

Kurative Radiochemotherapie von Pharynx-Tumoren

Heutiger Stand offener Forschungsfragen

Zu den hauptsächlich offenen Fragen auf dem Gebiet der Bestrahlung pharyngealer Tumore zählen neben der RT-Dosierung und -Fraktionierung und des Radiotherapievolumens der Einsatz neuer molekular definierter Substanzen für kombinierte Therapien und die Evaluation prädiktiver Messgrößen/Biomarker zwecks höherem individualisiertem Einsatz von Radiotherapie und/oder antitumoraler Substanzen.

+ L'une des principales questions en suspens dans le domaine de la radiochimiothérapie des tumeurs du pharynx comprennent à part la dose, le fractionnement et le volume de la radiothérapie, l'utilisation de nouvelles substances définies au niveau moléculaire pour des thérapies combinées et l'évaluation de paramètres/biomarqueurs prédictifs pour l'utilisation individualisée supérieure de la radiothérapie et/ou de substances antitumorales.

Im vorgängigen Beitrag haben wir gezeigt, dass die Fortschritte und Entwicklungen der letzten 25 Jahre in der Strahlentherapie eine entscheidende Verminderung von Langzeitfolgen erzielt haben. Zusätzlich wurden im historischen Vergleich höhere Tumorheilungsraten beobachtet, für die neben der Verbesserung der Radiotherapie sicher auch andere Faktoren bedeutend waren (Diagnostik, verbesserte Operationstechniken, multimodale Therapiekonzepte, bessere Kenntnisse der Tumorbiologie). Wir haben auch erwähnt, dass insbesondere für mittlere und fortgeschrittene Stadien noch ein Bedarf an erheblichen Verbesserungen besteht (1). Forschungen, die dieses Ziel verfolgen, sollen im Folgenden erläutert werden.



Prof. Dr. med.
Gabriela Studer
Zürich

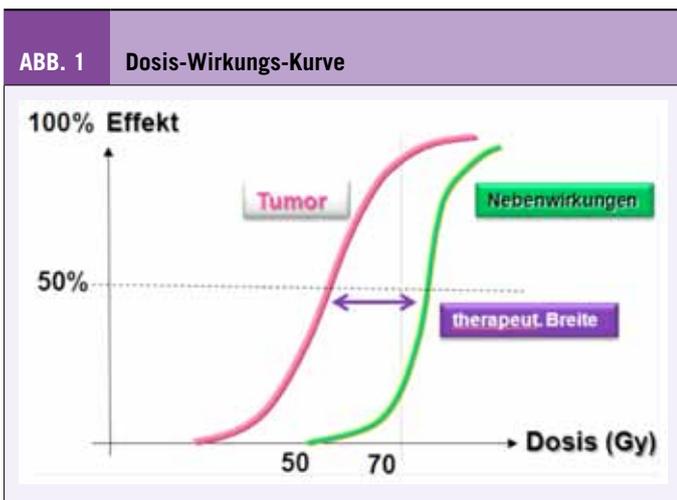


Prof. Dr. med.
Christoph
Glanzmann
Zürich



Dr. med.
Tamara Rordorf
Zürich

Wesentliche Forschungsrichtungen und -Fragen umfassen: Dosierung, molekularbiologische Analyse der radiobiologischen Wirkungsnetze mit der Suche nach Angriffspunkten in Zellen und Geweben zur Entwicklung von Substanzen, mit denen die Sensibilität von Tumor- oder Normalzellen selektiv beeinflusst werden. Wichtig ist, dass solche Substanzen dann auch klinisch untersucht werden. Während seit langem bekannt ist, dass die gängigsten Standard-Substanzen (Cisplatin, Cetuximab) in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren (KHT) einen Krankheitskontroll- bzw. Überlebensvorteil von zirka 10% bis 15% bei fortgeschrittenen Stadien erzielen, ist das Spektrum bereits verfügbarer molekular definierter Substanzen mit ebenfalls molekular definierten Angriffspunkten in Tumorzellen in Kombination mit der RT noch wenig bis gar nicht evaluiert. Dies gilt auch für Biomarker zur Prädiktion der Radiosensibilität.



