



Einfluss des operativen Zugangswegs auf die Prognose von Frauen mit frühem Zervixkarzinom

Georg Sauer¹ · Christian Kurzeder² · Achim Schneider³

Online publiziert: 28. Januar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die minimal-invasive (laparoskopische) Operationstechnik wird als Alternative zum offenen Vorgehen (Laparotomie) in der Behandlung von Frauen mit frühem Zervixkarzinom angesehen, obgleich bisher keine belastbaren Studiendaten über dessen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung vorliegen. Dieser Fragestellung haben sich gleich zwei Gruppen gewidmet: die einen in Form einer prospektiven Phase-III-Studie [1], die anderen in der einer retrospektiven Auswertung der amerikanischen National Cancer Database (NCDB) und der Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER; [2]).

Methoden Die prospektiv angelegte Untersuchung von Ramirez *et al.* [1] war eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie. Hier wurden Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom mit plattenepithelialer, adeno- oder adenosquamöser Differenzierung der Stadien IA1 (mit

Lymphangiainvasion, L1), IA2 oder IB1 entweder einer minimal-invasiven (konventionell laparoskopisch oder roboterassistiert) oder einer offenen abdominalen radikalen Hysterektomie unterzogen. Das primäre Studienziel war die Rate des krankheitsfreien Überlebens (DFS). Die Untersuchung war als Nichtunterlegenheitsstudie des minimal-invasiven im Vergleich zum abdominalen Standardarm mit einer Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren angelegt. Die Untersuchung von Melamed *et al.* [2] war eine retrospektive Kohortenstudie an Patientinnen, die sich aufgrund einer frühen Zervixkarzinomerkrankung im Stadium IA2 oder IB1 in amerikanischen Zentren einer radikalen Hysterektomie unterzogen hatten. Hierzu wurden die Daten der zwischen 2010 und 2013 operierten Patientinnen aus der NCDB denjenigen zwischen 2000 und 2010 aus der SEER-Datenbank hinsichtlich Gesamtüberleben (OS) gegenübergestellt.

Ergebnisse In der Studie von Ramirez *et al.* [1] konnten insgesamt 319 Patientinnen in den minimal-invasiven und 312 in den offenen, abdominalen Arm randomisiert werden. Von den Patientinnen, welche sich dem minimal-invasiven Vorgehen unterzogen, wurden 84,4% laparoskopisch und 15,6% roboterassistiert operiert. Eine Erkrankung im Stadium IB1 wiesen 91,9% der Patientinnen auf. Die Vergleichsarme waren hinsichtlich histologischer Subtypen, Rate an L1, parametraner und lymphogener Metastasierung, Tumorgröße, Differenzierungsgrad und der Rate adjuvanter Therapien ausgeglichen. Die geschätzte Rate des DFS nach 4,5 Jahren beträgt 86,0% nach minimal-invasivem und 96,5% nach einem offenen, abdominalen Vorgehen (95%-Konfidenzintervall [KI] –16,4 bis –4,7). Aufgrund der signifikanten Unterlegenheit des Laparoskopiearms wurde die Studie bereits nach Rekrutierung von 85% der Patientinnen vom Data Safety & Monitoring Committee vorzeitig gestoppt. In der retrospektiven Kohortenanalyse von Melamed *et al.* [2] konnten insgesamt 2461 Erkrankungsfälle ausgewertet werden. Von diesen unterzogen sich 49,8% ($n=1225$) einer minimal-invasiven Operation und hiervon der Großteil 79,8% ($n=978$) einem roboterassistierten Vorgehen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungs-

Originalpublikationen Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R *et al.* (2018) Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 379(20):1895–1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>

Melamed A *et al.* (2018) Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med* 379(20):1905–1914. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804923>

✉ Prof. Dr. med. Georg Sauer
georg.sauer@rbk.de

Priv. Dr. med. Christian Kurzeder
christian.kurzeder@usb.ch

Prof. Dr. med. Achim Schneider, MPH/J.Hopkins*vcUniv.,
Berlin
Schneider@izd-berlin.de

¹ Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe,
Robert-Bosch-Krankenhaus,
Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart,
Deutschland

² Frauenklinik, Universitätsspital, Spitalstr. 21, 4031 Basel,
Schweiz

³ MVZ im Fürstenberg-Karree, Institut für Zytologie Dysplasie,
Hohenzollerndamm 123, 14199 Berlin, Deutschland

zeit von 45 Monaten zeigte sich eine 4-Jahres-Letalität von 9,1 % bei der Patientengruppe, welche minimal-invasiv operiert worden war, im Vergleich zu 5,3 %, welche sich einem offenen, abdominalen Vorgehen unterzogen hatte (Hazard Ratio [HR] 1,65; 95 %-KI 1,22–2,22; $p=0,02$). Vor Einführung der minimal-invasiven radikalen Hysterektomie in den Diagnosejahren 2000–2006 zeigte sich eine stabile 4-Jahres-Überlebensrate mit einer jährlichen Änderungsrate von 0,3 % (95 %-KI –0,1 bis 0,6). Nach Einführung des minimal-invasiven Vorgehens nach 2006 fiel die 4-Jahres-Überlebensrate um 0,8 % pro Jahr (95 %-KI 0,3–1,4; $p=0,01$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Phase-III-Multizenterstudie von *Ramirez et al.* sowie die retrospektive Kohortenanalyse von *Melamed et al.* zeigen, dass die in diesen Studien angewandte Operationstechnik der radikalen Hysterektomie im Vergleich zum offenen abdominalen Vorgehen bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom mit einer statistisch signifikant geringeren Rate an DFS und OS einhergeht.

