlebens durch eine frühzeitige Registrierung von funktionellen Verschlechterungen auch in der Kopf-Hals-Onkologie zu realisieren.

Zum anderen kann die Nutzung des PRO auch Folgekosten durch frühe Rehabilitations-Initiativen reduzieren. Für das Lungenkarzinom liegen derartige Modellrechnungen bereits vor [23].

Dass es auch eine wirtschaftliche Dimension der PRO für die Gesamtbetreuung der Kopf-Hals-Tumor-Patienten gibt, ist zu erwarten; dies müsste aber in weiteren Untersuchungen betrachtet werden.

Fazit

Die Erfassung des PRO ist in der täglichen Routine in der Kopf-Hals-Onkologie bisher noch nicht flächendeckend etabliert. Es ist jedoch naheliegend, dass diese spezielle Patientengruppe dringend eine intensive funktionsbasierte Nachsorge-Diagnostik und -Behandlung benötigt, wobei PROMs hier zum Screening von Problemfeldern sehr gut nutzbar sind. Der Einfluss auf das Überleben ist bisher nicht klar; erste Daten anderer Entitäten und Lokalisationen legen aber auch hierfür einen positiven Effekt nahe.

Summary

Patient Reported Outcome (PRO) instruments, in form of so-called Patient Reported Outcome Measures (PROM), are regularly used in studies to assess quality of life, as an increasingly important influencing factor, besides treatment success. The review aims to provide relevant insights into the use of PRO and to point the reader to specific problems in the field of head and neck oncology. It also presents a successfully implemented

PROM at the university ENT department Leipzig, Germany. The review presents relevant literature and own experiences in the context of implementing a PRO instrument. Patients with malignancies of the head and neck often have a variety of functional limitations. PRO instruments are suitable to detect them early in the sense of a screening and to enable a diagnostic or therapeutic further treatment. The impact on overall survival is unclear in head and neck oncology.

Keywords: Patient Reported Outcome (PRO), Quality of Life (QoL), functional impairment, OncoFunction

Literatur

1. Büttner M et al. Quality of Life Measurements: Any Value for Clinical Practice? *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 30.
2. Detmar SB et al. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 3027-34.
3. So WKW et al. Quality of life in head and neck cancer survivors at 1 year after treatment: the mediating role of unmet supportive care needs. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2917-26.
4. Velikova G et al. Patients report improvements in continuity of care when quality of life assessments are used routinely in oncology practice: secondary outcomes of a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2381-8.
5. Chen J et al. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 211.
6. Basch E et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA* 2017; 318: 197-8.
7. Denis F et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA* 2019; 321: 306-7.
8. Jansen F et al. Depressive symptoms in relation to overall survival in people with head and neck cancer: A longitudinal cohort study. *Psychooncology* 2018; 27: 2245-56.
9. Rieke K et al. Depression and survival in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2017; 65: 76-82.
10. Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New Eng J Med* 2016; 375: 1856-67.
11. Boyce MB et al. The experiences of professionals with using information from patient-reported outcome measures to improve the quality of healthcare: a systematic review of qualitative research. *BMJ Qual Saf* 2014; 23: 508-18.
12. Jacobsen PB et al. Assessing quality of life in research and clinical practice. *Oncology* 2002; 16: 133-39.
13. Lubberding S et al. Improving access to supportive cancer care through an eHealth application: a qualitative needs assessment among cancer survivors. *J Clin Nurs* 2015; 24: 1367-79.
14. Tschiesner U et al. Entwicklung eines ICF-basierten Leitfadens für die Beurteilung funktioneller Aspekte bei Kopf-Hals-Tumoren. *Laryngo-rhinotologie* 2013; 92: 314-25.
15. Tschiesner U et al. Development of ICF core sets for head and neck cancer. *Head Neck* 2010; 32: 210-20.
16. Tschiesner U et al. Content validation of the international classification of functioning, disability and health core sets for head and neck cancer: a multicentre study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 674-87.
17. Stier-Jarmer M et al. Assessment of functional outcomes in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2021-44.
18. Kirschneck M et al. Assessment of functional outcomes in patients with head and neck cancer according to the International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets from the perspective of the multi-professional team: results of 4 Delphi surveys. *Head Neck* 2014; 36: 954-68.
19. Zebralla V et al. Vorstellung des Screeningsystems (OncoFunction) für Funktionsstörungen im Kopf-Hals-Tumor-Follow-up. *Laryngo-rhinotologie* 2016; 95: 118-24.
20. Zebralla V et al. Obtaining Patient-Reported Outcomes Electronically With "OncoFunction" in Head and Neck Cancer Patients During Aftercare. *Front Oncol* 2020; 10: 549915.
21. Hammermüller C et al. Depression, anxiety, fatigue, and quality of life in a large sample of patients suffering from head and neck cancer in comparison with the general population. *BMC Cancer* 2021; 21: 94.
22. Zebralla V et al. Dysphagia, voice problems, and pain in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021 Jan 16. doi: 10.1007/s00405-020-06584-6.
23. Lizée T et al. Cost-Effectiveness of Web-Based Patient-Reported Outcome Surveillance in Patients With Lung Cancer. *J Thoracic Oncol* 2019; 14: 1012-20.



Dr. med. Veit Zebralla
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Tel.: 0341-97-217 00
Veit.zebralla@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Andreas Dietz
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-217 00
Andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Susanne Wiegand
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-217 20
Susanne.Wiegand@medizin.uni-leipzig.de

Checkpoint-Inhibitoren – neuer Standard der Erst- und Zweitlinientherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen

Susanne Wiegand, Gunnar Wichmann, Andreas Dietz

In der Behandlung von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen gab es in den letzten Jahren einen Wandel. Die Effektivität von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Zweit- und später auch Erstlinientherapie von rezidivierten bzw. metastasierten Plattenepithel-Karzinomen der Kopf-Hals-Region (R/M HNSCC) wurde in den Studien CheckMate-141, KEYNOTE-040 und KEYNOTE-048 nachgewiesen. Seitdem wurde die Therapie mit den PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab als Standardoption in der Erst- und Zweitlinie etabliert. Aktuell wird in klinischen Studien der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Primärtherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren im Rahmen neoadjuvanter, adjuvanter bzw. primärer radiochemotherapeutischer Konzepte geprüft.

Schlüsselwörter: Nivolumab, Pembrolizumab, Kopf-Hals-Karzinom, Checkpoint-Inhibitor

Checkpoint-Inhibitoren sind Antikörper, die Immunantwort-abschwächende Signalwege inhibieren, wodurch sie dem *Immune Escape* von Tumoren entgegenwirken. Bei Kopf-Hals-Karzinomen sind aktuell die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen, die an den PD-1(*programmed cell death*)-Rezeptor binden und damit die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) und PD-L2 verhindern. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität und an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt. Durch Blockade der Interaktion von Rezeptor und Ligand verstärken PD-1-Inhibitoren die T-Zell-Reaktion gegen den Tumor. Basierend auf den Daten der klinischen Studien CheckMate-141 sowie KEYNOTE-040 und -048 wurden Nivo-

lumab und Pembrolizumab von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA bei Kopf-Hals-Karzinomen zugelassen [1–3].

Die CheckMate-141-Studie war die erste randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die einen Überlebensvorteil durch Therapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper (Nivolumab) gegenüber „Investigator's Choice“-Chemotherapie (Monotherapie mit Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab) bei R/M HNSCC nach vorheriger Platin-basierter Therapie zeigen konnte [1]. Das mediane Gesamtüberleben war im Patientenkollektiv, das z. T. mit mehreren Chemotherapien vorbehandelt war, unter einer Nivolumab-Monotherapie signifikant besser als unter

der Vergleichstherapie (7,7 vs. 5,1 Monate) (Tab. 1). Die signifikant besseren Überlebensraten betragen nach 12 Monaten 34 % gegenüber 19,7 % in der Chemotherapiegruppe und nach 18 Monaten 21,5 % versus 8,3 %. Auch Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 zeigten ein gering verbessertes Gesamtüberleben unter Nivolumab gegenüber Chemotherapie (6,5 vs. 5,5 Monate; HR 0,73; 95%-KI 0,49–1,09) [1, 4, 5]. Patienten im Nivolumab-Arm hatten zudem eine geringere Toxizität und eine bessere Lebensqualität, was 2017 zur Zulassung von Nivolumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen führte, die während oder nach einer Platin-basierter Therapie eine Progression erlitten haben.

Tab. 1 Abgeschlossene Phase-III-Studien mit bereits veröffentlichten Daten zu Checkpoint-Inhibitoren bei Kopf-Hals-Karzinomen. Quelle: Autoren.

Studie	Behandlung	Ansprechen	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	Behandlungsbedingte Nebenwirkungen Grad 3–5
Check-Mate-141 [1, 4]	Nivolumab (N) vs. Investigators Choice (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab (C))	13 % (N) vs. 6 %	7,7 (N) vs. 5,1 (C)	13 % (N) vs. 35 % (C)
KEY-NOTE-040 [2]	Pembrolizumab (P) vs. Investigators Choice (Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab (C))	15 % (P) vs. 10 %	8,4 (P) vs. 6,9 (C)	13 % (P) vs. 36 % (C)
EAGLE [7]	Durvalumab (D) vs. Durvalumab und Tremelimumab (D + T) vs. Investigator's Choice Chemotherapie (C)	18 % (D) vs. 18 % (D + T) vs. 17 % (C)	7,6 (D) vs. 6,5 (D + T) vs. (8,3 (C)	10 % (D) vs. 16 % (D + T) vs. 24 % (C)
KEY-NOTE-048 [3]	Pembrolizumab (P) vs. Pembrolizumab, Cisplatin, 5-FU (P+C) vs. EXTREME (E) Vergleich P + C vs. E	CPS > 20: 43 % (P + C) vs. 38 % (E) CPS ≥ 1: 36 % (P + C) vs. 36 % (E) Gesamtpopulation: 36 % (P + C) vs. 36 % (E)	CPS > 20: 14,7 (P + C) vs. 11 (E) CPS ≥ 1: 13,6 (P + C) vs. 10,4 (E) Gesamtpopulation 13,0 (P + C) vs. 10,7 (E)	71 % (P + C) vs. 69 % (E)
	Vergleich P vs. E	CPS > 20: 23 % (P) vs. 36 % (E) CPS ≥ 1: 19 % (P) vs. 35 % (E) Gesamtpopulation: 17 % (P) vs. 36 % (E)	CPS > 20: 14,8 (P) vs. 10,7 (E) CPS ≥ 1: 12,3 (P) vs. 10,3 (E) Gesamtpopulation 11,5 (P) vs. 10,7 (E)	17 % (P) vs. 69 % (E)

Im Rahmen der aktuell noch rekrutierenden, nicht-interventionellen HANNA-Studie (NCT03114163), einer deutschlandweiten, prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie, konnten die guten Ergebnisse der CheckMate-141-Studie in einer Zwischenauswertung bestätigt werden. Das mediane Gesamtüberleben in einer Kohorte von 385 Patienten betrug 10 Monate (95%-KI 8,4–11,7 Monate).

Im Vergleich zu CheckMate-141 wurden entsprechend der Zulassung auch Patienten mit schlechterem ECOG-Performance-Status (ECOG-PS) > 1 (29,9 %), bestehenden Hirnmetastasen (2,8 %) und im Erstliniensetting (30,5 %) behandelt [6].

Pembrolizumab wurde auf Basis der KEYNOTE-040-Studie als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzi-

noms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (*tumor proportional score* [TPS] ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie zugelassen [2]. In dieser Zulassungsstudie (KEYNOTE-040) wurden Patienten mit einem Progress oder Rezidiv 3–6 Monate nach vorangegangener Platin-haltiger Chemo- oder Radiochemotherapie mit Pembrolizumab oder Chemotherapie (Taxan, Methotrexat oder Cetuximab) behandelt.

Es zeigte sich im Gesamtkollektiv ein 1-Jahres-Überleben von 36,8 % im Pembrolizumab-Arm versus 22,7 % im Chemotherapie-Arm. Für die Gruppe der Patienten mit TPS ≥ 50 % war das 1-Jahres-Überleben mit 46,6 % nach Pembrolizumab-Therapie versus 25,4% im Vergleichsarm noch besser [2] (Tab. 1).

Eine weitere Phase-III-Studie (EAGLE) untersuchte den Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab als Monotherapie und in Kombination mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab gegen Chemotherapie (Cetuximab, Docetaxel, Paclitaxel, Methotrexat, 5-Fluorurazil oder Capecitabin) bei Patienten mit R/M HNSCC nach Platin-basierter Therapie. Hierbei zeigte sich kein verbessertes Überleben in den Immuntherapie-Armen (s. Tab. 1) [7].

Seit der Zulassung von Nivolumab und Pembrolizumab gelten die beiden Antikörper als erstmaliger Standard in der Zweitlinientherapie beim R/M HNSCC, falls vorher keine Checkpoint-Inhibitoren appliziert wurden. Dies ist insofern bemerkenswert, da sich bislang die Zweitlinienbehandlung durch eine hohe Therapeutenabhängige Variabilität auszeichnete und bislang nicht standardisiert war. Zur Ana-

Anzeige

lyse der Effektivität von Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zum geltenden Standard in der Erstlinientherapie, dem Protokoll EXTREME, wurden ebenfalls verschiedene klinische Studien aufgelegt (CheckMate-651 sowie KEYNOTE-048 und KESTREL). Die Daten der Studie KEYNOTE-048 wurden bereits veröffentlicht. In dieser Phase-III-Studie wurde Pembrolizumab in der Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin, 5-FU) mit dem EXTREME-Protokoll (Cisplatin, 5-FU, Cetuximab) verglichen [3].

Die Pembrolizumab-Monotherapie verbesserte das Gesamtüberleben in den Populationen mit PD-L1 CPS (Combined Positive Score) ≥ 20 (HR 0,61; $p = 0,0007$) und CPS ≥ 1 (HR 0,78; $p = 0,0086$) signifikant versus EXTREME und zeigte darüber hinaus ein besseres Sicherheitsprofil. Im Gesamtkollektiv war die Pembrolizumab-Monotherapie nicht unterlegen (medianes Überleben 11,5 vs. 10,3 Monate, HR 0,83; Tab. 1). Hingegen verbesserte die Kombination aus Pembrolizumab und Chemotherapie (Platin, 5-Fluoruracil (5-FU)) im Gesamtkollektiv bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil das Gesamtüberleben um 23 % gegenüber EXTREME [3].

