



Neoadjuvante Radiotherapie verbessert beim resezierbaren hepatozellulären Karzinom mit Portalvenen-Tumorthrombus das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Intervall

Thomas B. Brunner¹ · Roland S. Croner²

Online publiziert: 23. Dezember 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die dritthäufigste Ursache, an Krebs zu versterben. Es neigt dazu, in das portalvenöse System einzubrechen und Portalvenen-Tumorthromben (PVTT) zu bilden. Während die stereotaktische Radiotherapie (SBRT) im Vergleich zum Sorafenib in allen anderen klinischen Situationen zu einem längeren Überleben führte, bestand in einer aktuellen großen Matched-Pair-Analyse bei Vorliegen einer PVTT kein signifikanter Überlebensunterschied mehr [1]. Nach der BCLC-Staging-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer) wird Sorafenib als die einzige Behandlungsoption für diese Patienten genannt [2]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheidet sich aber signifikant in Abhängigkeit vom Ausmaß und dem Schweregrad der PVTT. Bei ausgewählten Patienten mit einem resektablen HCC mit PVTT könnte eine Resektion höhere Überlebensraten erreichen als nichtchirurgische Therapien [3]. Die Prognose ist jedoch sehr schlecht, wenn die PVTT den rechten oder linken Portalvenenast oder den Hauptstamm der Portalvene befallen hat [4]. Eine kombinierte Resektion mit anderen Verfahren könnte das Langzeitüberleben bei diesen Patienten verbessern. Ziel der hier kommentierten Studie war es, die Überlebensergebnisse nach einer neoadjuvanten 3D-konformalen Strahlentherapie (RT), gefolgt von einer He-

patektomie, mit einer alleinigen Hepatektomie bei Patienten mit HCC und PVTT zu vergleichen.

Patienten und Methodik Eine randomisierte, multizentrisch kontrollierte Studie wurde von Januar 2016 bis Dezember 2017 bei Patienten mit einem HCC und PVTT durchgeführt. Voraussetzung war, dass die Primärtumoren resektabel waren und eine PVTT des Typ II/III nach Cheng vorlag, was einem Einbruch entweder in den rechten Ast, den linken Ast oder in den Hauptstamm der Pfortader entspricht. Die Patienten wurden randomisiert zu einer neoadjuvanten RT gefolgt von einer Hepatektomie ($n=82$) oder zu einer alleinigen Hepatektomie ($n=82$). Das makroskopische Tumolvolumen (GTV, „gross tumor volume“) entsprach dem Tumolvolumen in der arteriellen Phase zusammen mit dem PVTT-Volumen, das sich als Füllungsdefekt in der portalvenösen Phase darstellte. Eine Expansion des GTV um 5–10 mm ergab das klinische Zielvolumen (CTV, „clinical target volume“) und um weitere 5–10 mm das Planungszielvolumen (PTV, „planning target volume“). Es wurden bildgeführt (Conebeam-CT) und mit Atem-Gating 6×3 Gy in täglichen Fraktionen bis zu einer Gesamtdosis von 18 Gy verschrieben und 3D-konformal geplant. Die modifizierten mRECIST-Richtlinien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) wurden verwendet, um die therapeutischen Wirkungen der RT bewerten zu können. Die Patienten im neoadjuvanten Arm hatten ein Restaging 4 Wochen nach Abschluss der RT und die Resektion wurde innerhalb von fünf Tagen durchgeführt, wenn die Patienten keine Kontraindikationen gegen eine Operation aufwiesen. Die Morbidität wurde nach der Clavien-Dindo-Klassifikation gemessen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben („overall survival“, OS). Die Expression von Interleukin-6 (IL-6) im Patientenserum vor RT und in chirurgischen Proben wurde mit der Reaktion auf RT korreliert.

Ergebnisse Von 237 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 73 ausgeschlossen: 25 Patienten, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, und 48 Patienten,

Originalpublikation Wei X, Jiang Y, Zhang X et al (2019) Neoadjuvant three-dimensional conformal radiotherapy for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a randomized, open-label, multicenter controlled study. *J Clin Oncol* 37(24): 2141–2151. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02184> PMID: PMC6698917

- ✉ Prof. Dr. med. Thomas B. Brunner
thomas.brunner@med.ovgu.de
- ✉ Prof. Dr. med. Roland S. Croner
roland.croner@med.ovgu.de

¹ Department of Radiation Oncology, University Medical Center Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

² Department of General and Visceral Surgery, University Medical Center Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

weil sie das Einverständnis zur Studienteilnahme zurückzogen. Somit wurden 164 Patienten randomisiert den beiden Armen zugeteilt, jeweils 82 Patienten pro Arm, welche alle in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen wurden. Zwei Patienten hatten nach der RT eine Grad-3-Lebertoxizität und schieden daher für die Resektion aus. Weitere zwei Patienten mit Grad-2-Leberenzym erhöhungen hatten eine Normalisierung ihrer Leberwerte nach einwöchiger Therapie mit Glutathion und Bicyclol. In der neoadjuvanten RT-Gruppe zeigten 17 Patienten (20,7%) eine partielle Remission. Von diesen hatten 12 Patienten ein Downstaging von Cheng-Typ III zu II oder von II zu I. Bei 9 Patienten im neoadjuvanten Arm traten Kontraindikationen gegen eine Operation auf. Unter diesen waren die zwei oben genannten Patienten, die eine Grad-3-Lebertoxizität entwickelten, und 7, die einen Krankheitsprogress aufwiesen. Alle Patienten hatten eine intraoperativ und histologisch gesicherte PVTT. Die postoperative Morbidität und Letalität waren in beiden Armen vergleichbar. Die OS-Raten für die neoadjuvante RT-Gruppe betragen nach 6, 12, 18 und 24 Monaten je 89,0%, 75,2%, 43,9% bzw. 27,4%, verglichen mit 81,7%, 43,1%, 16,7% und 9,4% in der Gruppe mit alleiniger Chirurgie ($p=0,001$). Die entsprechenden krankheitsfreien Überlebensraten betragen jeweils 56,9%, 33,0%, 20,3% und 13,3% gegenüber 42,1%, 14,9%, 5,0% und 3,3% ($p=0,001$). In multivariablen Cox-Regressionsanalysen reduzierte die neoadjuvante RT die HCC-spezifischen Mortalitäts- und HCC-Rezidivraten signifikant im Vergleich zur alleinigen Operation (Hazard Ratio [HR] 0,35; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,23–0,54; $p=0,001$ und HR 0,45; 95%-KI 0,31–0,64; $p=0,001$). Erhöhte Expressionen von IL-6 im Prä-RT-Serum und -Tumorgewebe waren signifikant mit einer Resistenz gegen die RT assoziiert.