Bezüglich der technischen Entwicklung zur Dosiskonformität und Zielgenauigkeit befinden wir uns klinisch mehr oder weniger auf einem Plateau (Routine: <1–2 mm Genauigkeit); ebenso ist mit den verfügbaren Techniken eine weitere Dosisescalation in umschriebenen Tumorgeweben unter Einhaltung der Toleranzen des gesunden Umgebungsgewebes möglich. Die mit neuen radiotherapeutischen Techniken erzielten Verbesserungen der Nebenwirkungsprofile entsprechen einer Verbreiterung des „therapeutischen Fensters“ (Abb. 1) und ermöglichen theoretisch eine sogenannte Dosis-„Eskalierung“ (mehr Dosis im Tumor, bis zum Erreichen ähnlicher/nach tolerabler Nebenwirkungsraten). Ob mehr Dosis sich auch in mehr Tumorkontrolle übersetzt, ist noch nicht belegt. Die Dosisfrage ist auch offen bei Virus-assoziierten KHT (Epstein-Barr-Virus (EBV-)positive NPC bzw. humanes Papillomavirus (HPV-) positive Oropharynxkarzinom-Patienten), welche bei Positivität durch einen günstigen Verlauf nach standardmässiger Radio(chemo)therapie charakterisiert sind (Tab. 1). Weitere klinische Studien zur Frage der Kombination der Bestrahlung mit Hyperthermie und Studien zum Sauerstoff-Effekt sind erforderlich bzw. im Gang.

In die Kategorie „Therapieoptimierung“ gehören Fragen der Bestrahlungsvolumina in etlichen Situationen sowie oft die Frage nach Indikationen adjuvanter Bestrahlung.

Die vielfach unbeantwortete Frage in der Onkologie/Radioonkologie ist jene nach einer spezifischen Behandlung – sprich: Welcher Patient profitiert von einer spezifischen Therapie? Hierfür dient die Erforschung prädiktiver Parameter/Biomarker.

Erläuterungen zu einigen dieser Forschungsfragen

a) RT-Dosis

Diverse Analysen verschiedener Zentren zeigen übereinstimmend, dass sich Lokoregionär-Rezidive mehrheitlich am Ort der initialen KHT manifestieren (2). Entsprechend liegt die Frage nahe, ob mit höherer Boostdosis auf die Läsionen (Dosis-„Eskalierung“) mehr Tumorkontrolle erreichbar wäre. Der derzeitige Standard von ~70Gy im Herdbereich liegt in der Toleranz der Umgebungsorgane begründet. Höhere Dosen bedeuten ein höheres Toxizitätsrisiko (steiler Bereich der sigmoidalen Dosis-Effekt-Kurve, Abb. 1) für diverse kritische Nachbarstrukturen (Myelon, Speicheldrüsen, Kieferknochen, Nerven, Gefässe) im Kopf-Hals-Bereich. Die Bestrahlungstoleranz nimmt mit zunehmendem Volumen des bestrahlten

Normalgewebes rasch ab. Höhere Dosen auf kleine (hypoxische oder z.B. PET-CT-positive) Teiltumorvolumina dürften tolerabel sein; solche biologischen Ansätze werden derzeit in diversen Studien getestet (z.B. ART-DECO-Trial). Bislang stehen Resultate prospektiv-randomisierter Phase-III-Studien hierzu aus.

Umgekehrt stellt sich die Frage der „De-Eskalierung“ der Dosis, z.B. bei Virus-assoziierten Tumoren (EBV+NPC, HPV+Oropharynxkarzinom) (3,4) – ob hier eine Dosisreduktion ohne Tumorkontrollverlust möglich ist, wird derzeit in prospektiven Studien untersucht (u.a. Quarterback Trial). Eine Dosisreduktion bei Kindern und Jugendlichen mit NPC wurde an einer pädiatrischen Serie mit exzellenten Resultaten und entsprechend günstigen Nebenwirkungsprofilen gezeigt (3) – dies ist (noch) kein Standard und kann nicht ohne Überprüfung auf Erwachsene extrapoliert werden.