Kommentar

Für Frauen mit der Diagnose eines frühen Zervixkarzinoms (Stadium IA2 oder IB1) stellt die erweiterte Hysterektomie in der nodal-negativen Situation die primäre Behandlung dar [3, 4]. Nachdem das offene abdominale Vorgehen mit relevanten Begleitmorbiditäten wie Lymphödem der Beine, Lymphozelen, Blasenentleerungs- und sexuellen Funktionsstörungen einhergeht, zeigte man in den letzten Jahren großes Engagement darin, die minimal-invasiven Operationsmethoden einzusetzen. Diese gehen mit einer geringeren Anzahl an Nebenwirkungen bzw. Komplikationen einher [5]. Da die wenigen randomisierten Studien und retrospektiven Auswertungen keine Unterlegenheit hinsichtlich der onkologischen Sicherheit bei gleichzeitig geringerer peri- und postoperativer Morbidität aufwiesen, wurde in Analogie zu den robusten Daten bei Frauen mit Endometriumkarzinom [6] der minimal-invasive Zugangsweg als onkologisch gleichwertiges operatives Vorgehen akzeptiert [7]. Daher werden die laparoskopischen und roboterassistierten Techniken derzeit von gynäkologischen Onkologen mit Expertise in der minimal-invasiven Chirurgie für die Behandlung von Frauen mit frühem Zervixkarzinom bevorzugt eingesetzt.

Die Studien von *Ramirez et al.* und *Melamed et al.* sind wichtige Beiträge zur Qualitätskontrolle neuer chirurgischer Verfahren. Sie werden viele Frauen vor einem unnötigen Rezidiv wegen eines suboptimal operierten Zervixkarzinoms bewahren. In beiden Studien wurde allerdings eine nichtgeeignete Operationstechnik verwendet, die das Risiko der Tumorzellverstreuerung im kleinen Becken signifikant

erhöht: Im minimal-invasiven Arm war das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv 4-fach höher als nach der Laparotomie. Beim laparoskopischen Absetzen der Scheidenmanschette wird die Scheide nämlich von abdominal eröffnet, so dass Tumorgewebe die durchtrennte Vagina und das Beckenperitoneum kontaminieren kann. Zudem wird bei Verwendung eines Uterusmanipulators, der in das zervikale Tumorgewebe eingebracht wird, über mehrere Stunden Tumorgewebe mobilisiert und potenziell verstreut. Dass ein solches Vorgehen zu lokoregionärer Metastasierung führt, ist beschrieben [8]. Die schlechteren Ergebnisse der minimal-invasiven Chirurgie in den Studien von *Ramirez et al.* und *Melamed et al.* könnten vermieden werden, wenn ein kombiniertes vaginal-laparoskopisches Vorgehen erfolgt und der Kontakt von Tumorzellen zum Pneumoperitoneum und den Wundrändern möglichst ausgeschlossen werden kann.

Erforderlich sind bei der Operation folgende 3 Schritte:

- Laparoskopisches Lymphknotenstaging von abdominal
- Präparation und Verschluss der Scheidenmanschette über dem Tumor von vaginal
- Laparoskopische erweiterte Hysterektomie von abdominal

Dabei wird zu keiner Zeit ein Instrument verwendet, welches direkt mit dem Tumorgewebe in Berührung kommt, und potenziell tumorhaltige Gewebe, wie Lymphknoten, werden in einen Beutel platziert und geborgen. Diese „onkologische Hygiene“ muss beim laparoskopischen Vorgehen eingehalten werden. Dies konnte von mehreren, voneinander unabhängigen Gruppen an über 800 Patientinnen gezeigt werden [9–13]. Hierbei zeigte sich bei kombiniert vaginal-laparoskopisch operierten Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IB1 nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ein OS von 95,2 % und ein DFS von 92,8 % [14]. Diese onkologischen Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant von denen des offenen abdominalen Vorgehens in der Studie von *Ramirez et al.* [1] mit einem OS von 99 % und DFS von 96,5 % nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren.

Daher ist die wichtigste Erkenntnis aus den Studien von *Ramirez et al.* und *Melamed et al.* Folgendes: Besteht keine ausreichende Expertise im vaginalen Präparieren der Scheidenmanschette und deren Verschluss über dem Tumor und kein Verständnis für die onkologische Hygiene bei laparoskopischen Eingriffen, muss zur Sicherheit der Patientin mit der Diagnose eines Zervixkarzinom im Stadium IA2 oder IB1 die erweiterte Hysterektomie offen durchgeführt werden. Dagegen sollten gynäkologische Onkochirurgen mit vaginal-laparoskopischer Expertise weiterhin dieses minimal-invasive Verfahren ihren Patientinnen unter der Maßgabe anbieten, dass sie die Nachsorgetaten verfolgen und

offenlegen, um die Ergebnisqualität ihres Vorgehens kontinuierlich zu kontrollieren.

Fazit

- Nicht der minimal-invasive Zugangsweg, sondern die hierbei gewählte Technik geht gegenüber dem offenen Vorgehen mit einer Erniedrigung des DFS und OS einher.
- Beim minimal-invasiven Vorgehen muss vor dem Eröffnen der Abdominalhöhle von vaginal die Scheidenmanschette über dem Tumor verschlossen werden, um die Kontamination der Absetzungsrän der und der Abdominalhöhle mit Tumorzellen zu vermeiden.
- Sollte diese geeignete minimal-invasive Technik nicht in geübten Händen realisiert werden können, muss dem offenen abdominalen Vorgehen der Vorrang gegeben werden.

