



# Zusammenhang einer vorherigen antibiotischen Therapie mit dem Therapieansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren und dem Überleben bei Krebspatienten

Anna Bauereiß<sup>1</sup> · Martin Wilhelm<sup>1</sup>

Online publiziert: 12. März 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

**Hintergrund** Es gibt Hinweise, die einen negativen Einfluss einer antibiotischen Therapie auf die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren durch Veränderung des Mikrobioms im Darm nahelegen. Daher sollten in dieser Studie die Auswirkungen einer vorherigen oder zeitgleichen antibiotischen Therapie auf das Gesamtüberleben sowie das Therapieansprechen bei Krebspatienten unter Immuncheckpoint-Inhibitoren untersucht werden.

**Methoden** In eine prospektive Kohortenstudie wurden 196 Patienten (137 Männer und 59 Frauen; mittleres Alter 68 [27–93]) aus zwei klinischen Zentren im Zeitraum von Januar 2015 bis Januar 2018 eingeschlossen. Hiervon litten 119 Patienten an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), 38 Patienten an einem malignen Melanom und 39 Patienten an anderen Krebserkrankungen. Mehrheitlich erfolgte die Behandlung außerhalb von klinischen Studien. Untersucht wurden das Gesamtüberleben sowie das radiologische Therapieansprechen in Abhängigkeit von einer antibiotischen Therapie vor oder während der Immuntherapie.

**Ergebnisse** Die Auswertungen zeigen, dass die 29 Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eine antibiotische Therapie erhielten (pATB), ein schlechteres Gesamtüberleben (OS) aufwiesen (HR: 7,4; 95 %-KI: 4,3–12,8;  $p < 0,001$ ). Eine antibiotische Therapie während der im Schnitt 3,3 Mona-

te dauernden Immuntherapie (cATP) bei 68 Patienten führte dagegen zu keiner signifikanten Verschlechterung (HR: 0,9; 95 %-KI: 0,5–1,4;  $p < 0,65$ ). Der Unterschied im OS zwischen pATB und cATB war dabei mit 2 versus 26 Monaten beträchtlich. Weiterhin hatten die pATB-Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine primär refraktäre Erkrankung als die cATB-Patienten (21 von 26 [81 %] vs. 66 von 151 [44 %];  $p < 0,001$ ).

Auch bei Betrachtung der unterschiedlichen Krebserkrankungen zeigte sich ein schlechteres Gesamtüberleben bei den pATB-Patienten (NSCLC: 2,5 vs. 26 Monate, HR: 9,3; 95 %-KI: 4,3–19,0;  $p < 0,001$ ; Melanom: 3,9 vs. 14 Monate, HR: 7,5; 95 %-KI: 1,7–30,4;  $p < 0,001$ ; andere Tumoren: 1,1 vs. 11 Monate; HR: 7,8; 95 %-KI: 2,4–25,0;  $p < 0,001$ ).

Eine multivariate Analyse bestätigte, dass das schlechtere Therapieansprechen und das reduzierte Gesamtüberleben bei vorheriger antibiotischer Therapie unabhängig von Performancestatus, Lokalisation des Tumors und Gesamt-tumormasse waren.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine antibiotische Therapie bis 30 Tage vor Beginn einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren scheint mit einem reduzierten Therapieansprechen sowie Gesamtüberleben assoziiert zu sein. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahlen sind weitere Untersuchungen, insbesondere der Korrelation zwischen nachgewiesenen Veränderungen der Darmflora und dem Therapieansprechen, zur Bestätigung der Ergebnisse dringend erforderlich.

## Kommentar

Durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren konnte die Prognose für diverse Krebserkrankungen wie das maligne Melanom oder das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom erheblich verbessert werden. Dennoch ist das Thera-

**Originalpublikation** Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D et al (2019). Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 5(12):1774–1778

✉ Dr. med. Anna Bauereiß  
anna.bauereiss@klinikum-nuernberg.de

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, Deutschland

pieansprechen individuell sehr unterschiedlich; die Ursachen hierfür sind bisher nicht ausreichend geklärt.

Im Tumorgewebe finden sich neben den Krebszellen zahlreiche körpereigene Immunzellen, die verschiedene sogenannte Checkpoint-Moleküle wie PD-1 und CTLA-4 auf ihrer Oberfläche exprimieren. Durch Interaktion mit einem Liganden, wie beispielsweise PD-L1 auf der Tumorzelle, werden inhibitorische Signalwege aktiviert und die körpereigene Immunantwort supprimiert. Durch Blockade dieser Interaktionen mit sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren wird die Immunsuppression aufgehoben und die Tumorzellen können vom körpereigenen Immunsystem bekämpft werden. Voraussetzung für den Erfolg der Therapie ist somit das Vorhandensein von funktionellen T-Zellen, die ihre Effektorfunktionen wahrnehmen können.

