

# Effekt der additiven Boost-Bestrahlung bei der Radiotherapie nach brusterhaltender Operation des frühen Mammakarzinoms

## 20-Jahres-Daten der EORTC-Studie

Kirsten Eilf · Jürgen Dunst

Online publiziert: 12. Mai 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

### Effect of radiation boost in whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early breast cancer

The 20-year follow-up data of the EORTC trial

**Hintergrund** Die Boost-Bestrahlung ist Standard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Operation. Die wichtigsten Daten dazu stammen aus der großen EORTC-Studie, deren Ergebnisse jetzt erneut mit einem Follow-up von 20 Jahren publiziert wurden [3].

**Patientinnen und Methoden** Zwischen 1989 und 1996 wurden 5569 Patientinnen für diese Studie rekrutiert. Nicht berücksichtigt wurden 251 Patientinnen nach einer R1-Resektion; sie wurden auch randomisiert und erhielten immer einen Boost mit einer Dosis von 10 oder 26 Gy. Analysiert wurden die 5318 Patientinnen nach einer R0-Resektion. Nach brusterhaltender Operation erfolgte immer eine adjuvante Bestrahlung der Brust mit 50 Gy über 5 Wochen in konventioneller Fraktionierung. Die Patientinnen wurden

in einer 1:1-Randomisation entweder ohne oder mit einem zusätzlichen sequentiellen Boost von 16 Gy behandelt.

**Ergebnisse** Insgesamt 2661 Patientinnen erhielten einen Boost, 2657 Patientinnen nicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,2 Jahre. In der Boost-Gruppe traten 237 ipsilaterale In-Brust-Rezidive auf (9%), in der Gruppe ohne Boost 354 (13%; HR 0,65;  $p < 0,0001$ ); die kumulative Rezidivrate nach 20 Jahren betrug 12,0% versus 16,4%. Die Rezidive nahmen mit dem Alter ab und betrug 34,5% nach 20 Jahren bei Patientinnen unter 35 Jahren gegenüber 11,1% bei solchen über 60 Jahren. Das Gesamtüberleben nach 20 Jahren war in beiden Gruppen faktisch gleich (59,7% mit vs. 61,1% ohne Boost). Schwere Fibrosen waren nach 20 Jahren in 5,2% mit Boost gegenüber 1,8% ohne Boost vorhanden ( $p < 0,0001$ ); dieser negative Effekt des Boosts war in der Altersgruppe unter 40 Jahren allerdings nicht nachweisbar; in allen anderen Altersgruppen war die Fibroserate gleich. Eine Salvage-Mastektomie wegen Rezidiv erfolgte seltener in der Boost-Gruppe als in der Gruppe ohne Boost (6,4 vs. 10,3%;  $p < 0,01$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Boost-Bestrahlung hat einen günstigen Effekt auf die lokale Rezidivrate. Ein Einfluss auf das Überleben besteht nicht. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist bei Patientinnen ab dem 60. Lebensjahr geringer.

### Kommentar

Die EORTC-Studie ist die wichtigste Datenbasis für die Bewertung der Boost-Bestrahlung bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Es gibt zwar noch eine weitere Studie – die sogenannte Lyon-Studie – in der eine identische Fra-

---

**Originalpublikation** Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56

---

K. Eilf (✉) · Prof. Dr. J. Dunst  
Praxis für Strahlentherapie/Klinik für Strahlentherapie,  
Karl-Lennert-Krebszentrum, UK S-H/Campus Kiel,  
Arnold-Heller-Str./Haus 50,  
24105 Kiel, Deutschland  
E-Mail: kirsten.eilf@uksh.de

gestellunggeprüft wurde (aber mit einer Boost-Dosis von 10 Gy). Die EORTC-Studie ist jedoch die größere Studie; die Daten wurden kontinuierlich aktualisiert und jeweils im Abstand von etwa 5 Jahren publiziert [1, 2, 4, 5]. Bei der Studie aus Lyon gibt es nur eine Publikation mit 5-Jahres-Daten [7]. Die jetzt veröffentlichte Auswertung der 20-Jahres-Daten der Bartelink-Studie der EORTC bestätigt die bekannten Fakten und ist ein eindrucksvoller Beweis für die Studienqualität [3], denn den Verlauf einer so großen Zahl von Patientinnen so lange und detailliert zu verfolgen und zu dokumentieren, ist eine beachtliche Leistung.