*Georg Sauer, Stuttgart, Christian Kurzeder, Basel,
Achim Scheider, Berlin*

Interessenkonflikt G. Sauer, C. Kurzeder und A. Schneider geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ramirez PT et al (2018) Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806395>
- Melamed A et al (2018) Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804923>
- Kokka F et al (2014) Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010870.pub2>
- Baalbergen A et al (2013) Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006248.pub3>
- Conrad LB et al (2015) Role of minimally invasive surgery in gynecologic oncology: an updated survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 25:1121–1127
- Walker J et al (2009) Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group study LAP2. *J Clin Oncol* 27(32):5331–5336
- National Comprehensive Cancer Network (2017) NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. Version 1.2018 (http://oncolife.com.ua/doc/nccn/Cervical_Cancer.pdf)
- Schneider A, Köhler C (2015) Locoregional recurrence after total laparoscopic radical trachelectomy. The vaginal cuff must be closed to avoid tumor cell contamination of the peritoneal cavity. *Int J Gynecol Cancer* 25:550
- Hertel H et al (2003) Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 90(3):505–511
- Pahisa J et al (2010) Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early-stage cervical cancer: eleven years of experience. *Int J Gynecol Cancer* 20(1):173–178
- Steed H et al (2004) A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 93(3):588–593
- Nam JH et al (2004) Comparative study of laparoscopic-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 92(1):277–283
- Lee CL et al (2010) Long-term survival outcomes of laparoscopically assisted radical hysterectomy in treating early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 203(2):165.e1–165.e7
- Lanowska et al (2014) Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. *Arch Gynecol Obstet* 289:1293–1300



Reduzierte strahleninduzierte Hirnnekrose bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom durch Bevacizumab-Monotherapie

Cedric Oliver Carl¹ · Marvin Henze¹

Online publiziert: 28. Januar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die strahlenbedingte Hirnnekrose nach Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren ist eine schwerwiegende Komplikation, die mit neurologischen, die Lebensqualität einschränkenden Symptomen einhergehen kann. Bei der Behandlung von radiogenen Hirnnekrosen sind Kortikosteroide die Standardtherapie. Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Hinzunahme von Bevacizumab zu der herkömmlichen Therapie mit Kortikosteroiden ein besseres Ergebnis zeigt. Als nächsten Schritt haben die Autoren dieser Studie untersucht, ob Bevacizumab als Monotherapie unter Aussparung der Kortikosteroide bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen einen vergleichbaren Effekt wie die Kombinationstherapie erzielt.

Methoden Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie die Patienten mit einer Hirnnekrose nach Radiotherapie eines Nasopharynxkarzinoms zu gleichen Teilen zwei Gruppen zugeordnet. Die eine Gruppe erhielt die Standardtherapie mit Kortikosteroiden (Methylprednisolon, zunächst 500 mg/Tag i.v. für 3 Tage, anschließend orale Fortführung mit 60 mg/Tag und Dosisreduktion bis auf 10 mg/Tag für insgesamt 2 Monate). Die andere Gruppe erhielt stattdessen Bevacizumab (5 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 2 Wochen über 4 Zyklen, ebenfalls für insgesamt 2 Monate). Das Therapieansprechen wurde bildgebend mit Hilfe einer prä- und posttherapeutischen Magnetresonanztomographie (MRT) nach 8 Wochen ermittelt. Die klinisch-neurologischen Symptome wurden mittels Late Effects of Normal Tissue/Subjective, Objective Management, Analytic-Scoring (LENT/SOMA) und die

kognitive Funktion mittels Montreal Cognitive Assessment (MoCA) evaluiert. Primäres Ergebnis war die 2-Monats-Ansprechrates, welche mit Hilfe der MRT und der klinischen Symptome ermittelt wurde. Als Ansprechen wurde eine Reduktion des Ödemvolumens in der FLAIR-Sequenz um $\geq 25\%$ sowie eine stabile oder gebesserte Klinik gewertet. Als Progress der Radionekrose wurden eine Zunahme des Ödems um mehr als 10% sowie neue Läsionen oder eine Verschlechterung der Klinik betrachtet. Alle Patienten wurden 6 Monate nachbeobachtet.

Ergebnisse Insgesamt wurden 112 Patienten in die Studie eingeschlossen. Unter Bevacizumab zeigten 65,5% der Patienten (38 von 58) ein Therapieansprechen. Dies war signifikant höher als in der Kortikosteroid-Gruppe (17 von 54 Patienten; 65,5% vs. 31,5%; $p < 0,001$). Auch die prozentuale Abnahme des Nekrosevolumens war in der Bevacizumab-Gruppe signifikant kleiner (T1 mit Kontrastmittel: 25,5% vs. 5,0%, $p < 0,001$; T2-FLAIR: 51,8% vs. 19,3%, $p = 0,027$). Sowohl die klinische Symptomatik (LENT/SOMA: 62,1% vs. 42,6%; $p = 0,039$) als auch die kognitive Funktion (MoCA: 48,3% vs. 18,5%; $p = 0,028$) war 2 Monate nach Bevacizumab-Therapie signifikant besser als nach alleiniger Kortikosteroid-Therapie. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 6 Monaten kam es in beiden Gruppen bei 24% der Patienten zu einem Radionekroserezidiv. Als häufigste Nebenwirkung trat in der Bevacizumab-Gruppe Hypertension auf (20,6%); dies stellte auch die häufigste Nebenwirkung in der Kortikosteroid-Gruppe dar (18,5%).

Schlussfolgerung der Autoren Bevacizumab bewirkt im Vergleich zu der Behandlung mit Kortikosteroiden ein besseres Ansprechen in der Bildgebung sowie in der klinischen Symptomatik bei vergleichbarer Verträglichkeit und stellt somit eine empfehlenswerte Alternative dar.