Der Einfluss auf das Immunsystem durch das gastrointestinale Mikrobiom, also die Gesamtheit aller in und auf der Darmschleimhaut lebenden Mikroorganismen, wurde lange unterschätzt. Durch moderne molekularbiologische Verfahren können nun das Mikrobiom genauestens untersucht und die interindividuellen Unterschiede herausgearbeitet werden. Dadurch konnten bereits diverse Einflüsse des Mikrobioms auf das angeborene und das adaptive Immunsystem belegt werden: Bei keimfrei gehaltenen Mäusen wurden eine reduzierte Anzahl an Granulozyten und eine erhöhte Rate an schweren Infekten gezeigt [1]. Weiterhin hat das Mikrobiom im Darm Einfluss auf sowohl immunsteigernde als auch immunhemmende T-Zellen, wodurch eine Homöostase entsteht [2].

Das Mikrobiom bildet sich bereits in den ersten Lebensjahren aus und hängt von Faktoren wie Genetik, Umwelteinflüssen und Ernährung ab. Zwar ist das Mikrobiom zwischen den Menschen sehr unterschiedlich, bleibt innerhalb des Individuums aber relativ stabil [3]. Die Einnahme von Antibiotika verändert das Mikrobiom jedoch signifikant [4]. Die Wiederherstellung des Mikrobioms nach der Behandlung kann bis zu sechs Monate in Anspruch nehmen.

Hinsichtlich des Ansprechens auf eine tumorspezifische Therapie gibt es Hinweise auf den Einfluss eines veränderten Mikrobioms. In Versuchen mit keimfreien Mäusen zeigte sich ein vermindertes Ansprechen auf Cyclophosphamid nach antibiotischer Therapie, vermittelt durch eine reduzierte Anzahl an T17-Helferzellen [5]. Im Mausmodell und beim Menschen hatten sich bereits der positive Einfluss eines intakten Mikrobioms und der nachteilige Effekt einer antibiotischen Therapie auf den Effekt einer Immuncheckpoint-Inhibition gezeigt [6, 7].

## Fazit

Das Ergebnis der hier vorliegenden Studie entspricht den Erwartungen, dass eine vorherige antibiotische Therapie das Therapieansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren reduziert. Dieser Effekt war dabei nicht durch eine Negativselektion bedingt, die man bei der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie vermuten könnte. Auch hatte die gleichzeitige Gabe mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren keinen Einfluss.

Limitiert wird die Aussagekraft der Studie durch die relativ kleine Patientenzahl und dadurch, dass die Korrelation zwischen nachgewiesener Veränderung des Mikrobioms und dem Ansprechen auf die Therapie nicht untersucht wurde. Trotzdem sind die Daten eindrucksvoll und werden durch andere Studien unterstützt, sodass eine antibiotische Therapie vor Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren vermieden werden sollte. Da dies nicht immer möglich ist, könnte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob nach einer antibiotischen Therapie vor Beginn einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eine fäkale Mikrobiomtransplantation das Therapieansprechen verbessern kann, wie es bereits in experimentellen Ansätzen durchgeführt wird [8].

*Anna Bauereiß und Martin Wilhelm, Nürnberg*

**Interessenkonflikt** A. Bauereiß und M. Wilhelm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Khosravi A, Yáñez A, Price J et al (2014) Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe* 15(3):374–381
2. Belkaid Y, Harrison OJ (2017) Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity* 46(4):562–576
3. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman D (2007) An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature* 449(7164):811–818
4. Dethlefsen L, Huse S, Sogin M et al (2008) The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 6(11):e280
5. Viaud S, Saccheri F, Mignot G et al (2013) The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 342(6161):971–976
6. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R et al (2015) Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 350(6264):1079–1084
7. Pierrard J, Seront E (2019) Impact of the gut microbiome on immune checkpoint inhibitor efficacy—a systematic review. *Curr Oncol* 26(6):395–403
8. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L et al (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359(6371):91–97



# Positronenemissionstomographie gestützte Behandlung des Morbus Hodgkin im frühen günstigen Stadium: Endergebnisse der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG)

Bernd Frerker<sup>1</sup> · Guido Hildebrandt<sup>1</sup>

Online publiziert: 13. März 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

**Hintergrund** Die kombinierte Therapiemodalität (CMT) mit 2 Zyklen ABVD (Adriamycin [Doxorubicin], Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) und mit konsolidierender Involved-field-Radiotherapie (IF-RT) stellt den aktuellen Therapiestandard des Hodgkin-Lymphoms im frühen günstigen Stadium dar. Dennoch wird die Rolle der Strahlentherapie in diesem Lymphomstadium immer wieder infrage gestellt. Eine Positronenemissionstomographie nach 2 Zyklen ABVD (Interim-PET, PET-2) könnte helfen, individuell das Therapieergebnis vorherzusagen und damit einen risikoadaptierten Behandlungsweg zu ermöglichen.