Trotz der im Grunde bekannten Ergebnisse enthält die Publikation auch ein paar neue Aspekte. Daraus ergibt sich ein Spielraum für neue Interpretationen. Folgende Punkte sind aus unserer Sicht wichtig:

1. Einschränkungen der grundsätzlich sehr guten Studie, auf die die Autoren auch in der Diskussion hinweisen, betreffen die damals wenig standardisierte Operation, die histologische Aufarbeitung und die Tatsache, dass nur in etwa einem Drittel der Fälle eine Referenzhistologie vorliegt. Die Referenzhistologie ist nach unserer Ansicht zwar wenig bedeutend. Man kann aus Sicht eines Operateurs allerdings spekulieren, dass die Rezidivrate bei heute behandelten Patientinnen wegen der höheren Standardisierung von Operation und Pathologie niedriger ist; das könnte die Bedeutung der Boost-Bestrahlung relativieren. Nach unserer Einschätzung gibt es dafür aber keine klaren Hinweise. Von den Patientinnen hatten 80% einen Tumor der Kategorie pT1, 78% waren nodalnegativ. Von Tumoren mit bekanntem Hormonrezeptorstatus (zwei Drittel aller Fälle) waren 73% rezeptorpositiv. Es handelt sich also insgesamt um ein sehr günstiges Kollektiv, so wie es heute für ein Brustzentrum typisch ist. Des Weiteren ist auch die Rezidivrate in der Boost-Gruppe (12% nach 20 Jahren, also ca. 0,5% jährlich) unter heutigen Bedingungen gut. Es gibt also keinen Grund, an der Relevanz der Daten für die aktuelle Situation zu zweifeln.
2. Die Daten hinsichtlich des lokalen Effekts (signifikante Senkung des Risikos für intramammäre Rezidive in allen Altersgruppen) sind auch nach 20 Jahren stabil. Der positive Effekt der Boost-Bestrahlung geht also nicht verloren! Ein Effekt auf das Überleben bestand – wie zu erwarten – nicht.
3. Der Effekt des Boosts ist im Hinblick auf die Risikoabsenkung in allen Altersgruppen zwar ähnlich, aber der absolute Vorteil verkleinert sich bei älteren Patientinnen, die ein geringeres Rückfallrisiko haben.
4. Der Nachteil der Boost-Bestrahlung ist eine höhere Fibroserate mit Ausnahme bei den sehr jungen Patientinnen. Die Fibroserate war hier in allen Altersgruppen ähnlich hoch. Das bedeutet, dass sich das Nutzen-Ri-

siko-Verhältnis für den Boost bei älteren Patientinnen verschlechtert: gleiches Fibrosierisiko wie bei jungen Frauen, aber geringerer lokaler Vorteil. Deshalb diskutieren die Autoren auch den Verzicht auf einen Boost bei älteren Patientinnen.

5. In der Boost-Gruppe war die Rate an sekundären Mastektomien signifikant geringer. Dieses Ergebnis ist neu und stellt einen klaren Vorteil für den Boost dar.
6. Das Vorgehen in der R1-Situation und die Frage der Boost-Dosis nach R1-Resektion bleiben unklar. Dieses Teilkollektiv wurde hier nicht analysiert und an anderer Stelle publiziert [6].

#### Aktuelle Konsequenzen für den klinischen Alltag

Die 20-Jahres-Analyse bestätigt die früher publizierten Daten dieser Studie. Somit besteht zunächst einmal kein Grund, irgendetwas zu ändern. Neu ist der erstmals veröffentlichte Befund, dass die Rate an sekundären Mastektomien in der Boost-Gruppe niedriger ist. Das zeigt, dass die optimierte lokale Kontrolle auch einen handfesten Vorteil für die Patientin haben kann, auch wenn die Überlebenswahrscheinlichkeit durch die Boost-Bestrahlung nicht verbessert wird.