Es erfolgte die Zulassung als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (R/M HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In der KEYNOTE-048-Studie wiesen ca. 85 % der Patienten ein CPS ≥ 1 auf [3]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie stellen die Pembrolizumab-Monotherapie sowie Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Platin, 5-FU) neue Standards

in der Erstlinientherapie für PD-L1-positiv Kopf-Hals-Tumoren (CPS ≥ 1) dar. Die Therapieauswahl sollte anhand individueller Patientenfaktoren, der Symptomlast, der Progression des Tumors sowie des Therapiedrucks erfolgen.

Am 5.2.2021 wurde per Pressemitteilung bekannt gegeben, dass die Studie KESTREL, die eine Durvalumab-Monotherapie ebenso wie die Kombination von Durvalumab mit Tremelimumab gegen EXTREME bei Patienten mit R/M HNSCC testete, den primären Endpunkt (Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Standardtherapie) nicht erreicht hat [8].

Nebenwirkungen

Aufgrund ihres Wirkmechanismus, des Aufhebens/Blockierens der Hemmung des eigenen Immunsystems, induzieren Checkpoint-Inhibitoren häufig auch eine Aktivierung von unerwünschten autoimmunen Nebenwirkungen, die jedes Organ betreffen können. Während ein Großteil dieser Nebenwirkungen leicht verläuft, müssen die seltenen schwerwiegenden Verläufe rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Haut (Exanthem), Darm (Kolitis), endokrine Organe (Thyreoiditis, Hypophysitis), Leber (Hepatitis) und Lunge (Pneumonitis) [1–3, 7].

Die Nebenwirkungen können auch Monate nach dem Absetzen der Medikamente auftreten, sodass auch langfristig ein besonderes Augenmerk auf auftretende Symptome zu richten ist. Zum Nebenwirkungsmanagement gibt es Handlungsempfehlungen [8].

Die Therapie der Nebenwirkungen richtet sich nach dem betroffenen Organsystem sowie dem Schweregrad. Wäh-

rend Nebenwirkungen der Stufe CTCAE Grad 1 in der Regel rein symptomatisch behandelt werden, ist ab Grad 2 in der Regel die Behandlung mit Glukokortikoiden sowie ggf. eine Unterbrechung der Therapie notwendig. Bei Nebenwirkungen ab Grad 3 wird ein Aufschieben bzw. Absetzen der Therapie notwendig und es muss zusätzlich eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden initiiert werden [9].

Biomarker

Trotz des bemerkenswerten Überlebensvorteils, der mit PD-1-Antikörpern in den Studien CheckMate-141 sowie KEYNOTE-040 und -48 erzielt wurde, hat die Mehrzahl der Patienten mit rezidivierender/metastasierender Erkrankung nicht von der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitiert (Ansprechrate siehe Tab. 1) [1–3]. Nicht nur aufgrund möglicher Nebenwirkungen bei fehlendem Benefit, sondern auch wegen der Kosten der Checkpoint-Inhibitoren ist es unerlässlich, gute Prädiktoren für das Ansprechen zu identifizieren.

Bislang ist PD-L1 der am häufigsten verwendete Biomarker zur Optimierung der Patientenauswahl. Obwohl die Ansprechrate auf Checkpoint-Inhibitoren in verschiedenen Studien mit der PD-L1-Expression korreliert, können auch Tumoren ohne PD-L1-Expression auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen, während umgekehrt nicht alle Patienten mit vorhandener PD-L1-Expression des Tumors von PD-1/PD-L1-Antikörpern profitieren [10].

Darüber hinaus ist der Grad der intratumoralen Heterogenität der PD-L1-Expression hoch; deshalb ist die Schätzung des PD-L1-Expressionsstatus aus einer Biopsie möglicherweise nicht so zuverlässig.

sig wie die Schätzung der Gesamttumorlast durch Färbung mehrerer Objektträger zur Beurteilung des PD-L1-Expressionsstatus [11].

Aus diesen Gründen wird der Nachweis der PD-L1-Expression zukünftig allein nicht ausreichen, um die profitierende Patientenpopulation zu selektieren und den therapeutischen Nutzen der Checkpoint-Inhibition zu maximieren. Die Etablierung weiterer prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren wird von eminenter Bedeutung sein. Es ist inzwischen bekannt, dass das Darmmikrobiom das Ansprechen auf die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren moduliert; es konnten Bakterien identifiziert werden, die die Effektivität der Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren behindern [12]. Die genaue Analyse des Mikrobioms von Patienten, die auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen, könnte in Zukunft möglicherweise Aufschluss darüber geben, welche Patienten wahrscheinlich auf die Checkpoint-Inhibition ansprechen und auch darüber, wie die Modulation des Mikrobioms zu einer Verbesserung des Ansprechens der Tumorpatienten auf Checkpoint-Inhibitoren beitragen kann.

Ausblick: Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in der Primärtherapie

Im Rahmen von Studien haben Checkpoint-Inhibitoren bereits Einzug in die Primärtherapie gehalten. Aktuell werden zahlreiche klinische Studien zur Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen mit Checkpoint-Inhibitoren und anderen Immunonkologika durchgeführt. Erste Ergebnisse liegen vor und zeigen zum Teil vielversprechende Ergebnisse [13–15].

Checkpoint-Inhibitoren im neoadjuvanten Setting

Verschiedene weitere Checkpoint-Inhibitoren werden derzeit im neoadjuvanten Setting bei Kopf-Hals-Karzinomen evaluiert. Hypothetisch könnte die Induktionstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren wirksamer sein als die adjuvante Immuntherapie, da bei vorhandenem Primärtumor mit größerer Tumormasse wahrscheinlich eine höhere Menge an Tumorantigenen vorhanden ist [16]. Im Mausmodell war die neoadjuvante Immuntherapie aufgrund einer von zytotoxischen T-Lymphozyten getragenen stärkeren systemischen Antitumor-T-Zellantwort signifikant wirksamer als die adjuvante Immuntherapie [17]. Einige klinische Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen sollen im Folgenden vorgestellt werden.

In der CheckMate-358 Studie wurde die Sicherheit und Machbarkeit einer neoadjuvanten Nivolumab-Therapie bei Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Rachens oder des Kehlkopfes (mindestens T1 und mindestens N1) untersucht. Die Patienten erhielten zwei Dosen Nivolumab 240 mg an den Tagen 1 und 15, gefolgt von kurativer Resektion am Tag 29 ± 7.

Bei 11 von 23 (48 %) auswertbaren Patienten wurde eine durch Nivolumab induzierte präoperative Tumorreduktion per Computertomographie beobachtet; bei 3 von ihnen kam es zu einer Tumorreduktion ≥ 40 % (größte Reduktion 75 %). Nivolumab wurde gut vertragen, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 traten bei vier Patienten auf (Lipaseerhöhung; Glosso-dynie). Die unerwünschten Ereignisse führten jedoch nicht zu Operationsverzögerungen [13].

Die vorläufigen Ergebnisse von 28 Patienten der IMCISION-Studie (NCT02641093), einer Phase-II-Studie mit neoadjuvanter Pembrolizumab-Gabe und adjuvanter Kombination aus Radiotherapie, Cisplatin- und Pembrolizumab-Therapie bei resezierbaren Kopf-Hals-Karzinomen, wurden auf der ASCO-Jahrestagung 2018 vorgestellt. Patienten mit einer klinischen Hochrisikokonstellation (T3/T4 und/oder ≥ 2 N+) erhielten 1–3 Wochen vor der chirurgischen Resektion eine Dosis Pembrolizumab (200 mg). Postoperativ erfolgte eine Radiotherapie (60–66 Gy), für Patienten mit pathologischen Hochrisikomerkmale zusammen mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin, mit additiver Pembrolizumab-Gabe (q3w x 6 Dosen).

47 % der Patienten zeigten ein pathologisches Ansprechen von mehr als 10 %, 32 % ein Ansprechen von mehr als 70 %, und ein Patient hatte ein vollständiges pathologisches Ansprechen nach einer Dosis Pembrolizumab. Eine erhöhte Tumor-Infiltration von Immunzellen sagte dabei das Ansprechen voraus [14].

Uppaluri et al. präsentierten vorläufige Daten der ersten 21 rekrutierten Patienten der Phase-II-Studie NCT02296684 zur Untersuchung von neoadjuvanten plus postoperativem adjuvanten Pembrolizumab bei chirurgisch resezierbaren HPV-negativen Kopf-Hals-Karzinomen im Stadium III/IV. Die Patienten erhielten vor der Operation einmalig Pembrolizumab (200 mg i. v.), und diejenigen mit pathologischer Hochrisikokonstellation eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von Pembrolizumab. 43 % der Patienten zeigten ein pathologisches Ansprechen > 10 % auf die neoadjuvante Pembrolizumab-Gabe und 48 % der

Patienten erreichten ein klinisch-pathologisches *Down-Staging*. Ein Behandlungseffekt von $\geq 70\%$ Reduktion der resezierten Tumor- oder Lymphknotengewebefläche trat bei 29 % der Patienten auf. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der PD-L1-Expression auf Tumorzellen und dem Ansprechen des Tumors gezeigt werden. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder unerwartete Verzögerungen bei der Operation; zudem traten bei den ersten zehn Patienten über ein Jahr nach der Operation weder lokoregionäre Rezidive noch Fernmetastasen auf [15].

Derzeit steht der Nachweis aus, dass sich das Gesamtüberleben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die eine Induktionstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, verbessert. Darüber hinaus ist unsicher, ob nach vorheriger Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren rezidivierende Tumoren weiterhin auf PD-1/PD-L1-Antikörper ansprechen.

Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie besteht jedoch in der Möglichkeit, den In-vivo-Effekt einer Blockade der PD-1/PD-L1-Achse auf die Mikroumgebung im Gewebe (Primärtumor/Lymphknotenmetastasen) und im Blut zu untersuchen sowie Informationen über potentielle prognostische und prädiktive Biomarker zu erhalten.

Kombination von primärer Radio-(Chemo-)Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Nachdem in einarmigen Phase-I/II-Studien gezeigt werden konnte, dass die Addition von PD-1-Inhibitoren zur Radio-(Chemo-)Therapie ohne relevante Zunahme der Toxizität durchführbar ist, sind erste Ergebnisse des Überlebens nach einer Kombination von Checkpoint-

Inhibitoren mit primärer Radio-(Chemo-)Therapie weniger vielversprechend. Die JAVELIN-Head-and-Neck-100-Studie untersuchte in der Phase II bei 697 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen die Addition des Anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab zu einer primären Radiochemotherapie. Avelumab wurde für insgesamt 12 Monate appliziert und gegen Placebo untersucht. Der Kombinationsarm mit Avelumab war schlechter als die Standardtherapie mit Placebo. In der vorgestellten Zwischenanalyse zeigte sich ein besseres progressionsfreies Überleben in der Kontrollgruppe (Radiochemotherapie + Placebo; HR 1,21; 95%-KI 0,93–1,57; einseitiger $p = 0,920$). Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens gingen in ähnlicher Weise zugunsten von Placebo + Radiochemotherapie aus (HR 1,31; 95%-KI 0,93–1,85; 1-seitiger $p = 0,937$) [18].

Kombination von adjuvanter Radio-(Chemo-)Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Verschiedene Studien untersuchen aktuell die Kombination einer adjuvanten Radio-(Chemo-)Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. NCT02775812, NCT03765918, NCT03576417). Beispiele hierfür sind auch die deutschen prospektiven randomisierten Studien ADRISK (NCT03480672) und NadiHN (EudraCT 2016-9004787-20), die eine zusätzliche Gabe von Pembrolizumab zu einer adjuvanten Platin-basierten Radiochemotherapie bei high-risk Kopf-Hals-Karzinomen (ADRISK) bzw. die Addition von Nivolumab zu einer adjuvanten Radiotherapie (NadiHN) untersuchen. Ergebnisse dieser derzeit rekrutierenden Studien stehen noch aus.

Fazit

In den letzten Jahren konnte die Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Kopf-Hals-Karzinomen belegt werden; die Zulassung für Nivolumab und Pembrolizumab im Rahmen der Erst- und Zweitlinientherapie ist erfolgt. In zahlreichen Studien werden aktuell der Einsatz zu einem früheren Therapiezeitpunkt sowie die Kombination mit anderen immunonkologischen Medikamenten untersucht.

In der Zukunft wird es entscheidend darauf ankommen, über geeignete prädiktive Marker diejenige Subpopulation von Patienten zu definieren, die von einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren.

Summary

The treatment of advanced head and neck cancer has changed in recent years. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in second- and first-line therapy of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) has been demonstrated in the CheckMate-141, KEYNOTE-040, and KEYNOTE-048 trials. Since then, therapy with the PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab has become the standard first- and second-line option. The use of checkpoint inhibitors in neoadjuvant, adjuvant, or primary radiochemotherapeutic concepts for advanced head and neck tumors is currently under investigation.

Keywords: nivolumab, pembrolizumab, head and neck cancer, checkpoint inhibitor

Literatur

1. Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-67.
2. Cohen EEW et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393: 156-67.
3. Burtneß B et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394:1915-28.
4. Ferris RL et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45-51.
5. Gillison ML et al. Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) for platinum-refractory (PR) recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN; Checkmate 141): Outcomes in first-line (1L) R/m patients and updated safety and efficacy. *J Clin Oncol* 2017; 35: abstr 6019.
6. Dietz A et al. HANNA: Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany. *ASCO* 2020; 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6532.
7. Ferris RL et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol* 2020; 31: 942-50.
8. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-kestrel-phase-iii-trial-for-imfinzi.html>, Stand 07.02.2021.
9. Brahmer JR et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714-68.
10. Ilie M et al. Assessment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients. *Virchows Arch* 2016; 468: 511-25.
11. Ilie M et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Ann Oncol* 2016; 27: 147-53.
12. Gopalakrishnan V et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
13. Ferris RL et al. An open-label, multicohort, phase 1/2 study in patients with virus-associated cancers (CheckMate 358): Safety and efficacy of neoadjuvant nivolumab in squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2017; 28, suppl_5, mdx440.041.
14. Wise-Draper et al. Phase II multi-site investigation of neoadjuvant pembrolizumab and adjuvant concurrent radiation and pembrolizumab with or without cisplatin in resected head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl; abstr 6017).
15. Uppaluri R et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017; 35: 6012-12.
16. Heemskerk B et al. The cancer antigenome. *EMBO J* 2013; 32: 194-203.
17. Liu J et al. Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov* 2016; 6: 1382-99.
18. Cohen et al. Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN) *Ann Oncol* 2020; 31 (suppl. 4): S599-S628. 10.1016/annonc/annonc277, ESMO 2020.
19. Tao Y et al. LBA38 - Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" randomized trial *Ann Oncol* 2020; 31 (suppl. 4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.