Originalpublikation Xu Y, Rong X, Hu W, Huang X et al (2018) Bevacizumab monotherapy reduces radiation-induced brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101:1087–1095

✉ Dr. med. Cedric Oliver Carl
ce.carl@uke.de

¹ Klinik für Strahlentherapie & Ambulanzzentrum
Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland

Kommentar

Radionekrose stellt eine potenzielle Langzeitnebenwirkung der zerebralen Strahlentherapie dar. Als Langzeitnebenwirkung tritt die zerebrale Radionekrose in der Regel innerhalb von Monaten bis Jahren auf. Sie kann in bis zu 5% der Patienten beobachtet werden und ist aufgrund der damit verbundenen Einschränkung der Neurokognition und Lebensqualität eine ernstzunehmende Komplikation.

Im zentralen Nervensystem (ZNS) tritt die Radionekrose meist bei der Radiotherapie von hirneigenen Tumoren, Hirnmetastasen oder Kopf-Hals-Tumoren auf. Neben der kranialen Strahlentherapie lassen sich auch bei der Therapie von Nasopharynxkarzinomen Dosis Spitzen im ZNS häufig nicht vermeiden. Aufgrund der besseren Prognose dieses Patientenkollektivs im Vergleich zu ZNS-Tumoren sollte deshalb der Vermeidung einer Radionekrose besonderes Augenmerk geschenkt werden.

Der zugrundeliegende Mechanismus bei der Entstehung einer Radionekrose ist nicht abschließend geklärt. Unter anderem scheint eine Schädigung der kleinen Arterien und Gefäßverschlüsse beteiligt zu sein. Durch Gewebhypoxie kommt es zur Ausschüttung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), wodurch eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und ein daraus folgendes Ödem resultieren. Diese Prozesse können schließlich in eine Nekrose münden.

Meist wird die Therapie abhängig von den Symptomen und der onkologischen Situation durchgeführt. Fester Bestandteil der Standardtherapie ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden [7]. Ziel ist eine Reduktion des perifokalen Ödems und die Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke. Besteht eine ausgeprägte Symptomatik, eine medikamentöse Therapieresistenz oder eine ausgeprägte raumfordernde Radionekrose, stellt auch die chirurgische Intervention eine Option dar [10]. Für Patienten mit Nasopharynxkarzinom und bestrahlungsbedingten Hirnnekrosen liegen drei kleine retrospektive Fallserien vor, die eine klinische sowie bildmorphologische Verbesserung beschreiben [1, 11, 14]. Bei asymptomatischen Patienten kann auch zunächst unter engmaschiger Kontrolle beobachtet werden. Ein positiver Effekt ist auch von hyperbarem Sauerstoff beschrieben.

Eine Cochrane-Analyse von 2018 kommt zu dem Schluss, dass es bisher kein auf harter Evidenz basiertes medikamentöses Therapiekonzept für die Behandlung von Radionekrosen im ZNS gibt [5]. Es wurden lediglich drei Studien beschrieben, die den Anforderungen der Autoren zum Einschluss in ihre Analyse genügen konnten. Alle Studien untersuchen ebenfalls Patienten mit Nasopharynxkarzinomen:

- Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte einen positiven Effekt von Edaravone, einem Antioxidans mit

bisher unklarem Wirkmechanismus, in Kombination mit Kortikosteroiden im Vergleich zu Kortikosteroiden allein. Die Hinzunahme von Edaravone zeigte ein verbessertes Ansprechen in der MR-Bildgebung sowie eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik (LENT-SOMA). Trotz einer größeren Patientenzahl ($n = 137$) waren die Daten nur gering signifikant und es erfolgte keine Verblindung [13].

- Eine prospektive nichtrandomisierte Studie zeigte eine Verbesserung der Neurokognition bei Gabe von Vitamin E (Alpha-Tocopherol) im Vergleich zu keiner Intervention. Aufgrund der Methodik ohne radiologisches Korrelat sind auch diese Studiendaten zurückhaltend zu bewerten [3].
- Eine weitere prospektive und randomisierte Studie untersuchte ebenfalls den Einfluss von Bevacizumab auf das radiologische Ansprechen und die klinische Symptomatik. Verglichen wurde Bevacizumab mit einem Placebo. Es zeigte sich im Vergleich zum Placebo ein signifikant höheres Ansprechen bei 100% der Patienten bei allen Parametern. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 14$) reichen auch diese Daten nicht für eine abschließende Bewertung aus [9].

Die Ergebnisse der zuletzt genannten Studien stützen die Beobachtungen der hier kommentierten Arbeit. Da Bevacizumab VEGF blockiert und die Gefäßpermeabilität senkt, ist der Antikörper eine logische kausale Behandlungsalternative zu Kortikosteroiden. Insgesamt hat schon eine Reihe von Arbeiten die Verwendung von Bevacizumab positiv bewertet, wie z. B. u. a. Gonzalez et al. [7] und Boothe et al. [2]. Die Studien von Levin et al. [9] und die hier kommentierte von Xu et al. aus dem Jahr 2018 bieten jedoch als Erste Daten von prospektiven und randomisierten Studien an.