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit resezierbaren HCC und PVTT lieferte die neoadjuvante RT signifikant bessere postoperative Überlebensergebnisse als eine Operation allein. Die IL-6-Expression kann bei diesen Patienten ein Ansprechen auf RT vorhersagen.

Kommentar

Der Behandlungsalgorithmus des HCC folgt in Europa weitgehend den BCLC-Leitlinien [2]. Im Rahmen dieses Algorithmus ist die RT für die Behandlung des HCC bisher nicht vorgesehen. In Asien, wo das HCC eine weit größere Rolle spielt als in der westlichen Hemisphäre, wird die RT schon seit längerer Zeit regelmäßig und weitverbreitet für die Behandlung des HCC eingesetzt. In der neuesten Fassung der koreanischen Leitlinien für das HCC ist die RT dementsprechend stadienabhängig nach der modifizierten

UICC-Stadiengruppierung (mUICC) vorgesehen [5]. Auch der in der hier diskutierten chinesischen Studie verfolgte Ansatz einer Resektion trotz PVTT kommt in der Leitlinie vor. Doch die Kombination der Resektion mit einer neoadjuvanten RT wurde hier zum ersten Mal prospektiv getestet – ein Ansatz, der weit außerhalb der BCLC-Leitlinien liegt. Daher ist es interessant, den Gründen für diese Unterschiede nachzugehen.

In China und Südostasien entstehen die meisten HCC auf dem Boden einer Hepatitis B (HBV). Patienten mit HBV-bedingtem HCC haben in der Regel eine gute Leberreserve, aber gleichzeitig eine rasche Tumorprogression unter Sorafenib im Vergleich zu HCC-Patienten auf dem Boden von anderen Lebererkrankungen. Aus diesen beiden Gründen wird die Chirurgie dort häufiger eingesetzt als in Europa. Dies ist insbesondere auch der Fall, wenn eine PVTT vorliegt [6]. Es gibt eine Anzahl von retrospektiven Studien, die einen Überlebensvorteil bei ausgewählten Patienten mit PVTT nach Resektion im Vergleich zu nichtchirurgischen Therapieansätzen gezeigt haben. Unter diesen sticht eine landesweite japanische Studie von Kokudo aus dem Jahr 2016 heraus. In ihr wurden 2093 Patienten mit Resektion mit 4381 Patienten ohne Resektion in einer Propensity-Score-Analyse („propensity-score matched-pair analysis“; [6]) verglichen. Solange in dieser Studie die PVTT auf den Zweig erster Ordnung beschränkt war (Cheng Typ I/II), war eine Leberresektion mit einem längeren Überleben verbunden als bei einer nichtchirurgischen Behandlung. Bei Vorliegen einer PVTT des Cheng Typ II/III hingegen ist die En-Bloc-Resektion des Tumors zusammen mit der PVTT erschwert, sodass in dieser Situation ein neoadjuvanter Therapieansatz die Prognose verbessern könnte.

Da systemische, neoadjuvante Therapieansätze bei gleichzeitigem Vorliegen einer PVTT wenig erfolgversprechend und auch andere lokal apparative Verfahren schwierig einzusetzen sind, wurde in der vorgestellten Studie der zusätzliche Wert einer vorgeschalteten RT getestet. Die Hypothese bei der Studienplanung war, dass ...

- die RT zu einem Downstaging der PVTT führen könnte,
- das Risiko einer intraoperativen Tumorzellverschleppung reduziert würde und
- darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Resektion (R0) ansteigen könnte.

Damit würde die postoperative Prognose verbessert. Darüber hinaus deuten strahlenbiologische Untersuchungen darauf hin, dass PVTT-HCC-Zellen eine höhere Strahlensensibilität aufweisen könnten als HCC-Zellen aus Primärtumoren [7]. Diese Beobachtung wird unterstützt von klinischen Hinweisen auf eine gute Wirksamkeit der RT in Verbindung mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) und intraarterieller Chemotherapie bei PVTT [8]. In einer randomisierten Studie berichteten Yoon und

Mitarbeiter, dass im Vergleich zum Standardarm mit Sorafenib eine Kombination aus TACE und RT bei jeweils 45 Patienten zu einem besseren progressionsfreien Überleben, einer höheren Ansprechrate und besseren rezidivfreien Überleben (RFS) führte [9].

Die hier vorgestellte randomisierte Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse von 95 Patienten, von denen sich 45 Patienten in der neoadjuvanten RT-Gruppe befanden. Bei 12 dieser 45 Patienten trat eine signifikante Verkleinerung der PVTT auf und Überlebensanalysen zeigten, dass die neoadjuvante RT gefolgt von der Resektion im Vergleich zur alleinigen Resektion mit einer signifikanten Lebensverlängerung und einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) verbunden war [10]. Die niedrige Dosis von nur 18 Gy in Einzeldosen von 3 Gy wurde für die Studie gewählt, um möglichst wenig Toxizität am gesunden Lebergewebe hervorzurufen und das Intervall zwischen der neoadjuvanten Therapie und der Operation möglichst kurz zu halten. Die Studie von Wei und Mitarbeitern bestätigte eine gute Verträglichkeit der neoadjuvanten RT sowie ein verlängertes Überleben durch die Verringerung des Tumolvolumens in der PVTT, welches als schlechter prognostischer Faktor nach einer Resektion bekannt ist. Das Vorhandensein einer mikrovaskulären Invasion war in der multivariaten Analyse mit einer HR von 2,42 verbunden für das Risiko eines krankheitsspezifischen Todes und gleichzeitig der stärkste negative prognostische Faktor unter allen untersuchten Parametern, während die neoadjuvante RT mit Abstand der stärkste positive prognostische Faktor war (HR 0,35). Die Untersuchungen des Biomarkers IL-6 zeigten, dass eine Überexpression des Markers im Serum und in den Tumorsektaten mit einem schlechten Ansprechen auf die RT vergesellschaftet war. So könnte dieser Marker als prädiktiver Faktor für das Ansprechen einer neoadjuvanten RT herangezogen werden.