Prof. Dr. med. Susanne Wiegand
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10-14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-217 20
Susanne.Wiegand@medizin.uni-leipzig.de



Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10-14
04103 Leipzig
Gunnar.Wichmann@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Andreas Dietz
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10-14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41- 97-2 17 00
Andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de

Therapie-Deeskalation beim HPV16-positiven Oropharynxkarzinom – Annahme und Wirklichkeit

Andreas Dietz, Gunnar Wichmann, Susanne Wiegand

Das Oropharynxkarzinom (OPSCC) stellt aufgrund seiner weltweiten Inzidenzzunahme und der Assoziation mit dem humanen Papillomavirus HPV-16, aber auch mit chronischem Tabak-/Alkoholkonsum eine genetisch heterogene Tumorgruppe mit hoher prognostischer Diversität dar. Die Übersichtsarbeit versucht, die aktuelle Sicht auf die Therapie-Diversifikation des OPSCC im Hinblick auf die Assoziation mit HPV16 darzustellen. Die Übersicht erfolgt auf Basis der aktuellen relevanten Literatur sowie der derzeit laufenden Studien. Die momentan widersprüchliche retro- und prospektive Studienlage, die auf dem Boden retrospektiver Daten erstellte 8. Edition der TNM-Klassifikation und die noch wenigen prospektiven Daten zur Therapie-Deintensivierung ermahnen aktuell eher zu einer konservativen Therapiebetrachtung.

Schlüsselwörter: Oropharynxkarzinom, HPV16, Therapie-Deintensivierung, Deeskalation, transorale Roboter-Chirurgie (TORS)

In den letzten 20 Jahren hat sich das Oropharynxkarzinom (OPSCC) mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 16/100.000 bei Männern und ca. 6/100.000 bei Frauen als das Karzinom im Kopf-Hals-Bereich in Deutschland mit der am stärksten steigenden Inzidenz entwickelt.

Für Zungengrund- und Tonsillenkarzinome konnte gerade bei jungen Erwachsenen ein Anstieg der Neuerkrankungen gezeigt werden (Tonsillenkarzinome: zwischen 2013 und 2020 Anstieg von 1.249 auf 1.818 Neuerkrankungen/Jahr; Zungengrundkarzinome: entsprechend Anstieg von 823 auf 1.075 Neuerkrankungen/Jahr (Robert Koch-Institut)). Die Plattenepithelkarzinome des Oropharynx ran-

gieren mittlerweile an sechster Stelle der häufigsten Krebsformen bei Männern [1].

Für die Gruppe der OPSCC-Patienten fällt auf, dass die „klassischen“ Risikofaktoren Tabak-/Alkoholkonsum in den Schatten der prominent gewordenen und kausal hinreichend untermauerten Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) Subtyp 16 getreten sind (insbesondere die am stärksten zunehmenden Tonsillen- und Zungengrundkarzinome), ohne jedoch den Stellenwert des Tabak- und/oder Alkoholkonsums als Hauptrisikofaktoren für das OPSCC in Europa zu schmälern. Andl und Bosch hatten bereits 1998 erstmals auf Basis von Zellzyklus-Analysen an einer Patientenserie auf die-

sen klinisch relevanten Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen und dem Auftreten von OPSCC hingewiesen [2].

Eine HPV-Übertragung erfolgt überwiegend durch Haut- und Schleimhautkontakt. Aktuell besteht die Annahme, dass etwa 30–40 Subtypen primär durch ungeschützten Sexualverkehr (genital, anal, oral), aber wahrscheinlich auch durch Kontakt zu öffentlichen Feuchflächen wie Toiletten, Türgriffen, Badeanstalten etc. übertragen werden.

Man geht heute davon aus, dass es sich bei HPV-assoziierten OPSCC um eine genetisch diverse, von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidbare eigene Subgruppe handelt [3–5].

Anzeige

Rein HPV-assoziierte Tumoren zeigen häufig einen hornarmen, an ein basaloïdes Plattenepithelkarzinom erinnernden histologischen Phänotyp, ohne jedoch der Subgruppe der basaloïden Plattenepithelkarzinome im engeren Sinne zugehörig zu sein. Da die entsprechende Morphologie aber einer gewissen Variationsbreite unterliegt, ist eine alleinige histologische Zuordnung unzuverlässig. Der Nachweis von HPV16-mRNA E6*I, einer für die neoplastische Transformation ursächlichen frühen („early“, E) für die Proteine E6 und E7 kodierenden Sequenz, wird derzeit als sicherste Nachweismethode der definitiven HPV16-Assoziation angesehen, ist aber in der Routine oft nicht möglich (Frischmaterial) [1]. Tatsächlich berichten relevante Autoren von 15 % bis 23 % der p16-positiven OPSCC, die schließlich in der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und In-situ-Hybridisierung HPV16-negativ waren [6–8]. Ungeachtet dieser Unschärfe ist p16 die heute praktikabelste und billigste Methode der indirekten HPV-16-Detektion und wird daher übereinstimmend – auch vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) und dem Union for International Cancer Control (UICC)-TNM-Komitee – empfohlen, allerdings „noch“ ohne therapeutische Konsequenzen.

Aus retrospektiven Analysen liegt die Vermutung nahe, dass HPV-assoziierte OPSCC erheblich besser auf die bisherigen Therapiekonzepte ansprechen. Sowohl nach primärer chirurgischer als auch Radio- bzw. Radiochemo- bzw. Anti-EGFR-Behandlung zeigt diese Tumorgruppe ein signifikant besseres Überleben. In der Mehrheit der Studien lag das Gesamtüberleben im Durchschnitt aller Erstdiagnosestadien nach 5 Jahren für

HPV-positive (bzw. p16-positive) Oropharynxmalignome bei bis zu 80 % und für HPV-negative bei 30–35 % [1].

2017 wurde daher in der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation (UICC, AJCC) der HPV-assoziierten unterschiedlichen Betrachtung mit einer Neuordnung der Tumorstadien und des N-Status Rechnung getragen. Ist also ein Oropharynxkarzinom p16-positiv, werden unter Stadium I – anstatt wie bisher ausschließlich T1N0M0-Tumoren – neuerdings T1,2 und N0,1-Tumoren zusammengefasst. Stadium II umfasst sogar T1–3, N0–2-Tumoren gegenüber vorher ausschließlich erlaubten T2N0-Tumoren [9]. Dieses fast gefährliche „Downstaging“ hat bislang rein prognostische Bedeutung, da in retrospektiven Analysen aufgrund der schlechten Stadien-Diskriminierung bei HPV-Positivität Handlungsbedarf gesehen wurde. Man muss also bei der neuen Betrachtung von Tumorstadien sehr darauf achten, insbesondere bei paralleler Tabak-, Alkohol- und HPV-Assoziation, nicht in die Gefahr des zu geringen Umfangs bzw. der mangelnden Intensität von vorgeschlagenen Therapiemaßnahmen zu geraten [10].

Um es klarer zu formulieren: Die übereilt verabschiedete 8. Novellierung der TNM-Klassifikation führte zu großer Verwirrung unter Kopf-Hals-Onkologen, da die Datenbasis nur aus retrospektiven Betrachtungen der ICON-S-Studie von nahezu ausschließlich mit Radio-(Chemo)-Therapie behandelten Oropharynxkarzinom-Patienten gezogen wurde [11] und sich therapeutische Implikationen definitiv (noch) nicht ergeben. Entsprechend groß ist die aktuelle Unsicherheit, wie man das OPSCC im Spiegel der

aufgezeigten Entwicklungen optimal behandeln kann. Auch gibt es große Unsicherheiten bei der Früherkennung; so drängen Schnelltestverfahren zur HPV-Detektion ohne ausreichende klinische Prüfung auf den Markt. Als gesichert gilt die Prävention. Es gelten die HPV-Impfempfehlungen in Analogie zum Zervixkarzinom; seit 2018 ist die HPV-Impfung auch für Jungen Kassenleistung [12].

Therapeutische Betrachtung

Aktuelle Therapiestandards in Deutschland

Die Therapieempfehlungen des Oropharynxkarzinoms sind weltweit sehr heterogen und reichen von primärer Chirurgie bis hin zur alleinigen Bestrahlung/± Chemotherapie bei p16-Positivität.

Generell ist ein Trend zur transoralen Resektion plus Neck dissection plus adjuvante Radio-(Chemo-)Therapie auch bei größeren Tumoren zu beobachten. Transmandibuläre Zugänge sind aufgrund der höheren Zugangsmorbidität (allein die bleibende sichtbare Narbe durch Unterlippe und Kinn) kritisch zu sehen und im Kontext des modernen Zugangsspektrums (transzervikal lateral, suprahyoidal, transoral) nur noch sehr selten notwendig.

Über die einzelnen Operationstechniken des Primärtumors wird aufgrund der hohen Komplexität aus Resektions- und Rekonstruktionstechniken auf die bestehenden Operationslehren verwiesen [13]. Bei der Neck dissection wird zwischen einer elektiven (bei cN0-Situation prophylaktischen) und einer kurativen Neck dissection (bei cN+ Situation) unterschieden.

Das chirurgische Ausmaß der Neck dissection wird nach Robbins [14] klassifiziert: Die selektive Neck dissection (SND) ist die heute am häufigsten empfohlene und durchgeführte Form der Neck dissection. Bei cN0-Situation wird bis zu T2 und strenger Einseitigkeit des Primärtumors die einseitige selektive Neck dissection (Level IIa–IV, ggf. V), bei größeren T-Stadien oder Mittelliniennähe oder gar -überschreitung das beidseitige Vorgehen empfohlen. Bei N+ Situation richtet sich das Ausmaß der Neck dissection nach dem N-Status ($N > 1$) und sollte überwiegend beidseitig erfolgen.

Eine gewisse Effektivität der präoperativen (neoadjuvanten) Induktions-Chemotherapie (ICT) mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) oder des Gesamtüberlebens (OS) bei Patienten mit OHNSCC wurde zwar in der Publikation der GETTEC-Studiengruppe im Jahre 2000 postuliert [15], die Hypothese aber bereits kurz darauf von einer italienischen Studiengruppe nicht bestätigt [16]. In einer Studie aus jüngerer Zeit zeigte sich keinerlei Vorteil einer ICT mit TPF (Docetaxel/Cisplatin/5-FU) bei 222 Patienten mit lokal fortgeschrittenem OPSCC [17], sodass die ICT in den Standards für das OPSCC aktuell nicht empfohlen wird.

Bei nicht-resektablen Tumoren ist, wenn es der Allgemeinzustand des Patienten zulässt, die simultane Radiochemotherapie (RCH) mit Cisplatin als Therapiestandard anzusehen. Im angloamerikanischen Raum ist die RCH bzw. alleinige Radiotherapie (R) auch bei kleineren, gut resektablen OPSCC bisheriger Standard [1]. Mehrere Phase-III-Studien

konnten eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und meist auch des OS durch die zusätzliche simultane Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung nachweisen.

Eine umfangreiche Metaanalyse randomisierter Studien der Jahre 1963–2000 zeigte einen signifikanten absoluten Überlebensvorteil durch die simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung von 6,5 % nach 5 Jahren [18]. Eine Metaanalyse von Budach et al. [19] konnte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 12 Monate durch die simultane Chemotherapie nachweisen. Die am häufigsten eingesetzten Zytostatika sind Cisplatin, Carboplatin, 5-FU und Mitomycin C, wobei mit Cisplatin oder der Kombination aus Cisplatin und 5-FU bisher die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Das am weitesten verbreitete und als Therapiestandard zu betrachtende Konzept besteht aus der Gabe von Cisplatin ($100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) an den Tagen 1, 22 und 43 der Strahlentherapie.

Therapeutische Implikationen für das OPSCC unter Berücksichtigung des HPV-16-Status

Den zentralen Ausschlag für die HPV-16-abhängigen therapeutischen Betrachtungen gaben die im Jahre 2021 publizierten retrospektiven Analysen einer amerikanischen Studie (RTOG 0129), bei der eine akzelerierte fraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin gegen eine Standard-fraktionierte Strahlentherapie mit Cisplatin verglichen wurde. Kian Ang vom MD Anderson Center (leider 2013 unverhofft verstorben) konnte abhängig von Tabakkonsum, HPV16-Status, N-Status und

Tumorgroße einen dreigliedrigen Score erarbeiten, nach dem die Gruppe der „low risk“ Tumoren (HPV16-pos, ≤ 10 pack years oder > 10 pack years + N0-N2a) von „intermediate risk“ Tumoren (HPV16-pos + > 10 pack years + N2b–N3 oder HPV16-neg, $+ \leq 10$ pack years + T2–T3) und „high risk“ (alle anderen HPV-negativen Tumoren) abgegrenzt wurden.

Grob gesprochen unterschieden sich die HPV16-positiven Niemalsraucher im 5-Jahresüberleben von den HPV16-negativen Starkrauchern bezüglich des 5-Jahresüberlebens um fast 50 % [20].

Da es in Nordamerika einen starken Trend zur primären Strahlentherapie des OPSCC gibt, wurde insbesondere dort die hierzulande strittige Empfehlung propagiert, dass aufgrund der HPV-(p16)-assoziierten höheren Strahlensensibilität des OPSCC generell die primäre Strahlentherapie der Chirurgie vorgezogen werden solle. Gleichsam erlebte die transorale Laser-Mikrochirurgie (TLM) einen Aufschwung – und damit die chirurgische Therapie des OPSCC. Bruce Haughey und Kollegen konnten in einer multizentrischen Studie sehr beeindruckend darstellen, dass auch für die TLM die p16-positiven Patienten erheblich bessere Überlebensraten aufwiesen als die p16-negativen [21]; sie widersprachen damit der Annahme, dass p16-Positivität gleichbedeutend mit der notwendigen alleinigen Indikation zu einer primären Radio-/ bzw. Radiochemotherapie sei. Insofern ist p16-Positivität als positiver prognostischer, nicht als prädiktiver Marker anzusehen.