Vor einer routinemäßigen klinischen Anwendung sind jedoch folgende Aspekte zu bedenken:

- Es handelt sich um den ersten Ansatz, der die Therapiealternative Bevacizumab mit der etablierten Kortikosteroid-Therapie direkt vergleicht. Eine zusätzliche Verwendung von Kortikosteroiden könnte von einem weiteren klinischen Nutzen sein.
- Das Follow-up der Patienten in der vorliegenden Studie erscheint mit 6 Monaten insgesamt recht kurz. Die Frage eines bleibenden klinischen und bildgebenden Therapieerfolgs im längeren Verlauf sowie eines möglichen Überlebensvorteils bleibt noch zu beantworten.
- Die Daten wurden bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen und gesundem bestrahltem Hirngewebe erhoben. Es bleibt die Frage offen, ob die Beobachtungen auch auf Radionekrosen nach Bestrahlung von Hirntumoren übertragen werden können.

- Es bestehen noch Unklarheiten bezüglich der adäquaten Dosierung des Bevacizumab. Während Xu et al. 5 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen über 4 Zyklen verwendeten, wählten Levin et al. 7,5 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen über 2 Zyklen. Die Herstellerangaben variieren für die Tumortherapie zwischen 5 und 15 mg/kg Körpergewicht alle 2–3 Wochen. Auch über den Anwendungszeitraum bestehen noch Unklarheiten.
- Da die Lebensqualität – insbesondere bei Patienten mit Hirntumoren und begrenzter Prognose – eine entscheidende Rolle spielt, sollte diese in weiteren Studien auch als Endpunkt erhoben werden, zusätzlich zum radiologischen Ansprechen und zur Neurokognition.

Als abschließender Exkurs bleibt die Frage der nicht ganz trivial anmutenden bildmorphologischen Diagnose einer Radionekrose, der in der vorliegenden Arbeit insgesamt wenig Bedeutung beigemessen wird. So wird das Vorliegen einer Radionekrose angenommen, wenn eine Hyperintensität in der T2-Sequenz und eine kontrastmittelaufnehmende Läsion in der T1-Sequenz vorliegt. Die bildgebende Differenzialdiagnostik erscheint bei der Strahlentherapie eines Hirntumors bzw. von Hirnmetastasen zur Unterscheidung zwischen Rezidiv und Radionekrose zwingender. Jedoch ist nach Bestrahlung eines Nasopharynxkarzinoms aufgrund der zumeist längeren Latenz bis zum Auftreten einer Radionekrose – laut vorliegender Studie im Mittels 5,3–6,5 Jahre – zumindest bei unilateralen Läsionen an das Vorliegen eines primären oder sekundären Hirntumors zu denken. So wird in der Leitlinie der European Association of Neuro-Oncology zur Diagnostik und Therapie von Hirnmetastasen solider Tumoren die Gewinnung von Tumorgewebe empfohlen, insbesondere bei atypischem Bildbefund sowie längerer Latenz zwischen Primärerkrankung und vermuteter zerebraler Metastasierung [8, 12]. Daher könnte eine histologische Sicherung oder weiterführende bildgebende Diagnostik, beispielsweise mittels Perfusions-MRT, MR-Spektroskopie oder Diagnostik mittels Positronenemissionstomographie (PET; [4]), welche in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt wurde, die Diagnose einer Radionekrose erleichtern.

Fazit

- Bevacizumab scheint im Vergleich mit Kortikosteroiden bei der Behandlung von strahlenbedingten Hirnnekrosen ein besseres Ansprechen in der Bildgebung sowie in der klinischen Symptomatik bei vergleichbarer Verträglichkeit zu bewirken und könnte somit eine empfehlenswerte Alternative darstellen.
- Aufgrund der kleinen Fallzahl wird der Evidenzgrad durch eine Cochrane-Analyse jedoch eher niedrig ein-

gestuft. Die Daten dieser Studie unterstützen aber die Anwendung von Bevacizumab bei Kontraindikationen für Kortikosteroide. Insgesamt zeigte sich nämlich ein vergleichbares Langzeitansprechen bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate.

- In Anbetracht der dünnen Datenlage sollte im Zweifelsfall auf die Standardtherapie mit Kortikosteroiden zurückgegriffen werden, insbesondere da keine weitere Studie die Therapiealternative mit diesem Standard verglichen hat. Insofern wird es interessant, das Ergebnis einer randomisierten Phase-II-Studie abzuwarten, welche den Effekt von Kortikosteroiden+Bevacizumab im Vergleich zu Kortikosteroiden+Plazebo auf die subjektive Symptomatik der Patienten nach Radiochirurgie von Hirnmetastasen zusätzlich zum radiographischen Ansprechen untersucht ([6]; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02490878>).
- Im Zweifelsfall kann bei nicht eindeutigem MRT-Befund eine weiterführende Bildgebung mittels MRT-Perfusion, MR-Spektroskopie oder PET-Diagnostik erwogen werden.

*Cedric Oliver Carl und Marvin Henze,
Hamburg-Eppendorf*

Interessenkonflikt C.O. Carl und M. Henze geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alfotih GT, Zheng MG, Cai WQ, Xu XK, Hu Z, Li FC (2016) Surgical techniques in radiation induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients. *Neurol Neurochir Pol* 50:172–179
2. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K (2013) Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro-oncology* 15:1257–1263
3. Chan A, Cheung MC, Law SC, Chan JH (2004) Phase II study of alpha-tocopherol in improving the cognitive function of patients with temporal lobe radionecrosis. *Cancer* 100:398–404
4. Chen J, Dassarith M, Yin Z, Liu H, Yang K, Wu G (2011) Radiation induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: a review of new avenues in its management. *Radiat Oncol* 6:128
5. Chung C, Bryant A, Brown PD (2018) Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011492.pub2>
6. Corticosteroids + Bevacizumab vs. Corticosteroids + Placebo (BEST) for Radionecrosis After Radiosurgery for Brain Metastases. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02490878>. Zugegriffen: 25. Okt. 2018
7. Gonzalez J, Kumar A, Conrad C, Levin V (2007) Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:323–326