**Patienten und Methoden** Zwischen November 2009 und Dezember 2015 wurden Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem neu diagnostizierten Hodgkin-Lymphom im frühen günstigen Stadium (ohne Risikofaktoren) für die hier diskutierte, internationale, randomisierte Phase-III-Studie rekrutiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Patienten erhielten entweder den Therapiestandard mit 2×ABVD und 20Gy IF-RT (CMT) oder es wurde eine Positronenemissionstomographie(PET)-gestützte Behandlung durchgeführt, bei der bei negativer PET-2 auf die IF-RT verzichtet wurde.

Die Studie verfolgte primär zwei Ziele: (1) Zum einen sollte die Nichtunterlegenheit des Verzichts auf die 20Gy-IF-RT gezeigt werden, nämlich nach 2×ABVD im Vergleich zu 2×ABVD plus 20Gy IF-RT bei PET-2-negativen Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach 5 Jahren in einer Per-Protokoll-Analyse. (2) Zum anderen sollte gezeigt werden, dass ein positiver Befund in der PET-2 einen prognostisch ungünstigen Faktor für das 5-Jahres-PFS darstellt.

**Ergebnisse** 1150 Patienten wurden insgesamt randomisiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate. Zum Ziel 1: Unter den 628 PET-2-negativen Patienten betrug das 5-Jahres-PFS nach konsolidierender RT 93,4% und nach alleiniger Systemtherapie 86,1% ( $p=0,040$ ). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren (OS) unterschied sich hingegen nicht signifikant (CMT 98,1% und alleinige Systemtherapie 98,4%,  $p=0,12$ ). Zum Ziel 2: 693 Patienten erhielten insgesamt die CMT, und das 5-Jahres-PFS betrug für PET-2-negative Patienten 93,2% und für die PET-2-positiven Patienten 88,4% ( $p=0,047$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Das erste Studienziel wurde nicht erreicht: Auf eine IF-RT kann also auch bei PET-2-negativen Patienten nicht verzichtet werden. Das zweite Studienziel wurde bestätigt. Ein PET-2-positiver Befund nach 2×ABVD ging mit einem erhöhten Risiko für eine Progression des Lymphoms einher.

## Kommentar

Die HD16-Studie [1] ist eine Folgestudie, welche die optimale therapeutische Strategie im frühen günstigen Stadium des Hodgkin-Lymphoms (ohne Risikofaktoren) weiter untersuchte. Die unmittelbaren Vorgängerstudien waren die HD4- [2], die HD7-[3] und die HD10-Studie [4]. Der gemeinsame Trend dieser Studien war die Deeskalation so-

---

**Originalpublikation** Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A et al (2019) Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37:2835–2845.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>

✉ Dr. med. Bernd Frerker  
[bernd.frerker@med.uni-rostock.de](mailto:bernd.frerker@med.uni-rostock.de)

Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt  
[guido.hildebrandt@med.uni-rostock.de](mailto:guido.hildebrandt@med.uni-rostock.de)

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock, Südring 75, 18059 Rostock, Deutschland

wohl der Radiotherapie als auch der Systemtherapie mit dem Ziel, das Risiko für therapiebedingte Toxizitäten sowie von metachronen Sekundärtumoren zu reduzieren, ohne dabei die onkologischen Ergebnisse zu beeinträchtigen.