Die gleiche Arbeitsgruppe fand auch in retrospektiven Analysen heraus, dass bei der postoperativen adjuvanten Therapie mittels kombinierter Radiochemothe-

rapie der additive Nutzen einer Chemotherapie bei extrakapsulärer Tumorausdehnung (ECS) in der Halslymphknotenmetastase bei p16-Positivität ausblieb [22]. Diese Frage wird aktuell in einer prospektiven US-Studie geklärt (Adjuvant De-escalation, Extracapsular spread, P16+, Transoral (A.D.E.P.T) Trial for Oropharynx Malignancy; Washington University, St. Louis). Die aktuell in den USA zugelassene transorale Roboter-Chirurgie (TORS) mit dem Da-Vinci-Teleskop (Intuitive Surgical) [23] hat eine geradezu euphorische Diskussion zur minimal invasiven Chirurgie von resektablen OPSCC ausgelöst; namhafte Radioonkologen wie Harry Quon (John Hopkins, Baltimore) und David Brizel (Duke University, Durham) setzen sich unter dem Eindruck erheblicher in der Vergangenheit aufgefallener Spättoxizitäten nach primärer Radiochemotherapie mit Cisplatin dafür ein, in Verbindung mit TORS schonendere adjuvante Strahlentherapiekonzepte zu entwickeln. Neue TORS-Konzeptüberlegungen führten mittlerweile zu zahlreichen technischen Weiterentwicklungen, wie etwa dem Flex Robotic System [24].

Die vermeintliche Überbewertung multimodaler Therapieansätze, nicht zuletzt durch die asymmetrische Studiendatenlage zugunsten nicht-operativer Therapieverfahren und damit Verdrängung konventioneller chirurgischer Verfahren in den USA, scheint aktuell einen drastischen Paradigmenwechsel zu erfahren. Unter dem fördernden Schirm des NIH in den USA werden aktuelle Studien zur TORS und TLM begleitet, die den Stellenwert dieser Chirurgie im Spiegel der HPV-Assoziation untersuchen sollen [25].

Unterstützt wird der Perspektivwechsel durch eine retrospektive Untersuchung zur alleinigen chirurgischen Therapie versus kombiniert chirurgischer und adjuvanter Radio-(Chemo)-Therapie von Stadium-I-Tumoren anhand der Daten aus der National Cancer Database von 2.463 Patienten mit HPV16-assoziiertem OPSCC [26].

Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied im 4-Jahres-OS zwischen den Gruppen mit allein chirurgischer, bi- oder trimodaler Therapie im Niedrigrisikokollektiv mit lediglich 0–1 Lymphknotenmetastasen. Bei Patienten mit intermediärem Risiko, entsprechend 2–4 Lymphknotenmetastasen, mikroskopisch extranodulärem Wachstum oder Lymphgefäßinvasion, ließ sich aufgrund der Diversität der Gruppen in der Risikostratifizierung der retrospektiven Analyse keine valide Aussage treffen; im 4-Jahres-Überleben war aber auch hier kein signifikanter Unterschied zu sehen [27].

Bemerkenswert ist eine von Nichols et al. in *Lancet Oncology* publizierte Phase-II-Studie (34 Patienten pro Arm; 88 % p16-positiv), bei der erstmals im prospektiven Direktvergleich die operative (TORS) der radioonkologischen Therapie von T1–2, N0–2-Tumoren gegenübergestellt wurde (ORATOR: „Oropharynx Radiotherapy versus Transoral Robotic Surgery“) [28]. Der primäre Endpunkt adressierte die Lebensqualität bezogen auf die Schluckfunktion (MDADI-Score) nach einem Jahr, wobei ein klinisch bedeutsamer Unterschied bei einer Differenz von mehr als 10 Punkten definiert wurde. Wenngleich der MDADI-Score zu allen Zeitpunkten zugunsten der primär radio-(chemo)-therapeutisch behandelten Patientengruppe verschoben war,

wurde ein klinisch bedeutsamer Unterschied im Gesamtscore nicht erreicht [28].

Einige Kritik wurde zu dem in der Studie definierten chirurgischen Vorgehen laut: So wurde die Tracheotomie routinemäßig durchgeführt, obgleich sie nicht immer notwendig ist und einen negativen Einfluss auf die Schluckfunktion hat. Zudem wurde ein Sicherheitsabstand von 1 cm gewählt, während international 5 mm Konsens sind. Darüber hinaus ist TORS im Vergleich zur TLM wegen der weiten Expositionsnotwendigkeit mit sperrigen Retraktoren und den vergleichsweise groben Resektionsinstrumenten ein relativ grober Ansatz.

Zusammengefasst ist das aktuelle chirurgische Vorgehen in Deutschland bei diesen kleineren Tumoren deutlich zurückhaltender und bei transoralem Vorgehen mittels TLM behutsamer; nicht in jedem Fall wird eine begleitende Schutztracheotomie durchgeführt. Auch wenn in einer Pressemeldung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) vom 24.01.2020 die ORATOR-Studie als vermeintlicher Überlegenheits Hinweis der Radio-(Chemo)-Therapie gegenüber der TORS interpretiert wurde [29], beantwortet sie nicht die definitive Frage, welches Verfahren hierzulande bei oropharyngealen Malignomen (ca. 35 % p16 positiv, in der Regel additiver Tabak- und/oder Alkoholkonsum) onkologisch und funktionell überlegen ist.

Obwohl bislang nur retrospektiv gezeigt wird, wird bei p16-Positivität über eine Therapie-Deeskalation nachgedacht. Diese bestünde in einer reduzierten Gesamtstrahlendosis oder der Reduktion bzw. Unterlassung der Chemotherapie. Brian

O'Sullivan formulierte als erster einen Vorschlag zur Deeskalation, der sich auf die Subgruppe der HPV-positiven T1–3-Patienten mit N0–2a und 10 pack years oder N2b bezog [28]. Diese Subgruppen boten retrospektiv keinen Unterschied (Radio- vs. Radiochemotherapie), an Fernmetastasen zu erkranken. Dennoch formulierte O'Sullivan selbst, dass prospektive Studien notwendig seien und daher aktuell klinische Empfehlungen nicht gegeben werden könnten.

Äußerste Vorsicht bei der Indikationsstellung ist auch deshalb geboten, weil die Bereitschaft der Patienten, Einbußen im Hinblick auf ihre Überlebenschancen nach einer Therapie-Deeskalation hinzunehmen, im Allgemeinen gering ist [31]. Die erste offizielle Darstellung prospektiver kontrollierter Daten einer Therapie-Deeskalation beim p16-positiven OPSCC wurde auf dem ESMO 2018 von Mehanna et al. vorgestellt.

In der britischen multizentrischen Phase-III-Studie De-ESCALaTE (Determination of Epidermal growth factor receptor-inhibitor (cetuximab) vs. standard chemotherapy (Cisplatin) early And Late Toxicity Events in HPV+ oropharyngeal squamous cell carcinoma) wurde bei p16-positiven OPSCC die als Standardtherapie empfohlene Radiochemotherapie mit Cisplatin mit einer kombinierten Radiotherapie mit Cetuximab bezüglich Toxizität und Gesamtüberleben verglichen (n = 334).

Bei zwar erhöhter Zahl von schwerwiegenden Toxizitäts-Ereignissen in der Cisplatin-Gruppe war jedoch das OS in der Cetuximab-Gruppe bedeutend niedriger (2-Jahres-OS: 97,5 % vs. 89,4 %, p = 0,001; Abb. 1) [32].

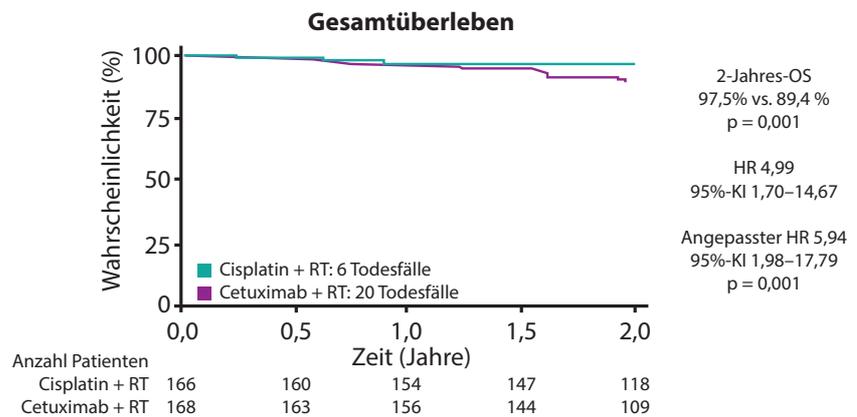


Abb. 1 Gesamtüberleben in der De-ESCALaTE-Studie unter einer Behandlung mit Cisplatin plus Radiotherapie (RT) versus Cetuximab plus RT. Mod. nach [32].

Die in den USA durchgeführte analoge Deeskalationsstudie RTOG 1016 zeigte ein zur britischen Studie identisch negatives Ergebnis [33].

Auch wenn die ersten Ergebnisse dieser beiden genannten Studien ein herber Dämpfer für die anfängliche Deeskalations-Euphorie waren, geht die klinische Forschung weiter, und neuere Studien an kleineren HPV-positiven OPSCC geben Grund zu vorsichtigem Optimismus: So berichten aktuell Yom et al über die Ergebnisse der NRG HN002, einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie (RCT), die durchgeführt wurde, um einen geeigneten Deeskalationsarm der geplanten Phase II oder III, NRG HN005, auszuwählen [34]. Eingeschlossen wurden Patienten mit p16-positiven T1–T2 N1–N2b M0 oder T3 N0–N2b M0-OPSCC (7. TNM-Klassifikation) mit einer Raucheranamnese von ≤ 10 pack years diagnostiziert. Qualifizierte Patienten wurden zufällig entweder einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) mit reduzierter Dosis auf 60 Gy mit wöchentlich Cisplatin (40 mg/m²) oder einer IMRT mit reduzierter Dosis auf 60 Gy allein über einen moderat ak-

zelerierten 5-Wochen-Zeitplan zugeordnet. Um als zukünftiger Arm für NRG HN005 betrachtet zu werden, musste der Gewinner dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie die Ziele eines 2-Jahres-PFS von mindestens 85 % (historische Schwelle) und eines einjährigen Durchschnittswertes von mindestens 60 im MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) erreichen.

Letztendlich erreichte der IMRT plus Cisplatin-Arm beide Ziele mit einem 2-Jahres-PFS von 90,5 % und einem 1-Jahres-MDADI-Mittelwert von 85,3, während der mäßig akzelerierte IMRT-Arm deutlich unterlegen war (2-Jahres-PFS 87,6 %; 1-Jahres-MDADI-Mittelwert 81,76).

Angesichts dieser Ergebnisse wurde die 60-Gy-IMRT + Cisplatin als Prüf-Deeskalationsarm für die Phase-II/III-Studie NRG HN005 ausgewählt, der mit dem Standardarm (70-Gy-IMRT + Cisplatin) und dem weiteren Prüfarm 60-Gy-IMRT + Nivolumab verglichen werden soll.

Die Induktions-CT (IC) kommt im Zusammenhang mit der Response-Evaluation bei HPV-positiven OPSCC wieder

ins Gespräch. Die Ergebnisse einer deutschen Phase-II-Studie zum Stellenwert der IC mit dosismodifiziertem TPF (TISOC-1) zeigen, dass das Ansprechen auf eine präoperative IC signifikant mit der Prognose korreliert [35]. Die frühe prognostische Einschätzung mittels IC hat sich insbesondere bei Larynx- und Nasennebenhöhlen-Karzinomen (SNUC) bewährt. Beim Larynxkarzinom kann sie sogar für die Therapieentscheidung zwischen Laryngektomie oder organerhaltender Multimodaltherapie äußerst hilfreich sein [36, 37] und fand daher Einzug in die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie zum Larynxkarzinom.

Neuere Studien wie die OPTIMA-Studien aus Chicago nutzen die IC zur Selektion und Deeskalation bei lokal fortgeschrittenen HPV-positiven OPSCC [38]. Hierbei wurde das Responseverhalten nach drei Zyklen IC mit Carboplatin und nanoparticle albumin-bound(nab)-Paclitaxel als dynamischer Biomarker beobachtet und abhängig davon die anschließende Bestrahlungsdosis modifiziert. Rosenberg und Vokes berichteten kürzlich von den vielversprechenden ersten Ergebnissen der OPTIMA-Studien und sehen bei 2-Jahres-PFS von 94 % zukünftig einen hohen Stellenwert der IC zur Responsestratifikation für deeskalierte RCH-Protokolle oder Chirurgie [39]. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die Quarterback-Studie, die lediglich die guten Responder nach IC in zwei unterschiedlich dosierte RCH-Arme randomisiert [40]. Weitere genomische Biomarker (negative Faktoren: Inaktivierung von p53, *PIK3CA*-Mutation; Mutant Allele Tumor Heterogeneity (MATH) score; Östrogenrezeptor-alpha-Expression; positive Faktoren: Verlust von TRAF3/

CYLD) werden aktuell diskutiert, die über die stärkere Berücksichtigung der individuellen Tumorbiologie zu einer besseren Therapieselektion für Deeskalations-Varianten führen könnten [39].

Da aktuell noch eine Reihe von großen Deintensivierungs-Studien laufen (ADEPT, PATHOS, ECOG-331, NRG HN002, Quarterback, TROG-12.01 und EORTC-1420 „Best-Of“), sollte man mit einer abschließenden Bewertung noch warten und sich bestenfalls an den laufenden Studien beteiligen.