8. Kofler B, Kerschbaumer J, Scharinger VH, Posch A, Gizewski ER, Widmann G (2017) Hirnmetastase versus Strahlennekrose nach Kopf-Hals-Karzinom. *Radiologe* 57:392–396
9. Levin V, Bidaut L, Hou P, Kumar A, Wefel J, Bekele B, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF (2011) Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1487–1495
10. McPherson C, Warnick R (2004) Results of contemporary surgical management of RN using frameless stereotaxis and intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurooncol* 68:41–47
11. Mou YG, Sai K, Wang ZN, Zhang XH, Lu YC, Wei DN, Yang QY, Chen ZP (2011) Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: report of 14 cases. *Head Neck* 33:1493–1500
12. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, Marosi C, Metellus P, Radbruch A, Villa Freixa SS, Brada M, Carapella CM, Preusser M, Le Rhun E, Rudà R, Tonn JC, Weber DC, Weller M (2017) Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology* 19:162–174
13. Tang Y, Rong X, Hu W, Li G, Yang X, Yang J, Xu P, Luo J (2014) Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial. *J Neurooncol* 120:441–447
14. Wong ST, Loo KT, Yam KY, Hung WM, Fok KF, Yuen SC, Fong D (2010) Results of excision of cerebral radionecrosis: experience in patients treated with radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Neurosurg* 113:293–300



Das Ende der TPF-Induktion bei lokoregionär fortgeschrittenen HNO-Karzinomen? Induktionschemotherapie gefolgt von Cetuximab und Bestrahlung nicht effektiver als simultane Radiochemotherapie

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 21. Januar 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund und Fragestellung Standardbehandlung lokal fortgeschrittener mukosaler Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC, „head and neck squamous cell carcinoma“) ist die simultane Radiochemotherapie (RCT; [1, 2]). Alternativ ist die simultane Gabe von Cetuximab, einem Antikörper gegen den EGFR („epidermal growth factor receptor“) zur Radiotherapie (RT, sog. Cetux-RT) möglich [3]. Nachdem erste Studien durch eine Induktionschemotherapie (ChT) mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU; sog. TPF-Induktion) vor einer simultanen RCT bei Patienten mit ausgedehnter zervikaler lymphogener Metastasierung im Vergleich zu einer Induktions-ChT ohne Taxan eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) zeigten [4, 5], lag die Kombination der TPF-Induktion mit einer Cetux-RT nahe.

Studienziel und Methode Die vorliegende Studie der Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) testete prospektiv die TPF-Induktion, gefolgt von einer Cetux-RT gegen eine Standard-RCT bei Patienten mit ausgedehnter zervikaler N2b/N3-Metastasierung. Ziel der prospektiv randomisierten GORTEC-Studie 2007-02 war der Nachweis, dass bei regionär fortgeschrittenen HNSCC das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben (2J-PFS) durch die Kombination einer TPF-Induktion mit einer Cetux-RT von 4

5 auf 59 % gesteigert werden kann. Einschlusskriterien waren nichtmetastasierte, nichtresezierte HNSCC der Stadien III/IV mit Lymphknotenmetastasen N2b, N2c und N3. Der HPV-Status (humane Papillomaviren, immunhistochemisch über p16-Färbung) wurde zentral für alle Patienten mit Oropharynxkarzinomen durchgeführt. Natürlich mussten die Patienten ChT-fähig sein. Im experimentellen Arm wurden zunächst 3 Zyklen TPF (Docetaxel 75 mg/m² Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² Tag 1, 5-FU 750 mg/m² Tag 1–5) alle 3 Wochen appliziert. Anschließend erfolgte ein Restaging (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, klinische Untersuchung). Bei komplettem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung wurde die Cetux-RT eingeleitet (Cetuximab 400 mg/m² „loading dose“ 8 Tage vor Einleitung der RT, 7 × 250 mg/m² wöchentlich während der RT). Bei Progress unter der Therapie wurde individuell über das weitere Vorgehen entschieden. Als Vergleichsarm diente eine normofraktionierte RCT (3 Zyklen Carboplatin 70 mg/m² + 5-FU 600 mg/m² Tag 1–4, Woche 1,4 + 7; [6]). In beiden Armen wurden normofraktioniert 70 Gy (v. a. intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT], 3D auch zugelassen) im Boostvolumen appliziert und 50 Gy in den elektiven Regionen. Eine aufwendige Qualitätssicherung der RT wurde i. R. der Studiengruppe gewährleistet. Primärer Studienendpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte das OS, lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasierungsrate und die Therapietoxizität.

Ergebnisse Zwischen Mai 2009 und August 2013 wurden 360 Patienten randomisiert. Im Median waren die Patienten 56 Jahre alt, 86 % waren männlich. Fast 50 % litten an einem cT4-Stadium, ebenso viele wiesen einen N2c-Lymphknotenstatus auf, über 20 % waren cN3. Insgesamt 64 % hatten Oropharynx- (davon lediglich ca. 26 % p16-positiv, also HPV-assoziiert), 18 % Hypopharynx-, 12 % Mundhöhlen- und der Rest Larynxkarzinome. Im experimentellen Arm erhielten 83 % der Patienten 3 Zyklen TPF-Induktion. Bei 5,5 % wurde nach Abschluss der ChT ein Krank-

Originalpublikation Geoffrois L, Martin L, de Raucourt D et al (2018) Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2591>. [Epub ahead of print]