Die HD4-Studie [2] zeigte, dass eine Dosisreduktion der Extended-field-Radiotherapie (EF-RT) von 40 auf 30 Gy (30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) hinsichtlich des 7-Jahres-OS (91 % vs. 96 %,  $p=0,16$ ) und 7-Jahres-RFS (78 % vs. 83 %,  $p=0,093$ ) nicht unterlegen war. Allerdings traten Rezidive außerhalb der Bestrahlungsvolumina häufiger als innerhalb der Bestrahlungsvolumina auf. Eine Verringerung der Rezidive wurde durch den Einsatz der CMT [5] erreicht, und so war in der HD7-Studie [3] die CMT (2 × ABVD + 30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) der alleinigen Strahlentherapie (30 Gy EF-RT + 10 Gy IF-RT) überlegen. Das „freedom from treatment failure“ (FFTF) nach 7 Jahren verbesserte sich (88 % vs. 67 %,  $p<0,0001$ ; *Rezidivraten*: 3,2 % vs. 21,9 %) bei vergleichbarem 7-Jahres-OS (94 % vs. 92 %,  $p=0,43$ ). Im Hinblick auf die guten Langzeitüberlebensdaten müssen die Behandlungsergebnisse jedoch sorgfältig gegen die potenziellen Spättoxizitäten abgewogen werden [3]. Die HD8-Studie [6] und die H7F-Studie [7] zeigten, dass die IF-RT einer EF-RT nicht unterlegen ist. Dies wurde in der HD10-Studie [4] bestätigt. Die weniger intensiven Therapiearme (20 Gy IF-RT bzw. 2 × ABVD) waren den intensiveren Therapiearmen (30 Gy IF-RT bzw. 4 × ABVD) nach 8 Jahren (FFTF: 87,1 %, OS: 94,5 %, PFS: 87,6 %) nicht unterlegen und mit einer geringeren höhergradigen Toxizität (III°–IV°,  $p<0,001$ ) assoziiert. Damit wurde der aktuelle Therapiestandard der CMT aus 2 Zyklen ABVD und konsolidierender 20 Gy IF-RT etabliert. Eine weitere Deeskalation der Systemtherapie schlug dann in der HD13-Studie [8] jedoch fehl. Der Verzicht auf Bleomycin verminderte die Toxizität, ging aber mit einem schlechteren onkologischen Ergebnis einher, sodass das ABVD-Schema unverändert appliziert werden sollte.

Einen anderen Ansatz, die Rate an therapiebedingten Spättoxizitäten zu reduzieren, verfolgte der Verzicht auf die konsolidierende Radiotherapie. Eine PET/CT hat eine höhere Sensitivität für Resttumor im Vergleich zur Computertomographie (CT; [9]) und kann das Stadium des Lymphoms verändern [10], weshalb z. B. in der Deutschen S3-Leitlinie [11] eine PET zum initialen Staging gefordert wird. Die Studie von Hutchings [9] konnte prospektiv durch die PET nach abgeschlossener Systemtherapie prognostische Faktoren identifizieren. Ein PET-positiver Befund war mit einer schlechteren Prognose assoziiert [12–14]. Dies hatte jedoch keine therapeutischen Konsequenzen zur Folge. Die HD15- [15] und HD18-Studien [16] bei fortgeschrittenen Hodgkin-Erkrankungen zeigten jedoch, dass bei PET-negativen Patienten auf die Radiotherapie verzichtet werden kann. Es liegt daher nahe, ein PET-basiertes, risikostratifiziertes Vorgehen auch im frühen Stadium der Hodgkin-Erkrankung zu

prüfen. Es wurden deshalb drei prospektive, randomisierte Studien mit der Fragestellung durchgeführt, ob im Falle einer metabolischen Komplettremission in der PET nach Systemtherapie auf die konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann.

Die internationale HD16-Studie der GHSG [1] verglich die CMT (2 × ABVD + 20 Gy IF-RT) mit einem PET-gestützten Vorgehen, bei dem im Falle einer Komplettremission nach 2 Zyklen ABVD auf die konsolidierende Radiotherapie verzichtet wurde, während PET-2-positive Patienten bestrahlt wurden. Der Verzicht auf die Radiotherapie führte bei PET-2-negativen Patienten (65,9 % aller PET-Patienten) zu einer signifikanten Verschlechterung des PFS nach 5 Jahren (93,4 % vs. 86,1 %,  $p=0,04$ ). Ursache waren vermehrte Rezidive innerhalb der „hypothetischen Bestrahlungsfelder“ (2 % vs. 9 %,  $p=0,0003$ ) bei den nichtbestrahlten Patienten. Außerhalb der Bestrahlungsfelder waren die Rezidive gleich verteilt (4 % vs. 5 %,  $p=0,55$ ). Das 5-Jahres-OS (98,1 % vs. 98,4 %,  $p=0,12$ ) verschlechterte sich hingegen nicht. Die Toxizitätsrate unter der Radiotherapie war gering: Nur 2,9 % (19 von 659 Patienten) zeigten höhergradige akute Nebenwirkungen, wobei kein Grad 4 festgestellt wurde. Die Entwicklung von Sekundärtumoren war ebenfalls vergleichbar ( $p=0,54$ ). Außerdem war ein PET-2-positiver Befund bei mit CMT behandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden. Das 5-Jahres-PFS (93,2 % vs. 88,4 %,  $p=0,047$ ) war nämlich signifikant schlechter, das korrespondierende 5-Jahres-OS (98,2 % vs. 97,9 %,  $p=0,55$ ) hingegen vergleichbar.