Kritisch muss man sich – wie die Autoren selbst – zur abnehmenden Nutzen-Risiko-Relation bei älteren Patientinnen äußern, zumal die Altersgrenze von 60 Jahren mehr als die Hälfte aller Patientinnen betrifft. Für diese Patientinnen muss man versuchen, das Risiko des Boosts (Fibrose) zu reduzieren, wenn man die Indikation uneingeschränkt und weit stellen will. Die Autoren betonen aber, dass dieses Ziel vermutlich durch moderne Techniken (v. a. einen integrierten Boost) erreicht werden kann. In der EORTC-Studie wurden nämlich ganz unterschiedliche Boost-Techniken eingesetzt, vor allem direkte Elektronenstehfelder, aber auch Telekobalt oder eine Brachytherapie. Bei den heute bestrahlten Patientinnen ist die Dosisinhomogenität im Durchschnitt sicher besser.

#### Fazit

Der Boost ist für alle Patientinnen sinnvoll. Technik und Dosisverteilung sollten optimal sein.

*Kirsten Eilf und Jürgen Dunst, Kiel*

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** K. Eilf und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al (2001) Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378–1387
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al (2007) Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259–3265
3. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56
4. Collette S, Collette L, Budiharto T et al (2008) Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer a study based on the EORTC trial 22881–10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer* 44:2587–2599
5. Immink JM, Putter H, Bartelink H et al (2012) Long-term cosmetic changes after breast-conserving treatment of patients with stage I–II breast cancer and included in the EORTC 'boost versus no boost' trial. *Ann Oncol* 23:2591–2598
6. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups et al (2009) Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 90:80–85
7. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al (1997) Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963–968

## Sollte man nach brusterhaltender Therapie bei Frauen über 65 Jahren mit einem frühen Mammakarzinom auf die adjuvante Radiotherapie verzichten?

David Krug

Online publiziert: 7. Mai 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

### Omission of adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery in women with early breast cancer aged 65 years or older

**Hintergrund** Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass der Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie nach brusterhaltender Operation auch bei älteren Frauen mit Niedrigrisiko-Tumoren mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko einhergeht. Dies wird hier noch einmal an einem großen Patientengut untersucht.

**Material und Methode** Die PRIME-II-Studie [4] ist eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie aus Großbritannien. Von 2003 bis 2009 wurden hier 1326 Frauen im Alter von 65 Jahren und älter mit einem Karzinom, das ein niedriges Rezidivrisiko hatte (nodalnegativer Tumor, Größe <3 cm, R0, Hormonrezeptorpositivität, endokrine Therapie) eingeschlossen. Das Vorhandensein eines niedrigen Differenzierungsgrads oder einer lymphovaskulären Invasion war erlaubt. Die Patientinnen wurden randomisiert in den Bestrahlungsarm und einen Beobachtungsarm verteilt. Die Radiotherapie erfolgte über 3–5 Wochen mit 40–50 Gy, eine Hypofraktionierung war also auch erlaubt. Ein Boost von

10–15 Gy mit Elektronen oder interstitieller Brachytherapie wurde in 16 % der Patientinnen eingesetzt.

**Ergebnisse** Nach einem medianen Follow-up von 5 Jahren trat bei 1,3 % der Frauen nach Radiotherapie und bei 4,1 % im Beobachtungsarm ein Lokalrezidiv auf ( $p=0,0002$ ). Das Lokalrezidivrisiko war ohne adjuvante Radiotherapie um den Faktor 5,2 erhöht. Die „Number needed to treat“ (NNT) für die Verhinderung eines Lokalrezidivs wurde auf 31,8 geschätzt. Eine sekundäre Mastektomie war bei 12 Patientinnen in der Beobachtungsgruppe und bei 2 Patientinnen in der Radiotherapiegruppe erforderlich. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich regionaler Rezidive, Fernmetastasen, kontralateraler Mammakarzinome, Zweitkarzinomen oder des Gesamtüberlebens. Letzteres lag nach 5 Jahren bei knapp 94 %. In einer multivariaten Analyse war die Radiotherapie der einzige unabhängige Prognosefaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs. Ein niedriger Differenzierungsgrad und eine geringe Expression des Östrogenrezeptors waren grenzwertig signifikant ( $p=0,06$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Feststellung lautet, dass die alleinige endokrine Therapie für Frauen, die die Einschlusskriterien der PRIME-II-Studie erfüllen, eine vernünftige Behandlungsalternative darstellt.