Fazit

Die hier vorgestellte prospektive und randomisierte Studie zeigt, dass eine neoadjuvante RT gefolgt von einer Tumorsektion bei Patienten mit HCC und PVTT eine Lebensverlängerung und eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens bewirkt. Wenngleich diese Ergebnisse noch nicht verallgemeinert werden können, weil Patienten mit HCC auf dem Boden einer HCV ausgeschlossen waren, kann diese Studie dazu beitragen, den Wert der RT bei der Behandlung von Patienten mit HCC mit Evidenz

zu belegen. Auch in Europa sollten in Zukunft radiotherapeutische Behandlungsansätze bei Patienten mit HCC vermehrt in Studien getestet und in praxi eingesetzt werden.

Thomas B. Brunner und Roland S. Croner, Magdeburg

Interessenkonflikt T.B. Brunner und R.S. Croner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bettinger D, Pinato DJ, Schultheiss M, Sharma R, Rimassa L, Pressiani T et al (2019) Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for patients with Hepatocellular carcinoma compared to sorafenib: a propensity score analysis. *Liver Cancer* 8(4):281–294. <https://doi.org/10.1159/000490260> (Epub 2018 Jul 12)
2. European Association for the Study of the Liver (2019) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69(1):182–236 (PubMed PMID: 29628281)
3. Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, Saisse J, Gregoire E, Richa H et al (2006) Resection of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the major vasculature. A European case-control series. *J Gastrointest Surg* 10(6):855–862 (PubMed PMID: 16769542)
4. Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY et al (2010) Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol* 17(8):2073–2080 (PubMed PMID: 20131013)
5. Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center (2019) 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut and Liver* 13(3):227–299 (PubMed PMID: 31060120. Pubmed Central PMCID: 6529163.)
6. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M et al (2016) Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 65(5):938–943 (PubMed PMID: 27266618)
7. Zhang L, Li N, Wang H, Tang Y-F, Yu H-M, Guo W-X et al (2017) Portal vein tumor thrombus is more sensitive to irradiation. *Int J Clin Exp Med* 10(3):4486–4496
8. Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T et al (2018) Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol* 13(1):188 (PubMed PMID: 30253783. Pubmed Central PMCID: 6157064)
9. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH et al (2018) Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 4(5):661–669 (PubMed PMID: 29543938. Pubmed Central PMCID: 5885246)
10. Lin H, Li X, Liu Y, Hu Y (2018) Neoadjuvant radiotherapy provided survival benefit compared to adjuvant radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *ANZ Journal of Surgery* 88(10):E718–E24 (PubMed PMID: 29399938)



Radiotherapie mit Cetuximab oder Cisplatin beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region – was ist zu bevorzugen?

Jens von der Grün¹ · Panagiotis Balermipas²

Online publiziert: 23. Dezember 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region („locally advanced head and neck squamous cell carcinoma“, LA-HNSCC) ist die primäre Operation, gefolgt von adjuvanter Radio(chemo)therapie, oder die definitive Radiotherapie mit konkomitanter Systemtherapie. Sowohl für die primäre Radiochemotherapie (RCT) mit Cisplatin [1] als auch für die Bioradiotherapie (BRT) mit Cetuximab [2, 3] liegen Daten aus Phase-III-Studien vor, die einen Überlebensvorteil durch die Addition der jeweiligen Systemtherapie zur Radiotherapie zeigten. Aufgrund des vermeintlich günstigeren Nebenwirkungsprofils wird Cetuximab häufig in der Primärsituation angewandt. Die vorliegende Publikation verglich das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) sowie Früh- und Spättoxizitätsraten in einer multizentrischen, retrospektiven Kohorte von US-amerikanischen LA-HNSCC-Patienten, die entweder mittels definitiver BRT oder RCT behandelt wurden.

Patienten und Methoden Die Patientendaten entstammen der Datenbank des landesweiten US-amerikanischen Veteranen-Krankenhaussystems. In die Auswertung eingeschlossen wurden 4520 Patienten mit der Diagnose eines HNSCC der Mundhöhle, des Oro-, Hypopharynx oder La-

rynrx der Stadien III–IVb, die zwischen 2000 und 2016 eine primäre Radiotherapie mit konkomitanter Gabe von Cisplatin ($n=3737$) oder Cetuximab ($n=783$) erhielten. Der primäre Endpunkt war das OS und die Gruppeneinteilung erfolgte nach primär applizierter Systemtherapie. Zur Balancierung der Patientencharakteristika in beiden Kohorten wurde eine Propensity-Score (PS) Methode angewandt. Hinsichtlich der Therapienebenwirkungen wurde zudem zwischen Hochdosis-Cisplatin (HDC, 80–120 mg/m², q3w) und Niedrigdosis-Cisplatin (LDC, 30–50 mg/m², q1w) unterschieden.

Ergebnisse Patienten, die Cisplatin erhielten, waren jünger, häufiger aktive Raucher und hatten mehr laryngeale und hypopharyngeale Tumoren. Zudem hatten sie weniger Komorbiditäten, Hörminderungen, Neuropathien sowie eine bessere Nierenfunktion. Im Median wurden kumulativ 164 mg/m² Cisplatin appliziert. In der Gesamtkohorte betrug das mediane OS nach Cisplatin 3,8 Jahre und 1,5 Jahre nach Cetuximab ($p<0,001$). Nach PS-Matching betrug das mediane OS nach Cisplatin 4,1 Jahre und 1,7 Jahre nach Cetuximab ($p<0,001$). Der Vorteil für Cisplatin konnte bei allen Tumorlokalisationen nachgewiesen werden und blieb nach PS-Matching auch für die Subgruppen mit unterschiedlichen Cisplatin-Regimen gegenüber Cetuximab bestehen. Während Cisplatin mit höheren Raten von Nierenversagen, Übelkeit, Durchfall und Hörminderungen assoziiert war, waren Patienten mit Cetuximab häufiger von Hautausschlag und Mukositis betroffen.