Aktuell laufende Deeskalations- bzw. Therapieoptimierungs-Studien zum OPSCC in Deutschland

Explizit soll an dieser Stelle auf die Deeskalationsstudie PATHOS sowie die Therapieoptimierungs-Studien EORTC-1420 „Best-Of“ hingewiesen werden, die aktuell in Deutschland laufen bzw. initiiert werden. Bei PATHOS (Postoperative Adjuvant Treatment for HPV-positive tumourS) handelt es sich um eine EORTC(European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-Phase-III-Studie mit einer risikostratifizierten, adjuvanten Behandlung verminderteter Intensität bei Patienten mit ausschließlich p16-positiven Oropharynxkarzinomen, die sich einer transoralen Operation (TLM, TORS oder transoral mit Monokaustik) plus Neck dissection unterziehen (EudraCT-Nummer: 2014-003392-32; NCT02215265). Die deutschen Zentren werden über eine Sonderförderung der Deutschen Krebshilfe unterstützt. Ziel der Studie ist es, festzustellen, ob eine Verringerung der Intensität der adjuvanten Behandlung, entweder durch eine Reduktion der Dosis der Strahlentherapie oder bei Patienten mit positiven

Schnitträndern und/oder extrakapsulärem Wachstum durch den Wegfall der Chemotherapie zu einer besseren langfristigen Schluckfunktion führt.

Die Vorläufer-Phase-II-Studie wurde in den letzten Jahren in England durchgeführt (NCRI Head and Neck Clinical Studies Group Mererid Evans, Terry Jones). Die experimentelle Dosis von 50 Gy in 25 Fraktionen wurde vom National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting on transoral resection of pharyngeal cancer empfohlen und wird derzeit in einer parallelen US-amerikanischen Studie (ECOG 3311) zu transoral resezierten HPV-positiven OPSCC (NCT01898494) verwendet (Abb. 2). Die Studienleitung in Deutschland hat Frau Prof. Dr. Susanne Wiegand, HNO-Universitätsklinik Leipzig, inne.

Bei der EORTC-1420 handelt es sich ebenfalls um eine EORTC-Studie mit deutscher Beteiligung und Förderung der deutschen Zentren durch die Deutsche Krebshilfe. Hierbei geht es um den Direktvergleich kleiner Kopf-Hals-Tumoren (auch Oropharynx, stratifiziert nach p16) von primärer transoraler Chirurgie mit primärer Strahlentherapie (Phase III study assessing the “best of” radiotherapy compared to the “best of” surgery (transoral surgery (TOS)) in patients with T1–T2, N0–N1 oropharyngeal, supraglottic carcinoma and with T1, N0 hypopharyngeal carcinoma; NCT02984410). Im Vordergrund dieser Therapieoptimierungsstudie steht ähnlich wie bei der oben beschriebenen ORATOR-Studie die Spätfunktionalität (Kontakt über Prof. Dr. Peter Klusmann, HNO-Universitätsklinik Köln; peter.klusmann@uk-koeln.de).

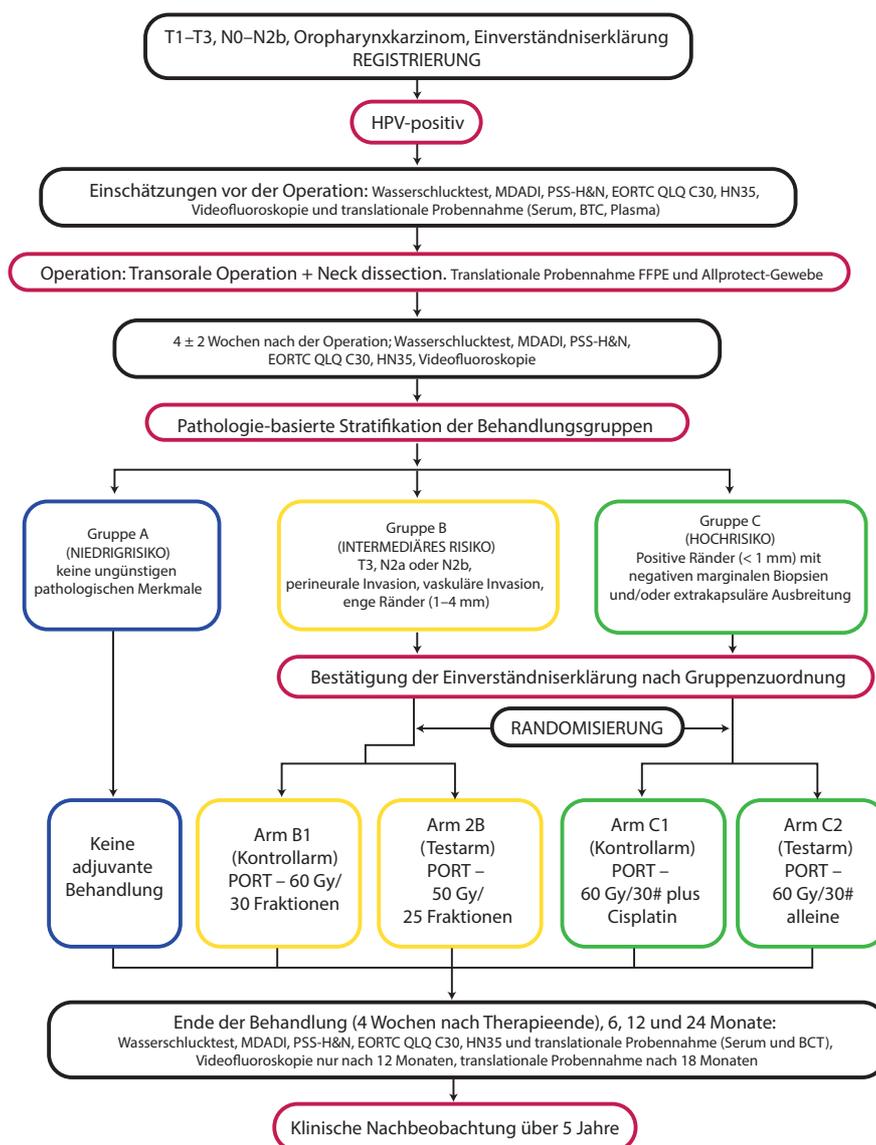


Abb. 2 Studienschema der PATHOS-Studie. Quelle: Autoren.

Rezidiv-/Metastasentherapie

Ca. 10–25 % der Patienten mit p16-positiven Oropharynxkarzinomen erleiden in den ersten 3 Jahren nach Primärtherapie einen Tumorprogress. Die Frage, ob im Falle eines Rezidivs oder im Falle der Fernmetastasierung (rezidiviert/metastasiert; R/M) ebenso ein p16-abhängiger Prognoseeffekt besteht, ist bislang ungeklärt.

In einer retrospektiven Analyse an 181 Patienten (105 p16-positiv) aus den RTOG-Studienkollektiven 0129 und

0522, die alle mit einer primären RCH behandelt wurden, wurde die Situation nach Tumorprogress beobachtet. Die beiden p16-abhängigen Gruppen boten keinen Unterschied in der Betrachtung der Zeit bis Progression.

Nach einem medianen Follow-up von 4 Jahren zeigten die p16-positiven Patienten ein signifikant besseres Überleben als die p16-negativen (2-Jahres-OS 54,6 vs. 27,6 % median, 2,6 vs. 0,8 Jahre; $p=0,001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass auch

der Status p16-Positivität bei R/M-Tumoren mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht [41], insbesondere dann, wenn eine komplette Salvage-Resektion noch möglich ist. In Übereinstimmung mit einigen historischen Arbeiten stellen auch heute bei gegebener Resektabilität das T- und N-Stadium sowie der R-Status den höchsten prognostischen Stellenwert nach Salvage-Chirurgie dar [42].

Die aktuellen Standards in der Erst- und Zweitlinien-Therapie werden im Beitrag von Susanne Wiegand et al. (Seite 191) beleuchtet, sodass an dieser Stelle darauf verzichtet wird.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass 2021 die gemeinsame S3-Leitlinie innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebshilfe und DKG zum Oro- und Hypopharynxkarzinom unter Federführung von Wilfried Budach und Andreas Dietz nach positivem Förderungsbescheid auf den Weg gebracht wurde.

Fazit

Aus retrospektiven Analysen ist bekannt, dass HPV-assoziierte OPSCC erheblich besser auf die bisherigen Therapiekonzepte ansprechen. Sowohl nach primärer chirurgischer als auch Radio- bzw. Radiochemo- bzw. Anti-EGFR-Behandlung zeigt diese Tumorgruppe ein signifikant besseres Überleben. Die ersten prospektiven Studien [32, 33] zur Gleichwertigkeit einer primären Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zu Cetuximab beim p16-positiven OPSCC weisen für Cetuximab eine signifikant schlechtere Gesamtüberlebensrate aus und konnten weder gleiches Überleben noch geringere Toxizität nach Therapie-

Deintensivierung mit Cetuximab verifizieren. Es gibt keine Evidenz, dass bei HPV-Assoziation lediglich primäre Strahlentherapiekonzepte zur Anwendung kommen sollten. Aktuell wurde in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation (UICC, AJCC) mit einer Neuordnung der Tumorstadien und des N-Status lediglich der HPV-assoziiert besseren Prognose von p16+ OPSCC Rechnung getragen; diese Betrachtungen sind ohne therapeutische Bedeutung.

Aufgrund der aktuellen Datenlage wird die Standardtherapie des OPSCC zum heutigen Zeitpunkt nicht durch den jeweiligen HPV/p16-Status beeinflusst. In Anbetracht der aktuellen Studienlage ist prospektiv eine Diversifizierung der Therapieempfehlungen für das HPV-positive OPSCC zu erwarten. Die S3-Leitlinienarbeit zum Oropharynxkarzinom innerhalb des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, Deutschen Krebshilfe und DKG wurde in 2021 aufgenommen.

Summary

Oropharynx carcinoma (OPSCC) is a genetically heterogeneous tumor group with high prognostic diversity due to its worldwide increase in incidence and the association with the human papillomavirus HPV-16, but also chronic tobacco/alcohol consumption. The review attempts to present the current view on therapy and prevention of OPSCC with respect to association with HPV16. The overview is based on the current relevant literature as well as current studies. The OPSCC presents itself as a very complex, genetically heterogeneous group of head and neck tumors, which should therefore

be considered in detail. The currently contradictory study situation, the current TNM classification (8th edition) and the prospective patients to be awaited on the basis of retrospective data for the intensification of therapy are currently more likely to encourage conservative treatment.

Keywords: Oropharynx carcinoma, HPV16, therapeutic intensification, transoral robotic surgery (TORS)

Literatur

1. Dietz A et al. Current Status of therapy and prophylaxis of oropharyngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie*. 2018; 97:123-37.
2. Andl T et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. *Cancer Res* 1998; 58: 5-13.
3. Wichmann G. Variation of HPV Subtypes with Focus on HPV-Infection and Cancer in the Head and Neck Region. *Recent Results Cancer Res*. 2017; 206: 113-22.
4. Wagner S et al. HPV-associated head and neck cancer: mutational signature and genomic aberrations. *HNO* 2015; 63: 758-67.
5. Wichmann G et al.; Leipzig Head and Neck Group (LHNG). The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2015; 137: 2846-57.
6. Smeets SJ et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007; 121: 2465-72.
7. Rischin D et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142-5.
8. Freitag J et al. Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2020; 126:1856-72.
9. 8th Edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumours, January 1, 2017.
10. Boscolo-Rizzo P, Dietz A. The AJCC/UICC eighth edition for staging head and neck cancers: Is it wise to de-escalate treatment regimens in p16-positive oropharyngeal cancer patients? *Int J Cancer* 2017;141: 1490-91.
11. O'Sullivan B et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440-51.
12. STIKO 2019 www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.html
13. Dietz A et al. in: J. Bernier (ed.), *Head and Neck Cancer*, Springer 2016; DOI 10.1007/978-3-319-27601-4_32.
14. Robbins KT et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 536-38.
15. Domenge C et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête*

et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-8.

16. Licita L et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 327-33.
17. Zhong LP et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:744-51.
18. Pignon JP et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NH): An update on 93 randomised trials and 17346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92; 4-14
19. Budach W et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006; 6, 28.
20. Ang KK et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.
21. Haughey BH et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study, a United States multicenter study. *Head Neck* 2011; 33: 1683-94.
22. Sinha P et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3519-30.
23. Weinstein GS et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012; 122: 1701-7.
24. Mattheis S et al. Flex Robotic System in transoral robotic surgery: The first 40 patients. *Head Neck* 2017; 39: 471-75.
25. Adelstein DJ et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* 2009; 31: 1393-422.
26. Cramer JD et al. Treatment deintensification to surgery only for stage I human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl. 15): doi:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6003.
27. Langer C et al. The role of chemoradiotherapy in curative treatment of head and neck cancer; *Laryngorhinootologie*, Online publiziert: 27.01.2021
28. Nichols AC et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1349-59.
29. PRESSEMITTEILUNG DEGRO, 24. Januar 2020; Mund-Rachen-Krebs: Radiotherapie führt zu weniger Schluckstörungen als die Roboter-gesteuerte OP.
30. Brian O'Sullivan Huang SH et al. Deintensification Candidate Subgroups in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer According to Minimal Risk of Distant Metastasis *J Clin Oncol* 2013: 543-550.
31. Brotherston et al. Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. *Head & Neck* 2013; 35: 151-59.
32. Mehanna H et al. Cetuximab versus cisplatin in patients with HPV-positive, low risk oropharyngeal cancer, receiving radical radiotherapy. *Ann Oncol* 2018; 29: suppl_8.
33. Gillison ML et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial; *Lancet* 2019; 393: 40-50.
34. Yom SS et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021 Jan 28: JCO2003128.
35. Inhestern J et al. A two-arm multicenter phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction

chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell cancer (TISOC-1). *Ann Oncol* 2017; 28: 1917-22.

36. Wichmann G et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle induction chemotherapy by a score based on clinical evaluation, computed tomography-based volumetry and 18F-FDG-PET/CT. *Eur J Cancer* 2017; 72: 144-55.

37. Dietz A et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol* 2018; 29: 2105-14.

38. Seiwert TY et al. OPTIMA: A phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2018; 30: 297-302.

39. Rosenberg A, Vokes EE. Optimizing Treatment De-Escalation in Head and Neck Cancer: Current and Future Perspectives. *The Oncologist* 2021; 26: 40-48.