✉ Prof. Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

heitsprogress gesichert, 39 % zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf, 40,5 % eine partielle und 4 % eine vollständige Remission. 83 % erhielten nach der Induktionsphase die geplante Cetux-RT, hierbei wurde bei 71 % mindestens 7× Cetuximab appliziert. Im Vergleich dazu erhielten im Standardarm 92 % der Patienten eine voll-dosierte RT und simultan dazu 8,4 % nur einen Zyklus, 21,7 % zwei Zyklen und 69,5 % drei Zyklen ChT. Die Abbruchrate der RT betrug 3 % nach TPF-Induktion und 8 % in der RCT-Gruppe. Insgesamt war die experimentelle Therapie deutlich toxischer als die RCT. Obwohl im Induktionsprotokoll die prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF) und Antibiose integriert worden waren, entwickelten 17 % eine febrile Neutropenie (i. Vgl. zu 0 % unter RCT). Insgesamt 6,6 % der Patienten starben während oder innerhalb von 30 Tagen nach der Induktionstherapie (v. a. an infektiösen Komplikationen) im Vergleich zu 0,6 % während der RCT. Weiterhin traten in der RT-Phase unter Cetuximab wie zu erwarten signifikant mehr Hauttoxizität vom Grad 3/4 auf (53 % vs. 29 %). Die Mukositisrate unterschied sich hingegen nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen. Bei einem medianen Follow-up von ca. 2,7 Jahren zeigten sich zwischen beiden Therapiearmen keine Unterschiede im PFS, in der lokoregionären Kontrolle und im OS. Die Rate an Fernmetastasen war durch die TPF-Induktion allerdings signifikant reduziert (als erstes Ereignis Hazard Ratio [HR] 0,54; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,30–0,99; $P=0,05$). Bei nur wenigen Patienten waren die Tumoren HPV-assoziiert. Diese zeigten per se eine bessere Prognose, aber keine Unterschiede in den onkologischen Ergebnissen in Abhängigkeit vom Therapieregime.

Schlussfolgerungen der Autoren Im Vergleich zur etablierten RCT verbessert die TPF-Induktion gefolgt von Cetux-RT nicht die onkologischen Endpunkte in diesem Hochrisikokollektiv mit HPV-negativen und lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC. Zwar wird die Fernmetastasierungsrate durch die TPF-Induktion signifikant gesenkt, doch muss dies gegen die mit der TPF assoziierten Toxizität und das Risiko einer Progression während der Induktionstherapie abgewogen werden.

Kommentar

Seit Jahrzehnten wurde versucht, die Ergebnisse einer RT bei lokal fortgeschrittenen HNSCC durch eine Induktions-ChT zu verbessern. Im Jahr 2009 zeigte schon eine Metaanalyse von 31 Studien (>5000 Patienten) für diese Therapiesequenzierung ernüchternde Ergebnisse mit einer Steigerung der 5-JÜR um lediglich 2,5 %, während die simultane ChT während der RT zu einer Erhöhung um 6,5 % führte

und sich sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich in allen untersuchten onkologischen Endpunkten als überlegen erwies [1]. Erst durch die Integration von Taxanen (Docetaxel) in die Induktionsphase (mit 5-FU und Cisplatin, sog. TPF) schien ein therapeutischer Durchbruch erzielt worden zu sein. In der TAX324-Studie steigerten 3 Zyklen TPF im Vergleich zu 3 Zyklen 5-FU und Platin vor einer normofraktionierten RCT mit wöchentlich Carboplatin bei lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC die 5-Jahres-Überlebensrate von 42 auf 52 % [4]. In der EORTC 24971/TAX 323 führten 4 Zyklen TPF vor einer definitiven RT bei einem ähnlichen Kollektiv zu einer Erhöhung der 3-Jahres-Überlebensrate von 26 auf 37 % [5]. Eine Reduktion der Fernmetastasierung wurde in beiden Studien allerdings nicht beobachtet.

Die definitive onkologische Bewertung der TPF-Induktion war zum damaligen Zeitpunkt nicht möglich, da in beiden Studien gegen eine Induktions-ChT ohne Taxane verglichen wurde, also nicht gegen eine alleinige simultane RCT. In den Folgejahren wurden 5 Studien publiziert, die entgegen der initialen Erwartungen die Hoffnungen, die in die TPF-Induktion gesetzt worden waren, nicht bestätigen konnten. Eine Metaanalyse von Budach et al. zeigte weder eine Verbesserung des PFS noch des OS durch die TPF-Induktion im Vergleich zu einer alleinigen RCT [7]. Eine koreanische Metaanalyse aus dem gleichen Jahr, die letztlich auf dieselben Daten rekurrierte (unter zusätzlichem Einschluss weiterer Patienten einer italienischen Studiengruppe) fand ebenfalls für das Gesamtkollektiv keine Verbesserung des OS, wohl aber des PFS. In den Subgruppenanalysen profitierten die Patienten mit nichtoropharyngealen Karzinomen am deutlichsten, sogar in Hinblick auf das OS [8]. Auffällig war aber leider, dass durch die TPF-Induktion das Risiko, die anschließende, eigentlich kurative RCT nicht vollständig durchzuführen, erhöht wurde. Dies erklärt den fehlenden Effekt der TPF-Induktion auf das OS in den Gesamtkollektiven.