Schlussfolgerung der Autoren Die Gabe von Cisplatin im Rahmen der primären RCT ist gegenüber der Gabe von Cetuximab beim LA-HNSCC mit einem signifikanten Vorteil im OS assoziiert. Dieser Vorteil bestand für Tumoren der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx und war unabhängig vom Applikationsregime der Chemotherapie. Cisplatin sollte bei der primären Radiotherapie des LA-HNSCC präferiert werden.

Originalpublikation Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park YH et al (2019) Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of veterans health affairs data. *Cancer* 125(3):406–415. <https://doi.org/10.1002/cncr.31816>.

✉ Dr. med. Jens von der Grün
Jens.vonderGruen@kgu.de

✉ PD Dr. med. Panagiotis Balermipas
Panagiotis.Balermipas@usz.ch

¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Deutschland

² Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Kommentar

Die Arbeit von Bauml et al. verglich retrospektiv das OS von Patienten, die im Rahmen einer primären Radiotherapie von LA-HNSCC entweder mit simultaner Gabe Cisplatin oder Cetuximab behandelt worden wurden. Neben der Gesamtkohorte wurden auch die Lokalisationen Mundhöhle, Oro- und Hypopharynx sowie Larynx diesbezüglich separat untersucht. Des Weiteren wurden Früh- und Spättoxizitäten verglichen. Die Stärken der Arbeit sind die hohe Patientenzahl sowie die bessere Vergleichbarkeit der Gruppen durch das PS-Matching. Schwächen sind der fehlende p16/HPV-Status („human papillomavirus“, HPV) der Patienten mit Oropharynxkarzinomen, die fehlenden Angaben zur Bestrahlungsdosis, ein möglicher Bias durch Analyse eines Kollektivs, das sich ausschließlich aus Veteranen der US-Armee rekrutierte, sowie der retrospektive Charakter der Arbeit mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen bezüglich Patientenzahlen und Komorbiditäten.

Nach Veröffentlichung der Zulassungsstudie von Cetuximab im Jahr 2006 [2] wurde dieser Antikörper im Rahmen der primären Radiotherapie häufig bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cisplatin oder bei Tumoren mit niedrigem Risikoprofil in der Erwartung angewandt, die Rate schwerer Langzeitnebenwirkungen mit konsekutiver Verschlechterung der Lebensqualität zu senken [4]. Im Jahr 2019 erschienen nun zwei Phase-III-Studien, die den Einsatz von Cisplatin direkt mit Cetuximab in einem definierten Patientenkollektiv verglichen.

Die NRG Oncology RTOG 1016 sollte die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des OS von Cetuximab im Vergleich zu einer cisplatinbasierten RCT zeigen [5]. Eingeschlossen wurden p16-positive Oropharynxkarzinome der niedrigen und mittleren Risikogruppe, definiert nach Ang et al. [6]. Anzumerken ist, dass in Anlehnung an die RTOG-0129-Studie nur kumulativ 200 mg/m² Cisplatin statt der sonst weit verbreiteten 300 mg/m² vorgesehen waren, welche 93 % der Patienten auch erhielten. Das OS nach 5 Jahren mit Cisplatin betrug 84,6 % und mit Cetuximab 77,9 %. Eine Nichtunterlegenheit von Cetuximab konnte somit nicht nachgewiesen werden (Hazard Ratio [HR] 1,45; einseitiges 95 %-Konfidenzintervall 1,94; $p=0,506$). Des Weiteren waren im Cetuximab-Arm das progressionsfreie Überleben signifikant schlechter und das Lokalrezidivrisiko fast verdoppelt. Die Raten an Akut- und Spätnebenwirkungen unterschieden sich in beiden Armen nicht signifikant voneinander.

Die De-ESCALaTe-HPV-Studie von Mehanna et al. [7] konnte zeigen, dass selbst in der Behandlung der Niedrigrisiko-Oropharynxkarzinome [6] die Anwendung von Cetuximab statt Cisplatin während der Radiotherapie keinen Vorteil bezüglich der Anzahl schwerer Akut- oder

Spättoxizitäten aufwies, wohl aber signifikante Nachteile bezüglich des OS und der Tumorkontrolle (2-Jahres-OS: 97,5 % vs. 89,4 %; $p=0,001$ und 2-Jahres-Rezidivrate: 6,0 % vs. 16,1 %; $p<0,001$). Diese Studie belegt, dass die sehr gute Prognose von Patienten mit Niedrigrisiko-Oropharynxkarzinomen durchaus von der Therapieform abhängig ist. Akute und späte gastrointestinale Nebenwirkungen waren in beiden Armen häufig. Patienten im Cisplatin-Arm zeigten erwartungsgemäß mehr Ototoxizität, Nieren- und Knochenmarkstoxizität und Patienten im Cetuximab-Arm mehr Hauttoxizität und Infusionsreaktionen. Die Dysphagierate nach 24 Monaten war in beiden Armen ähnlich und die Unterschiede in der Lebensqualität gemäß des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erreichten zu keinem Zeitpunkt klinische Signifikanz.

Beide prospektiven Studien können komplementär interpretiert werden und zu der Frage führen, ob der radiosensibilisierende Effekt von Cetuximab hauptsächlich auf die HPV-negativen Tumoren, die den EGFR („epidermal growth factor receptor“) stärker exprimieren, limitiert ist, oder ob diese Kombination generell weniger wirksam als Cisplatin simultan zur Bestrahlung ist? Gegen Ersteres, also eine vom HPV-Status abhängige Wirksamkeit von Cetuximab, sprechen die Ergebnisse der Sekundäranalyse der IMCL-9815-Studie durch Rosenthal et al., bei welcher der radiosensibilisierende Effekt in beiden Subgruppen signifikant war [8]. Eine Subgruppenanalyse nach p16/HPV-Status war weder in der Cetuximab-Zulassungsstudie [2] noch in der Arbeit von Bauml et al. erfolgt. Für Letzteres, also eine generelle Unterlegenheit von Cetuximab, sprechen retrospektive Analysen [9], die hier kommentierte Analyse von Bauml et al. sowie auch Ergebnisse einer früheren, randomisierten Studie [10] mit generell schlechteren Ergebnissen bei Radiotherapie mit Cetuximab gegenüber Cisplatin.