Ein anderer Aspekt zum Thema „Dosierung“ in der Radiotherapie ist die Fraktionierung, also die Unterteilung einer Gesamtdosis in verträgliche Einzeldosen mittels z.B. hyperfraktionierter oder akzelerierter Schemata. In den Achtziger- und Neunzigerjahren wurden diese Fragen ausführlich in vielen grossen randomisierten Studien analysiert und zum grossen Teil beantwortet – mit den intensitätsmodulierten Behandlungstechniken stellen sich viele dieser Fragen wieder neu aufgrund u.a. der Möglichkeit einer simultan mit der Tumorbestrahlung applizierten Zusatzdosis in Teiltumoren (simultan integrierter Boost, SIB).

b) RT-Volumina

Die meisten KHT weisen eine hohe Rate an Lymphknotenmetastasen auf, und zwar auch in klinischen N0-Stadien inklusive CT und PET, was sowohl für die operativen als auch für die radiotherapeutischen Behandlungskonzepte mit berücksichtigt werden muss. Für wesentliche Untergruppen stellt sich die Frage, ab welcher Schwelle für okkulten Lymphknotenbefall das Risiko einer elektiven Bestrahlung (Gefässrisiko) den Gewinn an Tumorkontrolle und Überleben aufwiegt. Demgegenüber werden in vielen Statistiken für die Erfolgsrate einer Behandlung eines Lymphknotenrezidivs Zahlen zwischen 30 und 50% angegeben. Zu dieser Frage sind klinische Studien wichtig, und nicht zuletzt erhofft man sich auch durch molekularbiologische Forschungen über prädiktive Biomarker eine bessere Selektion der Patienten für die Indikationsstellung.

c) RT mit schweren Teilchen

Ob eine RT mit schweren Teilchen Vorteile gegenüber jener mit Photonenstrahlen bringt, wird in Japan und Heidelberg untersucht. Eine erhöhte Empfindlichkeit auf diese Strahlung ist nur dann von Vorteil, wenn sie sich auf Tumorzellen beschränkt (z.B. verminderter Sauerstoff-Effekt).

d) Kombination der RT mit Substanzen

In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Anzahl neuer Substanzen auf ihre antitumorale, auf zelluläre oder molekulare Ziele ausgerichtete („targeted therapy“) bzw. strahlensensibilisierende Wirkung hin präklinisch untersucht (5). Bislang schafften nur wenige der vielen im Labor getesteten Substanzen den Durchbruch in klinische Phase-I/II –Studien; von denen wiederum zeigten nur vereinzelte eine klinisch messbare Wirkung im Rahmen von Phase-III-Studien.

Das prominenteste Beispiel ist Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor (EGFR) (6). Bei KHT zeigt

te diese Substanz, kombiniert mit Radiotherapie, bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren einen Lokalkontroll- und Überlebensgewinn von ~10% nach 5 Jahren gegenüber Radiatio alleine – also vergleichbar mit dem bekannten Effekt von Cisplatin, bei jedoch unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil (7). In klinischer Testung sind u.a. kleinmolekulare Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, welche wie Cetuximab das Tumorwachstum, die Tumorinvasion und Metastasierung, Angiogenese und DNA-Reparatur beeinflussen (8). Ein weiteres Beispiel ist eine randomisierte Studie für Adenokarzi-

me des unteren Ösophagus/Cardia mit HER2-Rezeptoren (RTOG/SWOG 1010: Radiotherapie + Carboplatin/Paclitaxel +/- Trastuzumab, anschliessend Operation).

e) Personalisierte Therapien

Die Erforschung spezifischer Biomarker (Tab. 2 (9)), genetischer Profile, funktioneller Bildgebung unter/während RT u.a. hat die optimierte, „personalisierte“ onkologische Therapie zum Ziel (NCI Studie NCT00898430 und andere).

ABB. 2A Fernmetastasierungsrate bei Plattenepithel-KHT (rechts: definitive bestrahlte Kohorte mit messbaren Tumorumfängen, analysiert nach Gesamt-Tumorumfängen) (1)