**Originalpublikation** Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:266–273

Dr. med. D. Krug (✉)  
Abteilung RadioOnkologie und Strahlentherapie,  
UniversitätsKlinikum Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 400,  
69120 Heidelberg, Deutschland  
E-Mail: David.Krug@med.uni-heidelberg.de

### Kommentar

In der Appendix der hier vorgestellten PRIME-II-Studie listen die Autoren acht weitere Studien auf, die die Folgen eines Verzichts auf die adjuvante Radiotherapie nach brusterhaltender Operation bei postmenopausalen Frauen mit einem Niedrigrisiko-Mammakarzinom (Tumorgröße i. d. R. <3 cm, pN0, Hormonrezeptoren positiv, G1–2) untersucht

haben. Hiervon zeigten alle bis auf eine die signifikante Senkung des Lokalrezidivrisikos durch die Radiotherapie, jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Diese Daten wurden durch eine Metaanalyse mit über 3000 Patientinnen bestätigt [8]. Die Lokalrezidivraten schwankten nach alleiniger adjuvanter endokriner Therapie zwischen 4 und 25 %. Damit muss festgehalten werden, dass auch in vermeintlichen Niedrigrisiko-Kollektiven bisher keine Subgruppe identifiziert werden konnte, die nicht von einer adjuvanten Radiotherapie profitiert.

Nichtsdestotrotz bleibt als die viel wichtigere Frage die der klinischen Relevanz. Der absolute Gewinn durch die Radiotherapie und damit die NNT variierte zwischen den Studien durchaus. Während in der PRIME-II-Studie eine NNT von 31,8 berechnet wurde, lag diese bei den zwei Studien mit einem Follow-up von > 10 Jahren bei 14,3 [1] bzw. 13,5 [3]. Interessant ist das auch insofern, da das Gesamtüberleben in der PRIME-II-Studie nach 5 Jahren mit ca. 94 % deutlich höher war als beispielsweise in der CALGB-Studie. Damit könnten auch Spätrezidive stärker ins Gewicht fallen. In einer Analyse der Daten aus der amerikanischen SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) zeigten Smith et al., dass die NNT bei einem medianen Follow-up von 5 Jahren nicht nur in Abhängigkeit vom Alter, sondern auch der Komorbiditäten erheblich differiert, nämlich zwischen 21 (für 70- bis 74-jährige Frauen ohne Komorbiditäten) und 125 für Frauen ab dem 85. Lebensjahr mit mittelgradigen bis schweren Komorbiditäten [7]. Gleichzeitig nimmt aber die Inzidenz von Lokalrezidiven signifikant ab. Während die Rate an Lokalrezidiven in einer weiteren SEER-Auswertung von Patientinnen im Stadium I im Zeitraum 1989 bis 1993 noch bei 2,8 % lag, betrug sie 2003 bis 2006 nur noch 0,8 % [2]. Begleitend fand sich ein Anstieg in der Verabreichung einer Systemtherapie, ein höherer Anteil an östrogenrezeptorpositiven Tumoren sowie eine Abnahme von R1-Resektionen.

Zwei Studien, nämlich die britische BASO-II-Studie [1] und die deutsche GBSG-Studie [10], verglichen nicht nur die Kombination aus adjuvanter Radiotherapie und endokriner Therapie, sondern auch beide Behandlungen als jeweils alleinige adjuvante Therapie miteinander. Beide Studien ergaben, dass die Rezidivraten nach Radiotherapie und endokriner Therapie nahezu identisch waren. Die Adhärenz an die endokrine Therapie außerhalb randomisierter Studien ist jedoch gering. In einer prospektiven Kohortenstudie von über 70-jährigen Frauen lag sie nach 5 Jahren nur bei 48 % und war bei früheren Tumorstadien signifikant geringer als bei fortgeschrittenen Karzinomen [6]. Bei 14 % der Frauen wurde die endokrine Therapie überhaupt erst gar nicht begonnen.