Eine weitere Entwicklung bestand in der Integration des EGF-Rezeptor-Antikörpers Cetuximab in die RT bei diesen Patientenkollektiven [3]. Im Vergleich zu einer alleinigen RT steigerte die simultane Gabe von Cetuximab die 3-Jahres-Überlebensrate von 45 auf 55 %. Lediglich die typischen (und ausgeprägten) akneiformen Hautreaktionen auf den Antikörper wurden dabei als zusätzliche Toxizität beobachtet. Die französische GORTEC-Studiengruppe kombinierte nun beide innovativen Therapieansätze in der 2007-02-Studie für HNSCC-Patienten mit den höchsten Risiken (ausgedehnte lymphogene Metastasierung, überwiegend HPV-negativ). Im Vergleich zu einer Standard-RCT sollte durch die Induktionstherapie die Fernmetastasierungsrate gesenkt werden, um anschließend durch die Cetux-RT eine lokoregionäre Kontrolle mit möglichst wenig zusätzlicher Toxizität zu erreichen. Die deutlich ein-

geschränkte Durchführbarkeit einer cisplatinbasierten RCT nach TPF-Induktion wurde mittlerweile durch eine niederländische Studiengruppe gezeigt: Nur 32 % der Patienten konnten noch die simultan zur RT geplante Cisplatinosis erhalten [9]. Zwar war dieser kombinierte Therapieansatz in GORTEC 2007-02 in Hinblick auf das Fernmetastasierungsrisiko erfolgreich, doch war die Induktionstherapie bei den häufig durch Nikotin- und Alkoholabusus komorbiden Patienten so toxisch, dass aufgrund einer Mortalitätsrate von 6,6 % und zusätzlichen Tumorprogressionen unter Therapie insgesamt 17 % nicht mehr der Cetux-RT zugeführt werden konnten. Die Letalitätsrate erscheint verglichen mit anderen Studien sehr hoch (z. B. EORTC 24971/TAX 323: 3,4 % [5], TREMPLIN-Studie zur organerhaltenden Therapie beim Larynxkarzinom: 1,6 % [10], CONDOR: 1,6 % [9]). Doch auch in diesen Studien erhielten 15–30 % der Patienten progressions- und toxizitätsbedingt die anschließende definitive RCT nicht. Das Gesamtkonzept der TPF-Induktion, gefolgt von einer Cetux-RT, erwies sich obendrein für die Patienten, die alle Teile der Therapie erhalten konnten, als deutlich toxischer als die alleinige RCT. Durch RT induzierte Mukosiden traten nach der Vorbehandlung unter Cetux-RT nicht seltener auf. Zusätzlich manifestierten sich die für Cetuximab typischen Hautveränderungen.

Konzeptionell sollte aus Sicht der Kommentatoren das Konzept der Induktionstherapie vor einer RCT bei Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren aufgegeben werden. Bereits 2014 forderte A.S. Garden in einem Editorial zur Publikation der DeCIDE- und PARADIGM-Daten [11]: „With two more negative phase III trials and nearly 40 years of studying neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer with little to demonstrate clear benefits, perhaps it is time to stop believing that induction therapy is a good strategy that is only flawed by inadequate drugs or suboptimally designed or executed trials.“ Auch die Integration von Cetuximab kann zu keiner Neubewertung dieses onkologischen Konzepts führen.

Explizit anders scheint es sich beim – biologisch und klinisch distinkten – Nasopharynxkarzinom zu verhalten. Hier scheinen Verträglichkeit und Tolerierbarkeit der TPF-Induktion mit anschließender RCT besser zu sein und auch das PFS und das OS im Vergleich mit einer alleinigen RCT günstig beeinflusst zu werden [14, 15].

Noch nicht abschließend kann derzeit der Stellenwert der TPF-Induktion beim lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinom i. R. eines organerhaltenden Vorgehens bewertet werden. Die SALTORL-Studie [12] randomisiert derzeit die TPF-Induktion gefolgt von einer RT gegen die durch die RTOG 91-11 validierte RCT [13].

Fazit

- Die Prognose von lokoregionär fortgeschrittenen HNSCC, die mit einer definitiven RCT kurativ intendiert behandelt werden sollen, wird durch eine TPF-Induktion gefolgt von einer RT mit Cetuximab nicht verbessert. Die TPF-Induktion kann zwar die Fernmetastasierungsrate senken, allerdings wiegt dann die therapieassoziierte Toxizität diesen Vorteil wieder auf. Ca. 20 % der Patienten können deshalb die folgende RT nach Abschluss der ChT nicht erhalten.
- Das Konzept der Induktionstherapie vor einer RCT bei Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren sollte aufgegeben werden.
- Diese Aussagen gelten nicht für Nasopharynxkarzinome. Bei dieser Entität scheint die TPF-Induktion gefolgt von einer RCT insgesamt weniger toxisch zu sein und die onkologischen Ergebnisse zu verbessern.

*Robert Michael Hermann, Westerstede,
und Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al (2009) Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
2. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J et al (2017) Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 18:1221–1237
3. 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
4. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI et al (2011) Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12:153–159
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al (2007) Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695–1704
6. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al (1999) Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91:2081–2086
7. Budach W, Bölke E, Kammers K et al (2016) Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): a meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol* 118:238–243
8. Kim R, Hahn S, Shin J et al (2016) The effect of induction chemotherapy using Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Res Treat* 48:907–916
9. Driessen CML, de Boer JP, Gelderblom H et al (2016) Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradio-

- therapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): a randomized phase II study. *Eur J Cancer* 52:77e84
10. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al (2013) Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 31:853–859
 11. Garden AS (2014) The never-ending story: finding a role for neoadjuvant chemotherapy in the management of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 32:2685–2686
 12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340896>. Zugegriffen: 3. Okt. 2018
 13. Forastiere AA, Zhang Q, Randal S et al (2012) Long-Term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852
 14. Sun Y, Li WF, Chen NY et al (2016) Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:1509–1520
 15. Frikha M, Auperin A, Tao Y et al (2018) A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol* 29:731–736