Eine weitere, kleine Phase-II-Studie von Magrini et al., die nur 70 der 130 vorgesehenen Patienten rekrutierte, hatte als primäre Endpunkte die Therapiecompliance sowie die Rate an Akutnebenwirkungen. Diese Studie randomisierte zwischen der Radiotherapie mit LDC und Cetuximab [11]. Für beide Endpunkte war der Cetuximab-Arm unterlegen. Dazu war die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen inklusive therapieassoziierter Todesfälle im Cetuximab-Arm signifikant höher (19 % versus 3 %, $p=0,044$; [7, 11]). Die in der hier kommentierten Arbeit beschriebenen Nebenwirkungen sind mit der Literatur kohärent und betreffen vorwiegend Nieren- und Ototoxizität bei Cisplatin und eine höhergradige Dermatitis und Mukositis bei Cetuximab. Diese Ergebnisse bestätigen also erneut, dass Cetuximab keineswegs eine „nebenwirkungsarme“ Therapieoption darstellt.

So bleibt die Frage nach Möglichkeiten zur Deeskalation/cisplatinfreien Regimen, zumindest für die prognostisch besseren HPV-positiven Kohorten, zunächst ungelöst.

Ein guter Ansatz könnte die leichte Reduktion der Bestrahlungsdosis in Kombination mit neueren Chemotherapeutika wie Paclitaxel sein. Ein solcher Ansatz erwies sich als effektiv in einer Phase-II-Studie [12] und könnte theoretisch sowohl das Auftreten von Spättoxizitäten wie Dysphagie vermindern als auch cisplatin-spezifische Nebenwirkungen wie Oto- und Nephrotoxizität eliminieren. Der Einsatz von Paclitaxel mit einer herkömmlichen Bestrahlungsdosis wäre auch eine Option für Patienten aus höheren Risikogruppen, die aber aufgrund von Komorbidität nicht für Cisplatin infrage kommen.

Fazit

Die vorliegende Publikation bestätigt in einer großen Kohorte von Veteranen der US-Armee mit LA-HNSCC die bereits prospektiv in Phase-III-Studien gezeigte Überlegenheit von Cisplatin gegenüber Cetuximab simultan zur definitiven Bestrahlung. Analog aktueller Leitlinien sollte Cisplatin daher weiterhin bei Tumoren der Mundhöhle, des Oro-/Hypopharynx sowie des Larynx und in jeder Risikogruppe bevorzugt eingesetzt werden [13]. Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin bleibt Cetuximab als Option.

*Jens von der Grün, Frankfurt/M
Panagiotis Balermipas, Zürich*

Interessenkonflikt J. von der Grün und P. Balermipas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr., Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA (2003) 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* 21(1):92–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azamia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354(6):567–578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK (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(1):21–28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0)
- Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Forastiere A, Ang KK (2008) Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26(21):3582–3589. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8841>
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Sturgis EM, Burtneis B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393(10166):40–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32779-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32779-X)
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dwyer K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J, De EHPVTG (2019) 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* 393(10166):51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1)
- Rosenthal DI, Harari PM, Giral J, Bell D, Raben D, Liu J, Schulten J, Ang KK, Bonner JA (2016) Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 34(12):1300–1308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5970>
- Riaz N, Sherman E, Koutcher L, Shapiro L, Katabi N, Zhang Z, Shi W, Fury M, Wong R, Wolden S, Rao S, Lee N (2016) Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 39(1):27–31. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000006>
- Giral J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, Daisne JF, Yunes Ancona AC, Cmelak A, Mesia R, Zhang A, Oliner KS, VanderWalde A (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(2):221–232. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71200-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71200-8)
- Magrini SM, Buglione M, Corvo R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, Petrucci A, Bacigalupo A, Crociani M, Lastrucci L, Vecchio S, Bonomo P, Pasinetti N, Triggiani L, Cavagnini R, Costa L, Tonoli S, Maddalo M, Grisanti S (2016) Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 34(5):427–435. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1671>
- Chen AM, Felix C, Wang PC, Hsu S, Basehart V, Garst J, Beron P, Wong D, Rosove MH, Rao S, Melanson H, Kim E, Palmer D, Qi L, Kelly K, Steinberg ML, Kupelian PA, Daly ME (2017) Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18(6):803–811. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30246-2)
- National Comprehensive Cancer Network Guideline for head and neck cancers (version 2.2019, 06/28/19). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Zugegriffen: 2. Aug. 2019



FDG-PET/CT zum Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren in der klinischen N0-Situation

Stefan Welz¹ · D. Zips¹

Online publiziert: 14. Januar 2020
© Der/die Autor(en) 2019

Hintergrund Die Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen ist v. a. lokoregional morbiditätsträchtig. Das Nebenwirkungspotenzial insbesondere einer Strahlentherapie steigt mit der Ausdehnung der Erkrankung, so dass ein möglichst akkurates Staging, v. a. hinsichtlich der zervikalen Lymphknoten, notwendig ist. Dies gilt umso mehr, als die Patienten nach einer Salvage-Lymphonodektomie im Rezidivfall deutliche Überlebensnachteile im Vergleich zu einer elektiven primären Resektion haben [2]. Auch finden sich nach Resektion in einem N0-Hals bei bis zu 50 % pathologische Lymphknoten in der Kontrastmittel-Computertomographie (CT; [3]). Nachdem auch eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder Sonographie keine hinreichende diagnostische Sicherheit ergeben, werden additive Methoden wie eine Sentinel-Lymphonodektomie oder das FDG-PET/CT (Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie) benötigt. Die ACRIN-Studie [4] untersuchte nun die Zuverlässigkeit der FDG-PET/CT-Strategie für zervikale Lymphknoten bei Kopf-Hals-Tumoren.

Patienten und Methoden Die Studie untersuchte 287 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen cT2–4 im Kopf-Hals-Bereich, die operiert werden sollten. Hierbei musste mindestens eine Halsseite nach klinischer und bildgebender präoperativer Diagnostik (CT und/oder MRT) N0 sein. Kriterien hierfür waren eine Lymphknotengröße von <1 cm bzw. <1,5 cm für Lymphknoten in den Leveln IA + B sowie IIA + B oder das Fehlen einer zentralen Nekrose. Die Aus-

dehnung der Lymphknotendissektion wurde zunächst ohne Kenntnis des PET festgelegt. Alle Patienten erhielten eine präoperative FDG-PET/CT, welche dann Grundlage der Behandlung war. Die pathologischen Befunde der (konventionellen) cN0-Halsseite wurden dann mit den FDG-PET/CT-Ergebnissen verglichen und ein negativer Vorhersagewert daraus abgeleitet.