Die Toxizität der adjuvanten Radiotherapie ist heutzutage als gering einzustufen. In der Vorläuferstudie der hier vorgestellten Arbeit zeigte sich, dass sich die Prävalenz brustspe-

zifischer Beschwerden bereits 3 Jahre nach Radiotherapie der alleinigen endokrinen Therapie anglich, während sich bezüglich der globalen Lebensqualität zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied ergab [9]. Die Kosteneffektivität nahm mit der Zeit aufgrund der höheren Lokalrezidivrate bei Verzicht auf die Radiotherapie ab.

## Fazit

Die Ergebnisse der PRIME-II-Studie bestätigen, dass die adjuvante Radiotherapie bezüglich der Vorbeugung eines Lokalrezidivrisikos auch bei Niedrigrisiko-Patientinnen vorteilhaft ist. Alles in Allem ist der absolute Vorteil durch die Radiotherapie bei entsprechender Patientenselektion zwar gering, fällt jedoch mit zunehmender Lebenserwartung stärker ins Gewicht. Die Entscheidung über die geeignete adjuvante Therapie nach brusterhaltender Operation bei älteren Damen sollte interdisziplinär unter Abwägung aller Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren und unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und Komorbiditäten getroffen werden. Entscheidend ist, dass auch die Patientin selbst mit in diese Diskussion und die Risiko-Nutzen-Abwägung einbezogen wird. Die Entscheidung gegen eine adjuvante Radiotherapie sollte nicht allein aufgrund des chronologischen Alters getroffen werden [5].

*David Krug, Heidelberg*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** D. Krug gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Blamey RW, Bates T, Chetty U et al (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 49:2294–2302
2. Canavan J, Truong PT, Smith SL et al (2014) Local recurrence in women with stage I breast cancer: declining rates over time in a large, population-based cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:80–86
3. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382–2387
4. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ et al (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:266–273

5. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al (2012) When are breast cancer patients old enough for the quitclaim of local control? *Strahlenther Onkol* 188:1069–1073
6. Sheppard VB, Faul LA, Luta G et al (2014) Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. *J Clin Oncol* 32:2318–2327
7. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al (2006) Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98:681–690
8. Van De Water W, Bastiaannet E, Scholten AN et al (2014) Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 21:786–794
9. Williams LJ, Kunkler IH, King CC et al (2011) A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess* 15:i–xi, 1–57
10. Winzer KJ, Sauerbrei W, Braun M et al (2010) Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 × 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 46:95–101

# Anti-EGFR-Therapie in Kombination mit Radiotherapie für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen – doch keine therapeutische Revolution

Panagiotis Balermpas

Online publiziert: 5. Mai 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

## Anti-EGFR therapy in combination with radiotherapy for patients with head and neck carcinoma—*not a therapeutic revolution*

**Hintergrund** Die Rolle einer EGFR-Hemmung im Rahmen einer Radio- bzw. Radiochemotherapie (RCT) von Kopf-Hals-Karzinomen ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Deshalb testete die Arbeitsgruppe Panitumumab, einen humanen, monoklonalen Antikörper gegen EGFR, im Rahmen der definitiven Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) sowohl simultan zu einer cisplatinbasierten RCT (CONCERT-1-Studie) als auch allein in Kombination mit der Bestrahlung (CONCERT-2-Studie) gegen den Standard einer cisplatinbasierten RCT.