Die britische multizentrische RAPID-Studie [17] untersuchte ebenfalls die Nichtunterlegenheit der alleinigen Systemtherapie im Vergleich mit der CMT. Nach 3 Zyklen ABVD erhielten PET-positive (PET-3) Patienten einen weiteren Zyklus ABVD und 30 Gy IF-RT (4 × ABVD + IF-RT). PET-3-negative Patienten (74,6 % aller PET-Patienten) wurden randomisiert und erhielten entweder die konsolidierende Radiotherapie (3 × ABVD + IF-RT) oder keine weitere Behandlung (3 × ABVD ohne RT). Der Verzicht auf die Radiotherapie verschlechterte das 3-Jahres-PFS (97,1 % vs. 90,8 %,  $p=0,02$ ) der PET-3-negativen Patienten. Das 3-Jahres-OS (97,1 % vs. 99,0 %,  $p=0,27$ ) war nicht beeinträchtigt.

Die H10F-Studie der EORTC/LYSA/FIL [18] verglich die Standard-CMT (3 × ABVD + IF-RT) mit einem PET-gestützten Vorgehen, bei dem PET-2-negative Patienten 2 weitere Zyklen ABVD (insg. 4 × ABVD ohne RT) erhielten, während bei PET-2-positiven Patienten die Therapie um 2 Zyklen BEACOPP eskaliert und bestrahlt wurde (2 × ABVD + 2 × BEACOPP esk. + IF-RT). Die IF-RT wurde im Standard-CMT-Arm unabhängig vom PET-Befund durchgeführt. Damit wurde mit dieser Studie zusätzlich die Frage untersucht, ob eine Eskalation bei PET-2-positiven Patienten vorteilhaft ist. Auch in dieser Studie ver-

schlechterte der Verzicht auf die Radiotherapie bei PET-2-negativen Patienten (80,2% aller Patienten) das 5-Jahres-PFS (99% vs. 87,1%), während das OS (100% vs. 99,6%) vergleichbar blieb. Die Eskalation der Systemtherapie bei PET-2-positiven Patienten hingegen verbesserte das 5-Jahres-PFS (90,6% vs. 77,4%).

Diese Studienergebnisse [17, 18] wurden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [19] berücksichtigt. Die Ergebnisse der HD16-Studie [1] lagen aber zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht vor. So blieb die Frage, ob „bei Vorliegen eines negativen PET/CTs nach 2–3 Zyklen ABVD auf die konsolidierende Strahlentherapie verzichtet werden kann“ [19], unbeantwortet. Vergleichbare Ergebnisse zeitigten Studien [20, 21], die ein risikostratifiziertes Vorgehen im Falle einer CT-morphologischen Komplettremission nach Abschluss der Systemtherapie untersuchten. Der Verzicht auf eine Radiotherapie verschlechterte auch hier das PFS nach 3 Jahren ([21]; 93% vs. 85%,  $p=0,0024$ ) bzw. das 8-Jahres-PFS ([20]; 88% vs. 76%,  $p=0,01$ ). Hier ist allerdings zu ergänzen, dass in beiden Studien auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien eingeschlossen waren.

Dies führt zu der Frage, ob die Durchführung einer PET nach Abschluss der Systemtherapie überhaupt sinnvoll ist, weil die PET-2 offenbar keine therapeutischen Konsequenzen hat. So wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie „keine evidenzbasierte Empfehlung zur Anfertigung einer PET/CT nach Abschluss der Chemotherapie in den frühen Stadien ausgesprochen“ [19]. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung, dass in der H10F-Studie die Eskalation der Systemtherapie bei PET-2-positiven Patienten das PFS verbesserte. Entsprechend zeigte HD16 eine Verschlechterung des PFS für PET2-positive Patienten, sodass die Autoren den Einsatz der „Interim-PET“ empfehlen.

## Fazit

Die HD16-Studie [1] bestätigt letztlich die bisher publizierten Daten: Der Verzicht auf die Bestrahlung bei PET-2-negativen Patienten verschlechtert das PFS ohne Einfluss auf das OS.

Die akute Toxizität war in HD16 unter der Strahlentherapie gering, und die Inzidenz von Sekundärtumoren im Nachbeobachtungszeitraum nicht erhöht. So sollte also zusammenfassend bei Patienten mit frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms die Chemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer konsolidierenden Radiotherapie der Therapiestandard bleiben.