Ergebnisse Der negative Vorhersagewert des FDG-PET/CT betrug 0,87 für die visuelle Auswertung. Die Konkordanz der Ergebnisse verschiedener Untersucher lag bei 77 %, während die quantitative Auswertung nach SUV („standardized uptake value“)max Konkordanzen von 91–97 % aufwies. Der quantitativ bestimmte negative Vorhersagewert lag bei mindestens 0,94 (je nach Cut-off). Insgesamt lag die Quote falsch-positiver Resultate bei 10 %, wobei die Bewertung des Level IIA mit 26 % am unzuverlässigsten war. Die FDG-PET/CT-Ergebnisse änderten das chirurgische Vorgehen in 21,5 % der Patienten. In 14 % ergaben sich weitere relevante Befunde (v. a. Fernmetastasen und Zweittumoren).

Schlussfolgerung der Autoren Die FDG-PET/CT besitzt einen hohen negativen Vorhersagewert für Lymphknotenmetastasen am Hals in einer klinischen N0-Situation. Hierbei ist eine SUV-basierte Auswertung der visuellen überlegen. Der Verzicht auf eine „Neck Dissection“ in solchen Situationen sollte in Studien prospektiv untersucht werden.

Originalpublikation Lowe VJ, Duan F, Subramaniam RM et al (2019) Multicenter trial of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging of head and neck cancer and negative predictive value and surgical impact in the N0 neck: results from ACRIN 6685. *J Clin Oncol* 37 (20):1704–1712.

✉ Dr. med. Stefan Welz
stefan.welz@med.uni-tuebingen.de

¹ Klinik für Radioonkologie, Universitätsklinik Tübingen, Hoppe-Seyler Str. 3, 72076 Tübingen, Deutschland

Kommentar

Die ACRIN-Studie belegt mit einer hohen Patientenzahl und einer klinisch-pathologischen Korrelation das diagnostische Potenzial einer FDG-PET/CT zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen an einem konventionell diagnostizierten N0-Hals. Hierbei wird ein negativer Vorhersagewert von 94 % bei der Beurteilung der SUVmax-Werte erreicht. Dies liegt im Bereich der Ergebnisse von Sentinel-Node-

Strategien [1] und ist deutlich besser als bei anderen bildgebenden Verfahren. Die Studie von Lowe et al. weist jedoch auch Schwächen und Unsicherheiten auf. Diese betreffen ...

- die Verlässlichkeit der Ergebnisse: Es gab weder eine Referenzbeurteilung der Pathologie noch wurde angegeben, wie viele Lymphknoten operativ entfernt wurden respektive ob eine suffiziente „Neck Dissection“ durchgeführt wurde.
- die technische Durchführung: Die FDG-PET/CTs wurden zum Teil nur als Ganzkörperspirale und zum Teil als spezifische HNO-Untersuchung durchgeführt. Es fehlen Angaben zum Untersuchungsablauf, welche für die Beurteilung der PETs nach SUVmax-Werten relevant sind, die ohnehin zwischen Zentren differieren.

Weitere Kritikpunkte betreffen:

- die FDG-PET/CT beeinflusste das chirurgische Vorgehen. Damit sind die „Neck Dissections“ nicht vergleichbar und der berechnete Vorhersagewert nicht zuverlässig.
- Klinische Endpunkte wurden nicht untersucht. Eine Korrelation mit Gesamtüberleben und lokalen Kontrollraten ist notwendig.
- Im Lymphknotenlevel IIA, mit den statistisch häufigsten Lymphknotenmetastasen über die untersuchten HNO-Lokalisationen, waren die falsch-positiven Resultate mit 26 % am höchsten.

Dennoch gibt die Studie Aufschluss über das Potenzial der FDG-PET/CT beim prätherapeutischen Staging, nicht zuletzt auch durch die Detektion von 14 % weiteren Befunden; diese Befunde waren allerdings nicht primärer Studieninhalt. Dem Einsatz dieser Methode in der klinischen Routine muss eine randomisierte Phase-III-Studie vorausgehen. Dies ist für die Indikation zur Salvage-Lymphonodektomie nach primärer Radio- bzw. Radiochemotherapie bereits gelungen [5].

Fazit

Die FGD-PET/CT zum Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren liefert bei einem

(konventionell erhobenen) klinischen N0-Status vielversprechende Ergebnisse. Einen routinemäßigen Einsatz in der klinischen Routine lässt die Datenlage derzeit jedoch nicht zu.

Stefan Welz und Daniel Zips, Tübingen

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Welz und D. Zips geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Civantos FJ et al (2010) Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1–T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 28(8):1395–1400
2. D’Cruz A et al (2015) Elective versus therapeutic neck dissection in the clinically node negative early oral cancer: a randomised control trial (RCT). 2015:LBA3
3. Koyfman SA et al (2019) Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 37(20):1753–1774
4. Lowe VJ et al (2019) Multicenter trial of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging of head and neck cancer and negative predictive value and surgical impact in the N0 neck: results from ACRIN 6685. *J Clin Oncol* 37(20):1704–1712
5. Mehanna H et al (2016) PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 374(15):1444–1454



Radiotherapie versus transorale roboterassistierte Chirurgie in der Primärtherapie des Oropharynxkarzinoms: Randomisierung entscheidet

Alexander Fabian¹ · David Krug¹

Online publiziert: 12. Dezember 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die optimale Therapie des Oropharynxkarzinoms ist Fragestellung zahlreicher aktueller Studien. Dies liegt an der steigenden Inzidenz, insbesondere aufgrund HPV-positiver (humane Papillomviren) Tumoren mit deutlich besserer Prognose. In den Frühstadien kommen eine primäre Radio(chemo)therapie (R(C)T) sowie die Operation (OP) als Therapieverfahren in Betracht. Ein randomisierter Vergleich zwischen primär radiotherapeutischem oder chirurgischem Vorgehen bestand bislang jedoch noch nicht. Dies untersuchte die ORATOR-Studie.