40. National Cancer Institute. *The Quarterback Trial*; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2012.

41. Fakhry C et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014 Oct 20; 32: 3365-73.

42. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110(3 Pt 2 Suppl 93): 1-18.



Prof. Dr. med. Andreas Dietz
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41- 97-2 17 00
Andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de
(korrespondierend)



Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Gunnar.Wichmann@medizin.uni-leipzig.de



Prof. Dr. med. Susanne Wiegand
HNO-Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig
Tel.: 03 41-97-217 20
Susanne.Wiegand@medizin.uni-leipzig.de

Cisplatin konkomitant zur Radiotherapie im definitiven und adjuvanten Setting

Thomas Kuhnt, Claudia Pohlenz, Peter Hambsch

Seit geraumer Zeit ist die simultane Cisplatin-basierte Chemotherapie im definitiven wie auch im adjuvanten Therapieansatz, appliziert zu einer externen Radiotherapie, der Standard für lokoregional fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Anhand großer, randomisierter Phase-III-Studien wurde die Dosis Cisplatin mit 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verteilt auf 2–3 Gaben im 3-wöchigen Abstand als Standard definiert. Trotz strenger Patientenauswahl ist dieses Hochdosis-Regime nicht allen Patienten applizierbar. Vor allem schwere Cisplatin-assoziierte akute Toxizitäten erzwingen den Therapieabbruch. In den letzten Jahren hat das zu einer intensiven Suche nach geeigneten niedrigdosierten Regimen geführt. Favorisiert wurden wöchentliche Schemata mit Cisplatin 30/40 mg/m² KOF. Große randomisierte Studien blieben allerdings aus. Kürzlich jedoch wurden auf der virtuell abgehaltenen ASCO-Jahrestagung 2020 Daten der japanischen Phase-II/III-Studie JCOG1008 zur Adjuvanz veröffentlicht. Diese Daten könnten möglicherweise einen zukünftigen, alternativen Standard für wöchentliches Cisplatin zu einer konkomitanten Radiotherapie etablieren. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst den aktuellen Stand der Möglichkeiten einer Cisplatin-Gabe gleichzeitig zur Radiotherapie sowohl in der definitiven als auch in der adjuvanten Therapiesequenz zusammen.

Schlüsselwörter: Kopf-Hals-Tumoren, Plattenepithelkarzinome, konkomitante Chemoradiotherapie, Cisplatin, Cetuximab, Toxizität

Heutzutage werden Kopf-Hals-Tumorpatienten mit den verschiedenen Therapie-modalitäten, wie Operation, Radiotherapie, Chemo- und/oder Immuntherapie sowie deren Kombinationen behandelt. Im aktuellen Standard wird die Radiotherapie als Hochvolt- oder Megavolt(MV)-Therapie als 3-dimensionale(3D)-konformale Therapie in fluenzmodulierter Technik durchgeführt [1].

Eingeführt wurde sie als statische oder dynamische intensitätsmodulierte Radiotherapie (Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT); Abb. 1). Weiterentwickelt steht sie auch als volumenmodulierte Rotationstechnik (Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT)) oder helikale Tomotherapie (HT) zur Verfügung.

Aus der Metaanalyse von Pignon et al. wissen wir, dass bei lokoregional fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (LAHNSCC) eine Radiotherapie mit gleichzeitiger Chemotherapie-Applikation eine signifikant bessere 5-Jahres-lokoregionale Tumorkontrolle von $9,3 \pm 1,2$ % und einen 5-Jahres-Überlebensvorteil von $6,5 \pm 1$ % gegenüber einer alleinigen Radiotherapie generiert [2]. Seit dieser Zeit ist die simultane Chemoradiotherapie mit Cisplatin die erste Wahl und der empfohlene Standard.

Die Ergebnisse aus vier großen, prospektiv-randomisierten Phase-III-Studien zu einer konkomitanten Cisplatin-basierenden Chemoradiotherapie gelten als Referenzbehandlung im definitiven wie auch

im adjuvanten Therapie-Setting, wobei das empfohlene Cisplatin-Regime aus 2–3 intravenösen Infusionen mit je 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) im Abstand von 3 Wochen (Tag 1, 22, 43) gleichzeitig zu einer konventionell fraktionierten externen Strahlentherapie besteht [3–6].

Beispielhaft aus der EORTC-Studie 22931 zur postoperativen Radiochemotherapie ist jedoch auch bekannt, dass in diesem Gabe-Schema zwar 96 % der Patienten die geforderte Bestrahlungsgesamtdosis von 66 Gy, aber nur 49 % der Patienten, die eine protokollgerechte kumulative Cisplatin-Gesamtdosis von 300 mg/m² KOF erhielten [5]. So gilt hochdosiertes Cisplatin zwar als extrem wirksam, jedoch für viele Patienten auch als viel zu toxisch.

Ungeachtet dessen wird weiterhin in den aktuellen NCCN(National Comprehensive Cancer Network)-Empfehlungen simultan zur Radiotherapie Cisplatin in der Dosierung von 2–3-mal 100 mg/m² KOF im Abstand von 3 Wochen empfohlen [7]. Seit Jahren ist das Dilemma bekannt. Lange Zeit blieben große prospektiv-randomisierte Phase-III-Studien aus, und nur wenige, kleine prospektive Phase-II-Studien und zumeist retrospektive, nicht-randomisierte, einzelinstitutionelle Ergebnisanalysen beschäftigten sich mit Cisplatin-Dosis-Variationen einer wöchentlichen Applikation von 20/30/40/50 mg/m² KOF [8–13].

All diese Bestrebungen beruhten darauf, Cisplatin konkomitant zu einer Radiotherapie in seiner Einzel- und/oder Gesamtdosierung oder in veränderter zeitlicher Verabfolgung so einzusetzen, dass folgende Effekte zu erwarten sind:

- weniger Therapieabbrüche und somit eine höhere Therapiecompliance,
- eine bessere lokoregionale Tumorkontrolle, weniger Fernmetastasen und ein gesteigertes Gesamtüberleben,
- weniger kombinierte Toxizitäten einer Systemradiotherapie, wie Mukositis oder Dermatitis sowie
- weniger schwerwiegende, Cisplatin-assoziierte akute oder auch langfristige Toxizitäten.

Weiterhin wurde, neben anderen sogenannten Deeskalationsansätzen, für die prognostisch günstigeren HPV16-positiven Oropharynxkarzinome (Surrogat p16-positiv) versucht, Cisplatin gegen eine Ersatzsubstanz auszutauschen, um bei vermeintlicher gleicher Wirksamkeit die schweren Cisplatin-assoziierten Nebenwirkungen wie die Oto- und Nephrotoxizität zu vermeiden.

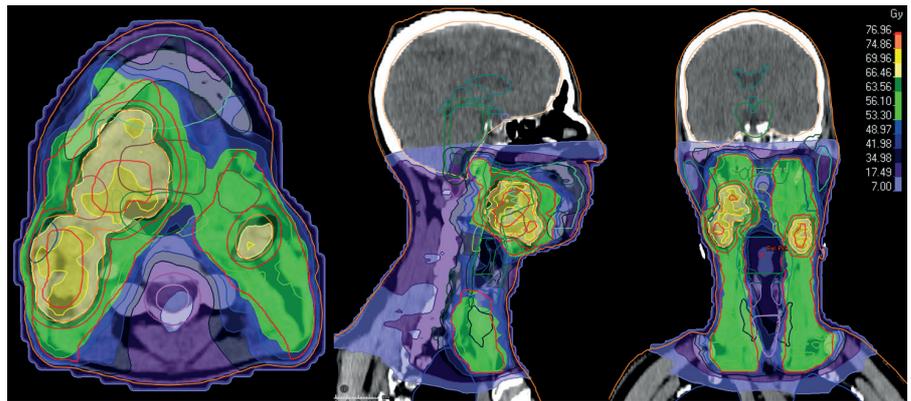


Abb. 1 3D-Radiotherapieplanung mit Darstellung der Isodosen in Colorwash eines 60-jährigen Patienten mit einem Tonsillenkarzinom rechts cT3 cN2c cM0, UICC-IVA als mäßig differenziertes, gering verhornendes Plattenepithelkarzinom, G2, p16-negativ.

Durchgeführt wurde eine definitive, kurative Chemoradiotherapie mit intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) der PET-CT-positiven Tumorregion Tonsille rechts, der zervikalen Lymphknotenmetastasen der Level IB, IIA, III und V rechts sowie Level IIA/III links und übriger elektiver zervikaler Lymphknotenlevel beidseits (umschließende grüne Isodosen). Appliziert wurde eine tägliche Einzeldosis von 1,7 Gy, 5-mal pro Woche bis 56,1 Gy und einem simultan-integrierten Boost auf die Tonsillentumorregion und auf die befallenen zervikalen Lymphknoten (umschließende gelbe Isodosen) mit einer Einzeldosis von 2,12 Gy 5-mal wöchentlich bis 69,96 Gy. Konkomitant zur Bestrahlung wurden 6 Zyklen wöchentliches Cisplatin 40 mg/m² KOF als Kurzinfusion appliziert. Transversale, sagittale und koronale Bildrekonstruktion von links nach rechts. Quelle: Autoren

Abkürzungen: 3D: 3-dimensional; c: klinisch; T: Tumor; N: Lymphknoten; M: Fernmetastasen; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; G: Grading; p16: Protein 16; Gy: Gray; KOF: Körperoberfläche; PET-CT: Positronenemissions-Computertomographie

Cisplatin wöchentlich anstatt 3-wöchig im definitiven Therapiesetting

Ergebnisse aus großen, prospektiv randomisierten Phase-III-Studien zum Thema fehlen leider. In jüngster Zeit wurden Daten aus einer kleinen prospektiven Phase-II-Studie und Ergebnisse aus zwei retrospektiven Vergleichen veröffentlicht (Tab. 1).

Die Daten der prospektiv-randomisierten Phase-II-Studie stammen aus Indien [14]. Ziel der Studie war es, die Verträglichkeit, das Tumoransprechen und die Toxizitäten der gleichzeitigen Chemoradiotherapie mit Cisplatin in der wöchentlichen Gabe und im 3-wöchigen Regime im direkten Vergleich zu untersuchen. Randomisiert wurden zwischen 2010 und 2013 Patienten mit lokal fortgeschrittenen, oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen. Der Experimentalarm (A) bestand aus einer Strahlentherapie mit 70 Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen kombiniert mit

wöchentlich Cisplatin 40 mg/m² KOF, und der Standardarm (B) aus der Strahlentherapie mit 3-wöchig Cisplatin 100 mg/m² KOF. Rekrutiert wurden insgesamt 60 Patienten.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten betragen das 2- und 5-Jahres-Gesamtüberleben in den Armen A und B 55 % und 58 % bzw. 41,6 % und 32,3 %; in beiden Gruppen waren sie nicht signifikant unterschiedlich. Ein komplettes Ansprechen von 80,9 % versus 75 % und ein partielles Ansprechen von 14,3 % versus 12,5 % in den Armen A und B wurden berichtet. Bei den akuten Strahlen- und hämatologischen Toxizitäten gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Studie ist für die Aussage bezüglich eines Überlebensvorteils eines Cisplatin-Regimes etwas unterpowert, liefert jedoch einen guten Hinweis darauf, dass anhand patientenindividueller Faktoren die Cisplatin-Gabe entweder in wöchentlicher oder

Tab. 1 Übersicht über ausgewählte prospektiv-/retrospektiv-randomisierte Phase-II/III-Studien von Patienten mit lokoregional fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor, behandelt mit definitiver Radiotherapie bis 70 Gy und konkomitantem Cisplatin mit 3-wöchig 100 mg/m² KOF gegenüber wöchentlich Cisplatin 30/40 mg/m² KOF.

Abkürzungen: m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; KOF: Körperoberfläche; LRC: lokoregionale Tumorkontrolle; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RFS: rezidivfreies Überleben; ORR: Gesamtansprechrate, n. s.: nicht signifikant unterschiedlich

Autor	Jahr	Studien-Phase, Ansatz	Patientenzahl	Konzept	Medianes Follow-up	Überleben	Akute Toxizitäten	Wertung/Besonderheiten
Nanda et al. [14]	2019	einzelinstitutionell, prospektiv	60	3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. wöchentlich Cisplatin 40 mg/m ² KOF	28 Monate	2-Jahres-OS 58 % vs. 55 % (p = n. s.) 5-Jahres-OS 32 % vs. 41,6 % (p = n. s.)	Leukopenie > Grad 3 12,9 % vs. 25 % (p = 0,32)	- kleine, prospektiv-randomisierte Studie aus Indien - unterpowert für Aussage bezüglich eines Überlebensvorteils eines Cisplatin-Regimes - guter Hinweis, dass anhand patientenindividueller Faktoren das Cisplatin-Regime ausgewählt werden kann
Lee et al. [15]	2018	multizentrisch, retrospektiv	220	3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. wöchentlich Cisplatin 30/40 mg/m ² KOF	-	3-Jahres-OS 81,2 % vs. 67,4 % (p = 0,34) ORR 92,3 % vs. 91,0 % (p = n. s.)	-	- multizentrische, retrospektive Analyse aus Korea - keine Randomisierung - Cisplatin-Gabe nach Behandlerwahl - ältere Patienten erhielten häufiger Cisplatin 30/40 mg/m ² KOF - damit gute Therapie-Compliance erreichbar
Mohamed et al. [16]	2018	vergleichende Analyse von Phase-II/III-Studien zwischen 1970 und 2015	2.482 (aus 21 Studien) 3-wöchentlich Cisplatin (75 % Männer) und 1.186 (aus 18 Studien) wöchentlich Cisplatin (81% Männer)	3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF und wöchentlich Cisplatin 30/40 mg/m ² KOF	41 Monate und 37 Monate	5-Jahres-OS 51 % und 48 % (p = 0,6) 2-Jahres-PFS 62 % und 69 % (p = 0,9) 5-Jahres-LRC 61 % und 58 % (p = 0,7)	akute hämatologische, intestinale, neurologische und renale Toxizitäten Grad 3–5 40 % und 36 % (p = 0,37) Mukositis Grad 3–5 36 % und 35 % (p = 0,73)	- vergleichende Analyse von Daten aus Phase-II/III-Studien mit jeweils einem der beiden Cisplatin-Schemata - Ergebnisse zeigen, dass es keine klaren Hinweise gibt, welches Schema überlegen ist - jedes Schema benötigt ein maximales Toxizitätsmanagement, um die volle Cisplatin-Gabe zu ermöglichen

3-wöchiger Dosis ausgewählt werden kann.