Dessen ungeachtet treten metachrone solide Sekundärtumoren eventuell noch 25 [4, 22] bis 30 Jahre [8, 22] nach der Primärtherapie auf. Das ist insbesondere für sehr junge Frauen von Bedeutung, weil diese dann ein höheres Risiko

für die Entwicklung eines Brusttumors haben. Und wenn die Daten der HD16-Studie aktuell keine Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Entwicklung von sekundären Tumoren zeigen, ist der Nachbeobachtungszeitraum insgesamt noch zu kurz, um dieses Problem abschließend bewerten zu können.

Eine vielversprechende Optimierung der Strahlentherapie besteht in der weiteren Verkleinerung der Zielvolumina unter Verwendung der Involved-site-RT oder der Involved-node-RT [23, 24], weil hierdurch die potenzielle Rate an chronischen Toxizitäten und/oder Sekundärtumoren weiter gesenkt werden kann.

Bernd Frerker und Guido Hildebrandt, Rostock

**Funding** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** B. Frerker und G. Hildebrandt 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. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A et al (2019) HD16 – positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin study group. HD16 trial. *J Clin Oncol* 37:2835–2845. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>
2. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N et al (2001) HD04 – Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin’s disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. HD04 trial. *J Clin Oncol* 19:2905–2914. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2905>
3. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S et al (2007) HD07 – Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin’s lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. HD07 trial. *J Clin Oncol* 25:3495–3502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.0482>
4. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B et al (2010) HD10 – Reduced treatment intensity in patients with early-stage

- Hodgkin's lymphoma. HD10 tri. *N Engl J Med* 363:640–652. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067>
5. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998) Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 16:830–843. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.830>
  6. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P et al (2003) HD08 – Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. HD08-trial. *J Clin Oncol* 21:3601–3608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.023>
  7. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol ADG et al (2006) H7F – Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. H7F-trial. *J Clin Oncol* 24:3128–3135. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.2746>
  8. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R et al (2015) HD13 – Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. HD13 trial. *Lancet* 385:1418–1427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61469-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61469-0)
  9. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T et al (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:52–59. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2252>
  10. Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, Małkowski B, Kulikowski W et al (2015) Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56:377–382. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.919635>
  11. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Empfehlung 3.14: PET zum Staging, S.44. Version 2.1. AWMF-Registernummer: 018/029 2019. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version\\_2/LL\\_Hodgkin-Lymphom\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf). Zugegriffen: 24.12.2019
  12. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A et al (2006) The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 91:475–481
  13. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, Biggi A, Castagnoli A et al (2015) The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: a multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol* 90:499–503. <https://doi.org/10.1002/ajh.23994>
  14. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P et al (2001) Can positron emission tomography with (18)F-fluoro-deoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 115:272–278. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03169.x>
  15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C et al (2012) HD15 – Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. HD15-trial. *Lancet* 379:1791–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
  16. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R et al (2018) HD18 – PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. HD18-trial. *Lancet* 390:2790–2802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7)
  17. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R et al (2015) RAPID – results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. RADIP-trial. *N Engl J Med* 372:1598–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
  18. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C et al (2017) H10 – early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. H10-trial. *J Clin Oncol* 35:1786–1794. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6394>
  19. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Empfehlung 5.6: PET nach 2 Zyklen ABVD im frühen Stadium, S. 52f. Version 2.1. AWMF-Registernummer: 018/029. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version\\_2/LL\\_Hodgkin-Lymphom\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin-Lymphom_Langversion_2.1.pdf). Zugegriffen: 24.12.2019
  20. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK et al (2004) Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 22:62–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.021>
  21. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL et al (2002) Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:3765–3771. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.007>
  22. Canellos GP (2005) Chemotherapy alone for early Hodgkin's lymphoma: an emerging option. *J Clin Oncol* 23:4574–4576. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.911>
  23. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS et al (2014) Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:854–862. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005>
  24. Murray L, Sethugavalan B, Robertshaw H, Bayman E, Thomas E et al (2015) Involved node, site, field and residual volume radiotherapy for Lymphoma: a comparison of organ at risk dosimetry and second malignancy risks. *Clin Oncol* 27:401–410. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.03.005>



# Aggressive Deeskalation der adjuvanten Therapie beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom. Reicht die Hälfte von allem?