Patienten und Methodik In diese multizentrische, kanadisch-australische Phase-II-Studie wurden Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–2) mit einem plattenepithelialen Oropharynxkarzinom (TNM: T1–2; N0–2, ≤4cm, ohne extrakapsuläres Wachstum; M0) eingeschlossen. Es erfolgte eine Stratifizierung nach p16-Status und eine Randomisierung zu einer primären R(C)T oder einer roboterassistierten transoralen Chirurgie (TORS). Insgesamt nahmen 68 Patienten an der Studie teil. Die primäre RT bestand aus einer IMRT- (intensitätsmodulierte Radiotherapie) oder VMAT-Technik (volumenmodulierte Arc-Therapie) mit 70Gy in 35 Fraktionen über 7 Wochen auf makroskopische Tumoranteile sowie 56Gy auf Niedrigrisiko-Lymphabflusswege und optional 63Gy auf Hochrisiko-Lymphabflusswege. Nodal-positive Patienten erhielten eine simultane Chemotherapie, bevorzugt mit 100mg/m² Cisplatin alle drei Wochen oder alternativ mit wöchentlichem

Cisplatin, Carboplatin oder Cetuximab. Die TORS erfolgte mit einem Randsaum von 1cm und mit einer zusätzlichen selektiven „Neck Dissection“. Aufgrund eines hämorrhagischen Todesfalls wurde das Protokoll angepasst und eine Tracheotomie dringend empfohlen. Patienten mit Risikofaktoren (pT3/4, knappe Resektionsränder, nodal-positiv oder lymphovaskulärer Einbruch) erhielten eine adjuvante RT mit 60Gy in 30 Fraktionen. Bei R1/2-Resektion oder extrakapsulär nodalem Wachstum erfolgte eine adjuvante, platinbasierte RCT mit 64Gy in 30 Fraktionen. Der primäre Endpunkt war die Lebensqualität, bezogen auf die Schluckfunktion nach einem Jahr, gemessen durch den MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI). Die prädefinierte Schwelle für einen „klinisch bedeutsamen Unterschied“ („clinically meaningful difference“) betrug 10 Punkte in dem MDADI-Score (max. 100 Punkte). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Toxizität, objektive Schluckfunktion („functional oral intake scale“, FOIS) sowie die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ergebnisse Von den eingeschlossenen Patienten im RT-Arm erhielten 72% eine simultane RCT. Bei den primär operierten Patienten war wiederum in 47% eine postoperative RT und in 24% eine postoperative RCT erforderlich. Die Lebensqualität, bezogen auf die Schluckfunktion, war nach primärer R(C)T (MDADI-Score: 86,9) signifikant besser ($p=0,042$) als nach TORS (MDADI-Score: 80,1). Der signifikante Unterschied hielt über ein Jahr hinaus bis zum Ende der Beobachtungszeit nach vier Jahren an. Für den MDADI-Score wurde die Schwelle des „klinisch bedeutsamen Unterschieds“ zwar insgesamt nicht erreicht, in 2 von 4 Unterkategorien bestand jedoch zusätzlich zum statistisch signifikanten auch ein „klinisch bedeutsamer Unterschied“ zugunsten des Radiotherapie-Arms. Die mittels FOIS untersuchte orale Nahrungsaufnahme war bei 100% der primär radio(chemo)therapierten und bei 84% ($p=0,055$) der primär operierten Patienten uneingeschränkt möglich. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqua-

Originalpublikation Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al (2019) Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 20(10):1349–1359

✉ Dr. med. Alexander Fabian
alexander.fabian@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

lität war vergleichbar. Allerdings war die primäre R(C)T der Operation bezüglich Schmerzen überlegen (EORTC QLQ-C30, $p=0,018$). Mittel- oder höhergradige Toxizitäten (Grad ≥ 2) traten bei 91 % der primär radiotherapierten und 97 % der primär operierten Patienten auf. Während die primäre R(C)T insbesondere zu Gehöreinkünften, Neutropenie und Tinnitus führte, erlitten operierte Patienten vermehrt Trismus oder orale Blutungen. Letztere führten zu einem Todesfall. Es gab keinen signifikanten Unterschied im OS. Dieses war bei p16-positiven Patienten hochsignifikant besser als bei p16-negativen Patienten.

Schlussfolgerungen der Autoren Die Patienten sollten über die grundsätzlich gleichwertigen Therapieoptionen bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil multidisziplinär beraten werden.

Kommentar

Die Durchführung prospektiver randomisierter Studien zum Vergleich der lokalen Therapieverfahren Operation und Strahlentherapie ist notorisch schwierig. Dies mag unter anderem an unzureichender Patientenrekrutierung und geringeren finanziellen Mitteln der meist von Forschern initiierten Studien liegen. Beispiele für entsprechende Indikationen mit unklarer Datenlage sind unter anderem muskelinvasive Harnblasenkarzinome, singuläre Hirnmetastasen oder Oropharynxkarzinome. Technische Weiterentwicklungen der Therapieverfahren werden daher oft auf Basis nichtrandomisierter Daten implementiert. Zur Therapie des Oropharynxkarzinoms haben sich die transoralen Operationsverfahren der roboterassistierten Chirurgie (TORS) oder Lasermikrochirurgie etabliert. Diese werden sowohl in den USA als auch in Europa in frühen Stadien des Oropharynxkarzinoms mittlerweile bevorzugt eingesetzt [1, 2]. Ein randomisierter Vergleich zur R(C)T fehlte bislang. Vor diesem schwierigen Hintergrund ist die von Nichols et al. publizierte ORATOR-Studie äußerst wertvoll.