Eine weitere erst jüngst veröffentlichte, multizentrische, nichtrandomisierte, retrospektive Analyse aus Korea untersuchte die beiden Cisplatin-Dosierungen, die je nach Behandlerwahl verabreicht wurden [15]. Ausgewertet wurden die Krankenakten von 220 Patienten mit histologisch bestätigtem LAHNSCC, die zwischen 2007 und 2012 behandelt wurden. Mit einem Cisplatin-Dosierungsschema von 100 mg/m² alle 3 Wochen wurden 65 (29,5 %) Patienten und mit 30 bis 40 mg/m² wöchentlich 155 (70,5 %) Patienten therapiert. Die Gesamtansprechrate in der 3-wöchigen Grup-

pe betrug 92,3 % und unterschied sich nicht relevant von der in der wöchentlichen Gruppe mit 91,0 %. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben mit 81,2 % versus 67,4 % für 3-wöchig gegen wöchentlich unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p = 0,34). Auch diese Analyse bestätigte, dass in der Chemoradiotherapie für LAHNSCC niedrig dosiertes wöchentliches Cisplatin vergleichbare therapeutische Ergebnisse wie 3-wöchig Standard-Cisplatin 100 mg/m² KOF erbringen kann. Vor allem ältere Patienten erhielten häufiger Cisplatin 30–40 mg/m² KOF; somit konnte auch für diese Patien-

tengruppe eine gute Therapie-Compliance erzielt werden.

Eine etwas andere, da quervergleichende Studienanalyse wurde durch Mohamed et al. veröffentlicht [16]. Sie stellten die Ergebnisse aus Phase-II/III-Studien der Jahre 1970–2015 im Hinblick auf Therapie-Compliance, Überleben sowie akute und chronische Toxizität gegenüber, die jeweils in ihrem Studienarm mit dem Dosisprotokoll 3-wöchig 2–3-mal 100 mg/m² KOF oder mit den wöchentlichen Dosiskonzepten 30–40 mg/m² KOF Cisplatin behandelt wurden. Insgesamt konnten mit 3-wöchig Cisplatin 2.482 Patienten aus 21 Studien

und mit wöchentlich Cisplatin 1.186 Patienten aus 18 Studien ausgewertet werden. Nach einem medianen Follow-up von 41 Monaten bzw. 37 Monaten betrug das 2-Jahres-PFS 62 % bzw. 69 % ($p = 0,9$) und das 5-Jahres-OS 51 % bzw. 48 % ($p = 0,6$); die Überlebensdaten waren somit für beide Gruppen vergleichbar. Auch hinsichtlich der akuten hämatologischen, intestinalen, neurologischen und renalen Toxizitäten der Grade 3–5 (40 % vs. 36 %; $p = 0,37$) sowie der radiogenen Nebenwirkungen einer Mukositis der Grade 3–5 (36 % vs. 35 %; $p = 0,73$) bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Cetuximab anstelle von Cisplatin bei HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen

Kürzlich wurden Ergebnisse zweier wegweisender prospektiv-randomisierter Phase-III-Studien bei der prognostisch sehr günstigen Patientengruppe der HPV16-positiven Plattenepithelkarzinome des Oropharynx veröffentlicht. Darin wurde geprüft, ob in der Primärtherapie eine kurative 70-Gy-Radiotherapie, bei der konkomitant das Standardmedikament Cisplatin gegeben wird, das Zytostatikum durch den monoklonalen Anti-

EGF(epithelial growth factor)-Rezeptor Antikörper Cetuximab ersetzt werden könnte (Tab. 2) [17, 18].

Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Cetuximab zu prüfen, um möglicherweise die negativen, Lebensqualitäts-mindernden Cisplatin-assoziierten Nebenwirkungen verhindern zu können. In der vom National Cancer Institute (NCI) initiierten Phase-III-Studie NRG-RTOG 1016 wurden in kürzester Zeit 805 Patienten (90 % Männer, mittleres Alter 58 Jahre) mit lokal fortgeschrittenen HPV16-assoziierten Oropharynxkarzi-

Tab. 2 Übersicht über die zwei prospektiv-randomisierten Phase-III-Studien zum Vergleich einer definitiven Radiotherapie bis 70 Gy und konkomitantem Cisplatin mit 2- bis 3-mal 3-wöchig 100 mg/m² KOF gegenüber wöchentlich Cetuximab 400 + 7 x 250 mg/m² KOF bei frühen und intermediären HPV16-positiven Oropharynxkarzinomen.

Abkürzungen: m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; KOF: Körperoberfläche; LCR: lokoregionale Tumorkontrolle; OS: Gesamtüberleben; RFS: Rezidivfreies Überleben; HPV16: Humanes Papilloma-Virus

Autor	Jahr	Studien-Phase, Ansatz	Patientenzahl	Konzept	Medianes Follow-up	Überleben	Akute Toxizitäten	Wertung/Besonderheiten
Gillison et al. [17] (RTOG 1016)	2019	III, prospektiv	849	2-mal 3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. Cetuximab 400 mg/m ² + 7 x 250 mg/m ²	4,5 Jahre	5-Jahres-OS 84,6 % vs. 77,9 % ($p = 0,016$) 5-Jahres-PFS 78,4 % vs. 67,3 % ($p = 0,0002$) 5-Jahres-LCR 9,9 % vs. 17,3 % ($p = 0,0005$)	akute Toxizität > Grad 2/3 81,7 % vs. 77,4 % ($p = 0,16$) chronische Toxizität > Grad 2/3 20,4 % vs. 16,5 % ($p = 0,19$)	- Patientengruppe frühe und intermediäre HPV16-positive Plattenepithelkarzinome des Oropharynx - primärer Endpunkt war das 5-Jahres-OS - Überleben sowie die lokoregionale Tumorkontrolle mit Cisplatin signifikant besser als mit Cetuximab - akut und chronische Toxizitäten spezifisch für die Substanz, im Vergleich nicht unterschiedlich - Cisplatin ist mit Level-1-Evidenz Standard
Mehanna et al. [18] (De ESCALa-TEHPV)	2019	III, prospektiv	334	3-mal 3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. Cetuximab 400 mg/m ² + 7 x 250 mg/m ²	25,9 Monate	2-Jahres-OS 97,4 % vs. 89,4 % ($p = 0,0012$) 2-Jahres-LCR 6,0 % vs. 16,1 % ($p = 0,0007$)	akute Toxizität Grad 2–5, Anzahl Ereignisse 4,3 vs. 4,3 ($p = 0,84$) chronische Toxizität Grad 2–5, Anzahl Ereignisse 0,41 vs. 0,48 ($p = 0,53$)	- Patientengruppe frühe (low-risk als Nichtraucher oder Gelegenheitsraucher) und intermediäre HPV16-positive Plattenepithelkarzinome der Oropharynx - primärer Endpunkt war die Häufigkeit schwerer Toxizitäten als Nichtunterlegenheit von Cetuximab gegen Cisplatin - primärer Endpunkt war negativ - sekundärer Endpunkt ebenfalls negativ, weil das Überleben mit Cisplatin signifikant besser als mit Cetuximab war - Cisplatin ist mit Level-1-Evidenz Standard

nomen rekrutiert. Nach 1:1-Randomisierung erhielten sie entweder Cisplatin alle drei Wochen in 2 Zyklen mit 100 mg/m² KOF plus 70 Gy Strahlentherapie oder dieselbe Strahlentherapie mit wöchentlich Cetuximab [17]. Im primären Studienendpunkt sollte gezeigt werden, dass eine Cetuximab-RT gegenüber der Cisplatin-RT hinsichtlich des Überlebens nicht unterlegen war. Weiterhin sollte evaluiert werden, ob im Cetuximab-RT-Arm weniger akute oder chronische Toxizitäten auftreten. Die Studie war im Hinblick auf ihre primären und auch sekundären Endpunkte negativ.

Die Kombination der Cisplatin-RT war der Cetuximab-RT im Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 84,6 % versus 77,9 % ($p = 0,016$), im 5-Jahres-PFS mit 78,4 % versus 67,3 % ($p = 0,0002$) sowie in der 5-Jahres-lokoregionalen Rezidivrate mit 9,9 % versus 17,3 % ($p = 0,0005$) signifikant überlegen. Die Fernmetastasenrate war mit 8,6 % versus 11,7 % ($p = 0,09$) im Cetuximab-RT leicht, jedoch nicht statistisch signifikant erhöht.

Erwartungsgemäß variierte das spezifische Nebenwirkungsprofil je nach Wirkstoff, wobei die typischen Cisplatin-basierten Toxizitäten wie Anämie, Hörverlust, Übelkeit, Erbrechen, Neutropenie und Nierenschädigungen im Cisplatin-RT-Arm häufiger auftraten, während im Cetuximab-RT-Arm der typische Rash sowie akute allergische Reaktionen vermehrt beobachtet wurden. Die Toxizitätsanalyse nach dem T-Score ergab, dass für hochdosiertes Cisplatin ca. 40 % mehr Grad-3/4-Toxizität als im Cetuximab-Arm auftrat, obwohl sie im typischen Häufigkeitsvergleich mit einem Event pro Patient statistisch nicht unterschiedlich war ($p = 0,16$). Die nach einem Jahr berichtete Lebensqualität, die dauer-

hafte Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) oder eine akzeptable Mundgesundheit waren in beiden Gruppen gleich.

Die zweite Studie war die randomisierte Phase-III-De-ESCALaTE-HPV-Studie, die in insgesamt 32 Kopf- und Halstumor-Behandlungszentren in Irland, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich zwischen 2012 und 2016 HPV16-positive Oropharynxkarzinome in einer besonderen Niedrig-Risiko-Situation einschloss (vermehrt Nichtraucher oder lebenslange Raucher mit einer Rauchergeschichte von < 10 pack years) [18]. Geeignete Patienten wurden 1 : 1 entweder in einen Arm mit Strahlentherapie (70 Gy in 35 Fraktionen) und intravenöses Cisplatin 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 22 und 43 oder in einen Arm mit intravenösem Cetuximab mit 400 mg/m² Initialdosis gefolgt von sieben wöchentlichen Infusionen von 250 mg/m² zur Strahlentherapie randomisiert. Insgesamt wurden 334 Patienten rekrutiert, 166 in der Cisplatin-Gruppe und 168 in der Cetuximab-Gruppe. Der primäre Endpunkt war das Auftreten schwerer Toxizitätsereignisse (Grad 3–5), sekundäre Endpunkte u. a. das onkologische Outcome 24 Monate nach dem Ende der Behandlung.

Die gesamte schwere (akute und chronische) Toxizität unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Die mittlere Anzahl der Ereignisse pro Patient lag bei 4,8 mit Cisplatin versus 4,8 mit Cetuximab ($p = 0,98$). Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Cisplatin und Cetuximab im Gesamtüberleben nach 2 Jahren mit 97,5 % versus 89,4 % ($p = 0,001$) und in der 2-Jahres-Rezidivrate mit 6,0 % versus 16,1 % ($p = 0,0007$) zugunsten der

Cisplatin-Gruppe. Auch diese Studie war damit bezüglich ihrer Endpunkte negativ. Weder traten im Cetuximab-Arm weniger Nebenwirkungen auf, noch waren die beiden Arme hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichbar.

Beide genannten Studien belegen mit Level-1-Evidenz, dass weltweit für HPV16-positive Oropharynxkarzinome die primäre Cisplatin-basierte Chemoradiotherapie den Behandlungsstandard darstellt. Cetuximab kann aber als eine praktikable Behandlungsoption für Patienten angesehen werden, die Cisplatin nicht vertragen, beispielsweise Patienten mit starkem Hörverlust oder schwerer Diabetes-bedingter Neuropathie.

Cisplatin wöchentlich anstatt 3-wöchig in der Adjuvanz

Für die Adjuvanz liegen aktuell ebenfalls Daten zweier prospektiv-randomisierter Phase-III-Studien vor (Tab. 3). Noronha et al. randomisierten zwischen 2013 und 2017 insges. 300 LAHNSCC-Patienten, davon 279 (93 %) in der adjuvanten high-risk Behandlungssituation (postoperativ R1-Resektionsstatus und/oder extranodaler Tumorausbruch). Verglichen wurde die wöchentliche Cisplatin-Gabe mit 6 x 30 mg/m² KOF (maximal erreichbare Dosis 180 mg/m² KOF) mit dem 3-wöchigen Schema 2–3 x 100 mg/m² KOF (maximal erreichbar 200–300 mg/m² KOF) [19]. Die mit Abstand häufigste Tumorlokalisation war mit durchschnittlich 87 % ein Mundhöhlenkarzinom in beiden Gruppen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten lag hinsichtlich der konkomitanten Chemotherapie in der wöchentlichen Gruppe eine signifikant verminderte lokoregionäre Tumorkontrolle

Tab. 3 Übersicht über die zwei prospektiv randomisierten Phase-II/III-Studien im Vergleich von Patienten in high-risk Situation mit einer adjuvanten Radiotherapie bis 66 Gy und konkomitantem Cisplatin mit 3-wöchig 100 mg/m² KOF gegen wöchentlich Cisplatin 30/40 mg/m² KOF. Abkürzungen: m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; KOF: Körperoberfläche; LRC: lokoregionale Tumorkontrolle; OS: Gesamtüberleben; RFS: rezidivfreies Überleben; LAHNSCC: lokoregional fortgeschrittenes Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom

Autor (Studie)	Jahr	Studien-Phase, Ansatz	Patientenzahl	Konzept	Medianes Follow-up	Überleben	Akute Toxizitäten	Wertung/Besonderheiten
Noronha et al. [19]	2018	III, prospektiv	300	3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. wöchentlich Cisplatin 30 mg/m ² KOF	22 Monate	medianes OS nicht erreicht vs. 39,5 Monate (p < 0,48) 2-Jahres-LRC 73,1 % vs. 58,5 % (p < 0,014)	alle Toxizitäten ≥ Grad 3 84,6 % vs. 71,6 % (p < 0,006) Leuko- und Neutropenie > Grad 3 26,8 % vs. 4 % (p < 0,01)	- 87 % Mundhöhlenkarzinome - hauptsächlich HPV16-negatives Patientenkollektiv - Cisplatin wöchentlich 30 mg/m ² KOF für HPV16-negative LAHNSCC wahrscheinlich Unterdosierung
Kiyota et al. [22] (JCOG1008)	2020	II/III, prospektiv	261	3-wöchig Cisplatin 100 mg/m ² KOF vs. wöchentlich Cisplatin 40 mg/m ² KOF	2,2 Jahre	3-Jahres-OS 59,1 % vs. 71,6 % (p < 0,004) 3-Jahres-RFS 53 % vs. 64,5 %	Neutropenie > Grad 3 48,8 % vs. 35,3 % erhöhtes Kreatinin > Grad 2 8,5 % vs. 5,7 % Hörminderung > Grad 2 7,8 % vs. 2,5 % Mukositis > Grad 3 55 % vs. 59 %	- erste prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie mit Vergleich der beiden Cisplatin-Regime - Abbruch nach 2. Interimsanalyse, da Experimentalarm nicht mehr unterlegen werden kann - wöchentliches Cisplatin mit signifikant besserem Überleben und weniger akuter Toxizität als 3-wöchiges Cisplatin - alternativ zu Cisplatin 3-wöchig 100 mg/m ² KOF ist Cisplatin wöchentlich 40 mg/m ² KOF als möglicher neuer Standard in der Adjuvanz anzusehen

(LRC) nach 2 Jahren mit 59 % vs. 73% (p = 0,014) gegenüber der 3-wöchigen Gruppe vor (absolute Differenz 14,6 %).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Arm mit wöchentlicher Gabe betrug 17,7 Monate und in der Gruppe, die alle 3 Wochen behandelt wurde, 28,6 Monate (p = 0,21). Das mediane Gesamtüberleben in der einmal wöchentlich behandelten Gruppe betrug 39,5 Monate und wurde in der einmal alle 3 Wochen behandelten Gruppe noch nicht erreicht, ohne dass statistisch signifikante Unterschiede bestanden (p = 0,48). Akute Toxizitäten ab Grad 3 traten bei 71,6 % der Patienten in der einmal wöchentlich behandelten Gruppe und bei 84,6 % der Patienten in der einmal alle 3 Wochen behandelten Gruppe auf (p = 0,006). Signifikant seltener wurde

eine Grad-3-Leuko- und Neutropenie in der wöchentlichen gegenüber in der 3-wöchigen Gruppe gesehen, mit 4 % versus 26,8 % (p = 0,001).

Die wöchentliche Cisplatin-Gabe mit 6 x 30 mg/m² KOF konkomitant zur Radiotherapie scheint hinsichtlich der 3-wöchigen Gabe von 100 mg/m² KOF unterlegen zu sein. Dies könnte an der nicht erreichbaren kumulativen Gesamtdosis von mindestens 200 mg/m² KOF im Experimentalarm liegen, da bereits auch in anderen Analysen belegt werden konnte, dass eine Cisplatin-Dosis über 200 mg/m² KOF im Vergleich zu einer Dosis unter 200 mg/m² KOF mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist [20]. Zudem ist für die eingeschlossene indische Studienpopulation charakteristisch, dass der Anteil der Patienten mit einem Mund-

höhlenkarzinom in beiden Armen circa 87 % beträgt. Dies lässt vermuten, dass es sich um überwiegend HPV16-negative Patienten handelte.

Die Ergebnisse einer großen Analyse aus Kanada mit mehr als 400 Patienten ergab Hinweise darauf, dass insbesondere HPV16-negative LAHNSCC-Patienten von einer Cisplatin-Dosis über 200 mg/m² KOF hinsichtlich des Überlebens profitieren, nicht jedoch HPV16-positive Patienten [21].

Auf der virtuellen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 wurden die Ergebnisse der JCOG1008-Studie aus Japan, einer randomisierten Phase-II/III-Studie mit mehr als 250 Patienten präsentiert [22]. Randomisiert wurden insgesamt 261 Patienten, die eine postoperative normofraktionier-

te Radiochemotherapie bis 66 Gy erhielten: in Arm A (132 Patienten) eine konkomitante 3-wöchige Cisplatin-Gabe mit 100 mg/m² KOF und in Arm B (129 Patienten) eine wöchentliche Applikation von 40 mg/m² KOF. Die mediane Cisplatin-Dosis im Arm A betrug 280 mg/m² KOF und im Arm B mit wöchentlicher Administration 239 mg/m² KOF. Der primäre Endpunkt wurde als Nichtunterlegenheit des wöchentlichen Cisplatin-Schemas gegenüber dem 3-wöchigen Schema mit Sicht auf das Gesamtüberleben (OS) nach 3 Jahren definiert.

Die Studie wurde auf Empfehlung des Data-und-Safety-Monitoring-Komitees vorzeitig abgebrochen, nachdem in der geplanten zweiten Interimsanalyse die zuvor als Stoppkriterium festgelegten 76 von 161 Ereignissen erreicht waren und eine Fortsetzung der Studie die Nicht-Unterlegenheit des Experimentalarmes nicht mehr gefährdet hätte.

Der Anteil der abgeschlossenen Gesamtbehandlung war mit 93,2 % in Arm A und 86,8 % in Arm B nicht unterschiedlich. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,2 Jahren betrug das 3-Jahres-OS 59,1 % in Arm A und 71,6 % in Arm B mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,69 und einem einseitigen p-Wert für Nicht-Unterlegenheit von < 0,004. Das 3-Jahres-LRFS betrug in Arm A 53,0 % und in Arm B 64,5 % mit einer HR von 0,71. In Bezug auf akute unerwünschte Ereignisse traten eine Neutropenie (≥ Grad 3), erhöhtes Kreatinin (≥ Grad 2), Hörminderung (≥ Grad 2) und Mukositis (≥ Grad 2) bei 48,8 %, 8,5 %, 7,8 % und 55,0 % in Arm A bzw. 35,3 %, 5,7 %, 2,5 % und 59,0 % in Arm B auf. Somit war im Experimentalarm beispielsweise die hämatogene Toxizität um über 10 % reduziert. Es muss zwar noch die Voll-

publikation dieser Studie abgewartet werden, jedoch könnte sie für die adjuvante Situation einen neuen Therapiestandard definieren – die wöchentliche Cisplatin-Gabe mit 6–7 x 40 mg/m² KOF (> 200 mg/m² KOF) parallel zur Bestrahlung.

Kumulative Cisplatin-Dosis und Supportivtherapie zur Vermeidung von Toxizitäten

Driessen et al. werteten in einer retrospektiven Analyse 144 Patienten mit LAHNSSC und auch Nasopharynxkarzinom-Patienten aus, die postoperativ Cisplatin 100 mg/m² alle 3 Wochen (Hochdosisgruppe) oder wöchentlich Cisplatin 40 mg/m² (Mitteldosisgruppe) jeweils in Kombination mit konventioneller Strahlentherapie erhielten [23].

In der Hochdosisgruppe erhielten 53 % die geplanten 300 mg/m² und 88 % der Patienten erhielten ≥ 200 mg/m² Cisplatin. Von den Patienten der Mitteldosisgruppe bekamen insgesamt 90 % Cisplatin ≥ 200 mg/m². Die Nephrotoxizität war der Hauptgrund für die Beendigung von Cisplatin mit 18 % versus 0 % (p < 0,05) in der Hochdosis- gegenüber der Mitteldosisgruppe. Weitere Gründe für die Veränderung/den Abbruch von Cisplatin waren Ototoxizität (8 % vs. 1 %; p = 0,07) sowie hämatologische Toxizitäten (20 % vs. 15 %; p = 0,33). Im Hochdosis-Regime wurden 3/40 (8 %) der Patienten langfristig von einem Nephrologen wegen Nierenfunktionsstörungen behandelt, während keiner der Patienten in der Mitteldosisgruppe eine solche Behandlung benötigte. Zudem konnte ein positiver Effekt für den erhöhten Zusatz von intravenös verabreichtem Magnesiumchlorid während der Prä- und Posthydra-

tation der Cisplatin-Infusion registriert werden, die möglicherweise ebenfalls vor der Entwicklung einer Nephrotoxizität geschützt hatte [23, 24].

Weitere retrospektive Analysen konnten belegen, dass hochdosiertes Cisplatin (100 mg/m²) neben der längerfristigen, erhöhten Nephrotoxizität auch mehr Ototoxizität sowie Bluthochdrucksteigerungen auslöste [25, 26].

Fazit für die Praxis

In der definitiven wie auch in der adjuvanten Hochrisiko-Situation ist für LAHNSSC Cisplatin 3-wöchig mit 2–3-mal 100 mg/m² KOF gleichzeitig zur normfraktionierten Radiotherapie der Behandlungsstandard. Für die definitive Therapiesituation ist die Studienlage hinsichtlich eines Ersatzes von 3-wöchig Cisplatin 100 mg/m² KOF durch wöchentliches Cisplatin 30/40 mg/m² KOF zur Radiotherapie bisher dünn. Kleine prospektive und mehrere retrospektive Vergleiche zeigen, dass die für viele Patienten als zu toxisch befundene 3-wöchige Cisplatin-Hochdosis-Gabe durch die wöchentliche Gabe ersetzt werden kann. Die angestrebte kumulative Cisplatin-Dosis sollte > 200 mg/m² KOF betragen, insbesondere für LAHNSSC-Patienten mit einem HPV16-negativen Karzinom. Weltweit gilt mit Level-1-Evidenz für HPV16-positive Plattenepithelkarzinome des Oropharynx die Cisplatin-basierte Chemoradiotherapie als ein Standard, wobei bei Patienten mit Kontraindikationen für Cisplatin der Einsatz von Cetuximab erwogen werden kann. In der Adjuvanz ist die wöchentliche Gabe von Cisplatin 40 mg/m² KOF der 3-wöchigen Gabe mit 100 mg/m² KOF hinsichtlich der LRC und des OS nicht unterlegen,

sodass hier ein neuer Therapiestandard propagiert werden könnte. Die verringerte Cisplatin-Peakdosis und eine suffiziente Vor- und Nachhydratationsphase senken vor allem die Oto- und Nephrotoxizität und verhindern Cisplatin-assoziierte Langzeitfolgen.

Summary

For a long time, concurrent cisplatin-based chemotherapy applied with external radiotherapy has been the standard of care for locoregionally advanced squamous cell carcinoma in the head and neck region in both definitive and adjuvant therapy approaches. Based on large, randomized phase III studies, the defined dose of cisplatin was as 100 mg/m² body surface area (BSA) distributed in 2–3 doses at 3-week intervals. Despite strict patient selection, this high-dose regimen is not applicable to all suitable patients. Above all, severe cisplatin-associated acute toxicities force the termination of therapy. In recent years, this has resulted in an intensive research for suitable low-dose regimens. Weekly regimens with cisplatin 30/40 mg/m² BSA have been favored. However, large randomized trials were lacking. However, at the ASCO Annual Meeting 2020, data from a Japanese phase II/III adjuvant study (JCOG1008) announced. These data may be appropriate to establish a new, alternative standard of weekly cisplatin administration to concomitant radiotherapy. The review article provides a summary of the state-of-the-art of cisplatin administration concomitant with radiotherapy in the definitive as well as in the adjuvant therapy sequence.

Keywords: Head and neck cancer, squamous cell carcinoma, concomitant chemoradiotherapy, cisplatin, cetuximab, toxicity

Literatur

- Daly-Schweitzer N et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): toward a new standard for radiation therapy of head and neck cancer? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011; 128: 241-7.
- Pignon JP et al. 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.
- Adelstein DJ et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
- Forastiere AA et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
- Cooper JS et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-44.
- Bernier J et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-52.
- Pfister DG et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 873-98.
- Bachaud JM et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:999-1004.
- Gupta T, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S et al: Radical radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A single-institution experience. *Head Neck Oncol* 2009; 1:17.
- Helfenstein S, Riesterer O, Meier UR et al. 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14: 32.
- Rades D et al. Comparison of four cisplatin-based radiochemotherapy regimens for nonmetastatic stage III/IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 1037-44.
- Traynor AM et al: Comprehensive IMRT plus weekly cisplatin for advanced head and neck cancer: the University of Wisconsin experience. *Head Neck* 2010; 32: 599-606.
- Tsan DL et al: The comparison between weekly and three weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol* 2012; 7: 215.
- Nanda R et al. A prospective randomized study comparing concurrent chemoradiation with weekly and 3 weekly cisplatin in locally advanced oropharyngeal carcinoma. *South Asian J Cancer* 2019; 8: 178-82.
- Lee SY et al.; Korean South West Oncology Group (KSWOG) investigators. Comparison of standard-dose 3-weekly cisplatin and low-dose weekly cisplatin for concurrent chemoradiation of patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer: A multicenter retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10778.
- Mohamed A et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Comparative analysis. *Head Neck* 2019; 41: 1490-8.
- Gillison ML et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 40-50.
- Mehanna H et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 51-60.

19. Noronha V et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized Noninferioritytrial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1064-72.

20. Stojan P et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E2151-8.

21. Spreafico A et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2016; 67: 174-82.

22. Kiyota N et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol* 2020; 38: 6502.

23. Driessen CM et al. Degree of nephrotoxicity after intermediate- or high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E1575-81.

24. Kimura T et al. Renal protective effect of a hydration supplemented with magnesium in patients receiving cisplatin for head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 47: 10.

25. Van der Vorst MJDL et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer* 2019; 19: 1066.

26. Schmitt NC, Page BR. Chemoradiation-induced hearing loss remains a major concern for head and neck cancer patients. *Int J Audiol* 2018; 57: 49-54.



Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig
Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
Thomas.Kuhnt@medizin.uni-leipzig.de
(korrespondierend)



Dr. med. Claudia Pohlentz
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig
Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
Claudia.Pohlentz@medizin.uni-leipzig.de



Dr. med. Peter Hamsch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Leipzig
Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig
Peter.Hamsch@medizin.uni-leipzig.de