**Patienten und Methoden** CONCERT-1 und CONCERT-2 waren internationale, randomisierte Phase-II-Studien. Beide haben Patienten mit nichtvorbehandelten SCCHN in den

Stadien UICC III und IV rekrutiert. Die erste Studie randomisierte (2:3) zwischen einer RCT mit Cisplatin (3 Zyklen, 100 mg/m<sup>2</sup>) gegen RCT plus Panitumumab (3 Zyklen, 9 mg/kg alle 3 Wochen, Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>). Die Dosis der RT war 70 Gy normofraktioniert für makroskopische Tumoren und 50 Gy für Regionen mit vermuteter mikroskopischer Erkrankung. In der CONCERT-2-Studie wurde eine RCT mit Cisplatin (3 Zyklen, 100 mg/m<sup>2</sup>) gegen eine Radioimmuntherapie mit Panitumumab (3 Zyklen, 9 mg/kg alle 3 Wochen) getestet. Alle Patienten wurden mit 70–72 Gy am makroskopischen Tumor und mit 54 Gy für elektive Halsregionen in akzelerierter Fraktionierung bestrahlt. Der primäre Endpunkt für beide Studien war die lokoregionäre Kontrolle (LCR) nach 2 Jahren.

**Ergebnisse** Zwischen 2007 und 2009 wurden jeweils 150 (CONCERT-1) und 151 (CONCERT-2) Patienten behandelt. In der ersten Studie betrug die 2-Jahres-LCR 68% in der RCT-Gruppe und 61% in der Gruppe mit Panitumumab + RCT. Die Rate an Nebenwirkungen vom Grad 3–4 wie Dysphagie, Mukositis und Dermatitis betrug für Panitumumab + RCT vs. RCT jeweils 40% vs. 27%, 55% vs. 24% und 31% vs. 13%. Die Rate an Patienten mit „Serious Adverse Events“ (SAEs) war 43% in der Kohorte mit Panitumumab + RCT und 32% in der RCT-Kohorte. In der CONCERT-2-Studie betrug die 2-Jahres-LCR 61% in der RCT-Gruppe und 51% in der Gruppe mit Panitumumab + RT-. Die Rate an Nebenwirkungen vom Grad 3–4 für Dysphagie, Mukositis, Dermatitis und für Panitumumab + RT vs. RCT war jeweils 40% vs. 32%, 42% vs. 40% und 24% vs. 11%. Die Rate an Patienten mit SAEs betrug 34% in der Kohorte mit Panitumumab + RT- und 40% in der RCT-Kohorte.

**Originalpublikationen** Mesia R, Henke M, Fortin A et al (2015) Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:208–220

Giralt J, Trigo J, Nuyts S et al (2015) Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:221–232

Dr. med. P. Balermpas (✉)  
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie,  
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität,  
Theodor-Stern-Kai 7,  
60590 Frankfurt a. M., Deutschland  
E-Mail: panagiotis.balermpas@kgu.de

**Schlussfolgerung der Autoren** Panitumumab kann das Cisplatin simultan zur Radiotherapie nicht ersetzen. Die

Implementierung von Panitumumab in der definitiven, multimodalen Therapie von SCCHN bietet keine Vorteile und der Stellenwert der EGFR-Inhibition in diesem Setting muss reevaluiert werden.

## Kommentar

Seit ungefähr 10 Jahren ist die EGFR-Inhibition fester Bestandteil sowohl der kurativ intendierten als auch der palliativen Therapie von SCCHN. Dafür stehen momentan zwei kommerziell verfügbare monoklonale Antikörper zur Verfügung: Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>), ein chimärer IgG1-Antikörper, und Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>), ein humaner IgG2-Antikörper. Cetuximab ist in Deutschland für die primäre, definitive Therapie in Kombination mit Bestrahlung sowie für die Behandlung des rezidierten und metastasierten SCCHN in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Panitumumab ist nur für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit dem kRAS-Wildtyp freigegeben. Gute Evidenz existiert derzeit für die Überlegenheit der Kombinationstherapie von Cetuximab mit RT gegenüber einer Bestrahlung allein in der primären, kurativ intendierten Behandlung [1] und für ein verbessertes Gesamtüberleben von Patienten mit Rezidiv oder Metastasen in der Kombination einer platinbasierter Chemotherapie mit Cetuximab [2]. Diese Daten scheinen sogar unabhängig vom HPV-Status zu sein [3, 4].