Die randomisierte, prospektive Studie ist ein Vergleich zwischen TORS (ggf. mit Adjuvant) und primärer R(C)T von Patienten mit einem Oropharynxkarzinom (T1–2, N0–2, M0). Die Lebensqualität, bezogen auf die Schluckfunktion, war nach primärer R(C)T signifikant besser als nach TORS. Der Effekt bestand auch im Beobachtungszeitraum über 4 Jahre fort. Die tendenziell bessere objektive orale Nahrungsaufnahme nach primärer R(C)T untermauert diese Ergebnisse zusätzlich. Interessant ist die Subgruppenanalyse, die keinen signifikanten Effekt der adjuvanten R(C)T auf das schlechtere Abschneiden der Patienten im TORS-Arm hinsichtlich der MDADI-Werte zeigt. Diese Ergebnisse überraschen bei Betrachtung der bislang vorliegenden nichtrandomisierten Daten. Eine systematische

Übersichtsarbeit legte beispielsweise ein überlegenes funktionelles Ergebnis nach TORS nahe [3]. Darüber hinaus sahen einige Autoren im Ziel der Verringerung radiotherapiebedingter Dysphagie eine Triebfeder der Entwicklung der TORS [4]. Indem jedoch ein gegensätzlicher Trend nachgewiesen wurde, unterstreicht die ORATOR-Studie eindrucksvoll die Notwendigkeit guter randomisierter Studien: fehlende Randomisation verschleiert Vor- und Nachteile im Vergleich von Therapien. Das Oropharynxkarzinom ist hierfür nicht das einzige Beispiel. Für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom empfahlen internationale Leitlinien die laparoskopische Operation auf Basis retrospektiver Daten. Eine 2018 veröffentlichte randomisierte Studie zeigte jedoch ein signifikant erhöhtes Rezidiv- und Todesrisiko nach laparoskopischer Operation im Vergleich zur offenen Operation [5].

Bei insgesamt vergleichbarem Toxizitätsausmaß unterschieden sich die Toxizitätsprofile der Therapiearme der ORATOR-Studie deutlich. Die Ototoxizität (Gehörverlust 13/34 vs. 5/35; Tinnitus 12/34 vs. 2/34) sowie Neutropenie (6/34 vs. 0/34) sind insbesondere bei Cisplatin-Applikation mit 100 mg/m² alle drei Wochen während der Radiotherapie, dem vorherrschenden Regime in der ORATOR-Studie, vorbeschrieben [6]. Demgegenüber stand die höhere Rate an Trismus (9/34 vs. 1/34) sowie oralen Blutungen (6/34 vs. 1/34) in der TORS-Gruppe, einschließlich eines hämorrhagischen Todesfalls. Tatsächlich erscheint die Blutungsgefahr nach TORS höher als bislang angenommen und Blutungen sind der Hauptgrund für stationäre Wiederaufnahmen nach TORS [7, 8]. Wie in retrospektiven Vergleichen beschrieben, bestand kein signifikanter Unterschied im OS zwischen den beiden Gruppen [9]. Als sekundärer Endpunkt ist die Patientenzahl diesbezüglich jedoch zu gering für eine abschließende Aussage.

Tatsächlich zählen die Autoren unter anderem die geringe Patientenzahl zu den Limitationen dieser Studie. Dies sollte jedoch in Anbetracht des Fehlens ähnlicher Studien und ihrer schwierigen Umsetzung nicht überbewertet werden. Eine höhere Patientenzahl im Rahmen einer Phase-III-Studie wäre wünschenswert, scheint jedoch schwer realisierbar. Einfluss haben könnte die geringe Fallzahl möglicherweise auf die Subgruppenanalysen. Insgesamt liegt es nahe, dass die Ergebnisse im TORS-Arm durch die hohe Anzahl an Patienten mit adjuvanter Therapie verzerrt worden sein könnten, auch wenn dies anhand der Daten nicht belegbar ist. Andererseits entspricht dies sicherlich der klinischen Realität, auch wenn eine Deeskalation der adjuvanten Therapie bei p16-positiven Patienten aktuell in Studien überprüft wird. In unseren Augen ist ferner die noch kurze Nachbeobachtungszeit von median ca. 2 Jahren zu beachten. Die Dysphagie sollte in einem weiterreichenden Zeitraum beurteilt werden, insbesondere bei den HPV-positiven Patienten mit ihren auch in dieser Studie exzellenten Über-

lebenschancen. Die Möglichkeit von radiogenen Zweitmalignomen wird in diesem Zeitrahmen ebenfalls nicht erfasst.

Fazit

Die primäre R(C)T des Oropharynxkarzinoms ermöglicht eine tendenziell bessere Schluckfunktion und damit bessere Lebensqualität als die TORS. Dieses, die bisherige Literatur kontrastierende Ergebnis demonstriert den Wert randomisierter Studien als Goldstandard beim Vergleich von verschiedenen Therapiemöglichkeiten. Die Therapieoptionen bei Oropharynxkarzinomen – primäre R(C)T oder TORS – sollten nun auf der Grundlage der ORATOR-Studie in Abhängigkeit von den Präferenzen der Patienten und eines individuell angepassten Toxizitätsprofils diskutiert werden.

Alexander Fabian und David Krug, Kiel

Interessenkonflikt A. Fabian gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. D. Krug erhielt Honorare von Merck Sharp & Dome.

Literatur

1. Cracchiolo JR, Baxi SS, Morris LG, Ganly I, Patel SG, Cohen MA et al (2016) Increase in primary surgical treatment of T1 and T2 oropharyngeal squamous cell carcinoma and rates of adverse pathologic features: National Cancer Data Base. *Cancer* 122(10):1523–1532
2. Monnier Y, Simon C (2015) Surgery versus radiotherapy for early oropharyngeal tumors: a never-ending debate. *Curr Treat Options Oncol* 16(9):42
3. Yeh DH, Tam S, Fung K, MacNeil SD, Yoo J, Winkquist E et al (2015) Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma—a systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 41(12):1603–1614
4. Holsinger FC, Ferris RL (2015) Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol* 33(29):3285–3292
5. Melamed A, Rauh-Hain JA, Ramirez PT (2019) Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer: when adoption of a novel treatment precedes prospective, randomized evidence. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01164>
6. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A et al (2018) Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 36(11):1064–1072
7. Asher SA, White HN, Kejner AE, Rosenthal EL, Carroll WR, Magnuson JS (2013) Hemorrhage after transoral robotic-assisted surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149(1):112–117
8. Parhar HS, Gausden E, Patel J, Prisman E, Anderson DW, Durham JS et al (2018) Analysis of readmissions after transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 40(11):2416–2423
9. Dhanireddy B, Burnett NP, Sanampudi S, Wooten CE, Slezak J, Shelton B et al (2019) Outcomes in surgically resectable oropharynx cancer treated with transoral robotic surgery versus definitive chemoradiation. *Am J Otolaryngol* 40(5):673–677