Markus Hecht<sup>1</sup> · Sabine Semrau<sup>1</sup>

Online publiziert: 16. März 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

**Hintergrund** Die Beeinträchtigung des Schluckens und der Salivation nach einer multimodalen Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren ist fraglos gravierend. Dies motiviert, über eine Verringerung der Behandlungsintensität bei prognostisch günstigen Ausgangssituationen nachzudenken. Gemeint sind nicht rauchende Patienten mit einem HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom. Verschiedene Strategien werden derzeit parallel untersucht, beispielsweise geringere Dosen in der postoperativen und definitiven Situation, der gänzliche Verzicht auf eine postoperative Bestrahlung oder die Substitution von Cisplatin bei der Chemotherapie.

**Patienten und Methode** Gleich mehrere Stellschrauben wurden bei einer postoperativen Radiochemotherapie (RCT) innerhalb einer Phase-II-Studie gelockert, die an zwei Mayo-Kliniken durchgeführt wurde [1]. Bei diesen Patienten wäre nach den Leitlinien des NCCN formal eine übliche postoperative Radiotherapie (RT) oder RCT indiziert gewesen [2]. Die Patienten mit allenfalls kurzer Raucheranamnese und einem Oropharynxkarzinom p16+ sowie mit mindestens einem Risikofaktor (L1, Pn1,  $\leq$  pT3-Tumor,  $\geq$  pN2a nach AJCC 7. Auflage) erhielten aber eine postoperative Strahlentherapie mit nur 1,5 Gy BID bis 30 Gy. Patienten, deren Lymphknotenmetastasen sich bereits extranodal ausgebreitet hatten, erhielten zweimal täglich 1,8 Gy als simultan integrierten Boost (SIB)

auf die extranodalen Manifestationen. Sonst umfasste das 30 Gy-CTV bei sämtlichen Patienten das Tumorbett und ausschließlich die ipsilateralen Lymphknoten der Level II bis IV mit optionaler Erweiterung auf Level IB, V und die retropharyngealen Lymphknotenstationen. Ausnahmen waren Fälle mit Befall des weichen Gaumens und des Zungengrunds. Hier wurden ebenfalls die kontralateralen Lymphknoten der Level II bis IV bestrahlt. Als dritte Form der Deeskalation wurde die Chemotherapie auf Docetaxel umgestellt und die Einzel- und Gesamtdosis am Behandlungstag 1 und 8 stark gedrosselt auf 15 mg/m<sup>2</sup>. Mutmaßlich war die Therapie so konzipiert, dass im Falle eines Rezidivs noch eine voll dosierte Salvage-RCT durchzuführen war.

**Ergebnisse** In den zwei Kohorten mit 36 Patienten ohne extrakapsulären Lymphknotenbefall (30 Gy) und 43 Patienten mit extrakapsulärer Tumorbeteiligung (36 Gy als SIB), die im Mittel eine Dosis von 24,8 Gy an den Mm. constrictores und 17,8 Gy an den Glandulae parotidea erhalten hatten, entwickelten erwartungsgemäß nur wenige Patienten eine Grad-3-Toxizität in Form einer enoralen Mukositis oder Pharyngitis, und dies trotz hyperfraktionierter und akzelerierter Bestrahlung. Nach zwei Jahren hatte kein Patient höhergradige Spätfolgen. Kein Patient benötigte einen Monat nach Therapieende noch eine PEG. Bei Patienten ohne extrakapsulären Lymphknotenbefall war die lokale Kontrolle 100% und bei solchen mit extrakapsulärem Tumorbefall 93% nach zwei Jahren. Alle Items der Lebensqualität erreichten das präradiotherapeutische Niveau oder verbesserten sich noch darüber hinaus.

**Schlussfolgerung der Autoren** Im Vergleich zu historischen Kontrollen konnten die beschriebenen Maßnahmen der Therapie-deeskalation eine deutlich bessere Lebensqualität erhalten, ohne dass Einschränkungen in der Tumorkontrolle bemerkt wurden.

**Originalpublikation** Ma DJ, Price KA, Moore EJ et al (2019) Phase II Evaluation of Aggressive Dose-Deescalation for Adjuvant Chemoradiotherapy in Human Papillomavirus-Associated Oropharynx Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918