Nach diesen ersten, euphorisch kommentierten Daten aus randomisierten Studien schien die EGFR-Inhibition ein vielversprechender neuer Therapieansatz zur weiteren Verbesserung der bekannten Ergebnisse durch RT und RCT zu sein, ohne die Toxizität wesentlich zu steigern. Die hier kommentierten Phase-II-Studien testeten zu diesem Zweck den Einsatz des von der Therapie des kolorektalen Karzinoms her bekannten humanen Antikörpers Panitumumab, der dazu noch versprach, die gefährlichen anaphylaktischen Reaktionen durch Cetuximab zu reduzieren. Die CONCERT-1-Studie untersuchte eine trimodale Therapie gegen eine alleinige Standard-RCT und die CONCERT-2-Studie die alleinige Radioimmuntherapie mit Panitumumab gegen eine Standard-RCT. In beiden Studien zeigten die Panitumumab-Arme nicht nur keinen Vorteil für die Patienten, sondern verschlechterten tendenziell sogar die lokale Kontrolle und das Gesamtüberleben. Obendrein war die Toxizität höher [5, 6]. Obwohl keine der beiden Studien eine Phase-III-Studie war und einen eher explorativen Charakter hatten, werden wahrscheinlich die eindeutig negativen Resultate jegliche weitere Studie mit dieser Substanz verhindern.

Wenn man die Daten von beiden Studien etwas genauer untersucht, könnte man als potentielle Ursache für das schlechtere Abschneiden der Panitumumab-Gruppe die häufigeren RT-Unterbrechungen aufgrund der hohen Toxizität der Immuntherapie identifizieren. Darüber hinaus

bestehen doch auch im Allgemeinen ernste Zweifel an dem erwarteten Effekt der EGFR-Inhibition in diesen Konzepten: Die CONCERT-2-Studie war überhaupt die erste randomisierte Studie, die eine Radioimmuntherapie mit einem EGFR-Inhibitor und mit einer RCT vergleicht. In der Zulassungsstudie von Cetuximab [7] dagegen wurde die oben genannte Kombination mit einer alleinigen RT verglichen, was heutzutage längst kein Standard mehr ist, weil sie der simultanen RCT deutlich unterlegen ist [8]. Als bisher nicht zu beantwortende Frage bleibt noch, inwiefern die berichteten, für die Radioimmuntherapie negativen Ergebnisse substanzspezifisch sind; immerhin konnte Panitumumab auch im palliativen Setting in Kombination mit Chemotherapie den durch Cetuximab beobachteten Vorteil nicht reproduzieren (SPECTRUM-Studie, [9]). Zumindest in Bezug auf die Tripel-Kombination Antikörper + Chemotherapie + Bestrahlung scheint das nicht der Fall zu sein. Übrigens erwies sich auch für Cetuximab dieser Ansatz in der Phase-III-Studie von Ang et al. als wirkungslos [10]. Auch existieren für die Radioimmuntherapie mit Cetuximab momentan keine prospektiv erhobenen Daten, die eine Isoeffektivität mit Cisplatin bestätigen. Aktuell laufende Studien mit RT + EGFR-Inhibition untersuchen dieses Konzept lediglich als Deeskalationsoption für HPV-positive Patienten.

## Fazit

Die mit einem hohen Evidenzgrad behaftete, cisplatinbasierte RCT bleibt die Standardtherapie für die primäre oder postoperative SCCHN-Therapie. Insbesondere kann Panitumumab das simultan zur RT verabreichte Cisplatin nicht ersetzen. Angezeigt scheint uns deshalb ein randomisierter Vergleich zwischen einer Radioimmuntherapie mit Cetuximab gegenüber einer alleinigen RCT.

*Panagiotis Balermipas, Frankfurt/Main*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenskonflikt** P. Balermipas gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–28
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116–1127

3. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al (2014) Impact of p16 status on the results of the phase III cetuximab (cet)/radiotherapy (RT). *J Clin Oncol* 32:5s
4. Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R et al (2014) Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 25:801–807
5. Mesia R, Henke M, Fortin A et al (2015) Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:208–202
6. Giralt J, Trigo J, Nuyts S et al (2015) Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous –cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:221–232
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567–578
8. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
9. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I et al (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:697–710
10. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI et al (2014) Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 32:2940–2950