PD Dr. med. Markus Hecht  
markus.hecht@uk-erlangen.de

✉ PD Dr. med. Sabine Semrau  
sabine.semrau@uk-erlangen.de

<sup>1</sup> Universitäts-Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

## Kommentar

Die Behandlungsergebnisse aus den zwei Mayo-Kliniken klingen verlockend, bei einem Patienten mit einem HPV-positiven Oropharynxkarzinom zunächst eine Tumortonsillektomie vorzunehmen, dann mit einem reduzierten Volumen und einer reduzierten Dosis zu bestrahlen und simultan dazu mit einer atoxischen Chemotherapie zu behandeln. Die Resultate zur Krankheitskontrolle – zumindest bei Patienten ohne lymphknotenüberschreitendes Tumorwachstum – sind sehr gut. Es gibt keine Einbußen an Lebensqualität, die nicht schon durch die Tumorsektion hervorgerufen worden sind. Reicht diese Information zum jetzigen Zeitpunkt bereits aus, um das Tumorboard von einer gewebeschonenden, enoralen Resektion mit einer anschließenden dosisreduzierten adjuvanten Radiochemotherapie zu überzeugen? Bei Weitem nicht! Die detaillierte Betrachtung der Ergebnisse bei den 80 Studienpatienten lässt einen bei drei Problemen hängen.

1. Es bedurfte sicher einer kenntnisreichen Patientenselektion und qualitativ exzellenten operativen Resektion, um die gezeigten herausragenden Ergebnisse zu erzielen. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die eine komplette Tumorsektion mit entsprechender Schnellschnittdiagnostik erhalten hatten. Patienten mit Tumoren, die in selbiger Sitzung nachreseziert werden mussten, was in der breiten Routineversorgung ja der Alltag ist, oder T4-Tumoren entwickelten Rezidivraten in 15 % der Fälle und eignen sich somit selbst nach R0-Resektion nicht. Diese Rezidivrate ist verglichen mit den Ergebnissen einer RCT zu hoch [3, 4]. Sie werden in der nächstens angestrebten Phase-III-Studie ausgeschlossen sein.

2. Der zweite Punkt, der nicht ausreichend thematisiert werden konnte, sind die Einbußen an Lebensqualität nach der Resektion im Vergleich zur primären voll dosierten RCT. Die 2019 veröffentlichte ORATOR-Studie zeigte für T1/2-Tumoren des Oropharynx langfristig eine bessere Lebensqualität nach einer konservativen Behandlung, verglichen mit einer primären transoralen Laserresektion, also dem Verfahren mit dem potenziell geringsten Gewebeverlust im Vergleich zu allen anderen Resektionsverfahren [5]. Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Arbeit die Beeinträchtigung der Schluckfunktion eher unterschätzt wurde.

3. Zudem muss betont werden, dass es sich um eine Studie an lediglich 80 Patienten handelt, bei der es darauf ankam, einen ersten Eindruck von der Rezidivhäufigkeit und vorrangig der zu erwartenden Lebensqualität zu erhalten. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die hierzulande keine Radiotherapie wegen des relativ günstigen Risikoprofils

erhalten hätten. Die Gruppe von 43 Patienten mit extranodalem Tumorwachstum ist dann doch recht klein, sodass auf einen kontrollierten Vergleich mit der Standardtherapie an einer größeren Patientenzahl nicht verzichtet werden darf. Erinnert sei nur an die Tatsache, dass bei einer definitiven Radiochemotherapie der Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom entgegen aller Erwartung zu einer um 7 % schlechteren lokoregionären Kontrolle nach 5 Jahren und zu einem 6 % und 8 % schlechteren Gesamtüberleben nach 2 bzw. 5 Jahren führte [3, 4].

Etwas ist aber anders bei dieser initial stark gedrosselten postoperativen Therapiedichte im Vergleich mit einer definitiven RCT und damit sehr interessant. Man hätte hierbei die Option einer vollumfänglichen Salvage-Therapie, die eventuell nur bei wenigen Patienten erforderlich ist, sofern diese keine Fernmetastasen entwickelten. In der Phase-II-Studie kam es ja bei 3 Patienten zu einem isolierten Lokalrezidiv. Leider erfahren wir von deren Krankheitsfortschritt nichts. Es wird entscheidend sein zu wissen, wie damit bei einer größeren Population umgegangen wird und was dies für das Überleben der betroffenen Patienten bedeutet. Letztlich wird es doch darum gehen, ob sich das Therapiekonzept der gedrosselten Initialtherapie mit Inkaufnahme einer höheren Lokalrezidivrate und der Option einer Rettungstherapie zugunsten einer deutlich verbesserten Lebensqualität in der Praxis durchsetzen kann. Das ist die spannendste aller Fragen an dieser Phase-III-Studie.

*Markus Hecht und Sabine Semrau, Erlangen*

**Funding** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** M. Hecht und S. Semrau 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. Ma DJ, Price KA, Moore EJ et al (2019) Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in hu-



- man papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918
2. NCCN Practical Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer, Version 3.2019–September 16, 2019 at NCCN.org
  3. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393:40–50
  4. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al (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* 393:51–60
  5. 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* 20:1349–1359