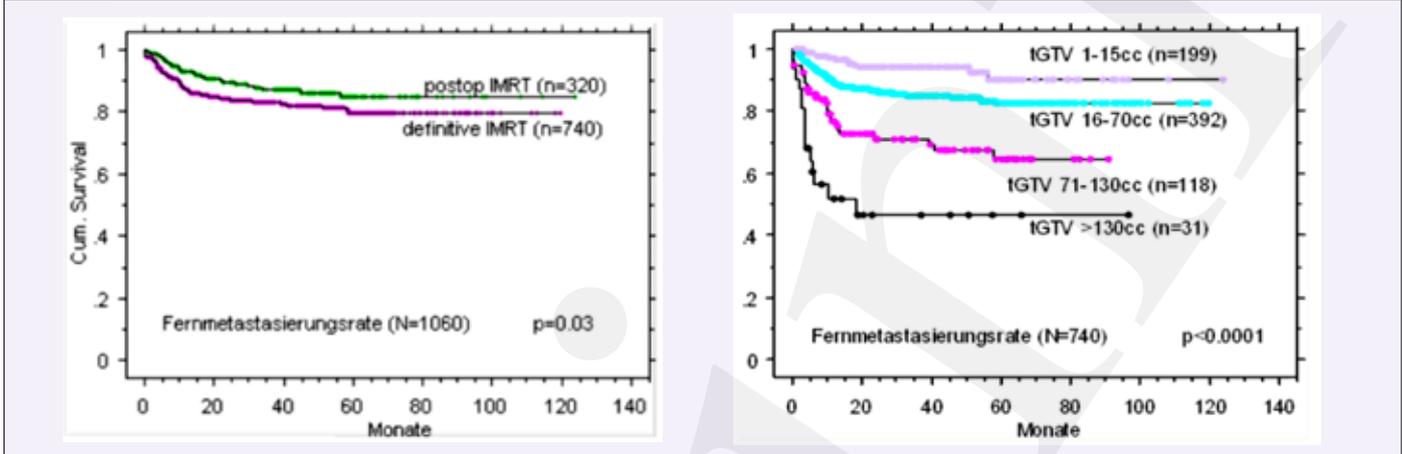
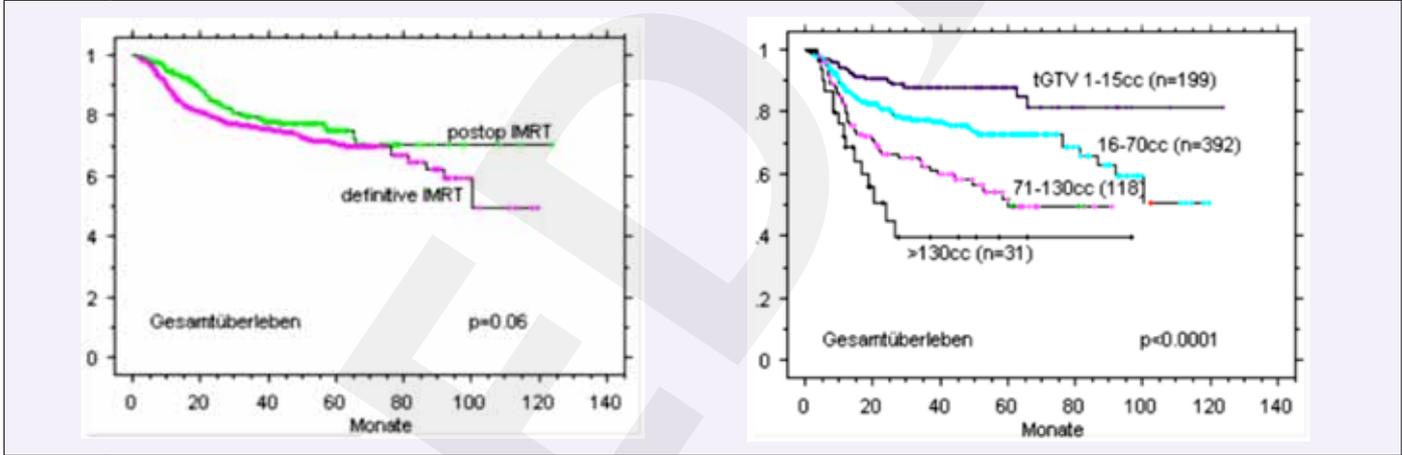


ABB. 2B Gesamtüberlebensrate bei Plattenepithel-KHT (rechts: definitive bestrahlte Kohorte mit messbaren Tumorumfängen, analysiert nach Gesamt-Tumorumfängen) (1)



TAB. 1 Klinische Studien, die einen Effekt von HPV auf KHT zeigten

| Studien | N OPC | ~% HPV+ (or p16+) | Interventionen | Resultate | |
|--|-------|-------------------|--------------------------------|--------------|------|
| | | | | HPV+ | HPV- |
| retrospektive Analyse der Studie ECOG 2399 | 62 | 60 | ICT, RT+Paclitaxel | 2J. OAS: 94% | 58% |
| retrospektive Analyse der Studie RTOG 0129 | 433 | 64% | CDDP + akzel vs normofrakt. RT | 2J. OAS: 88% | 67% |
| retrospektive Analyse der Studie RTOG 9003 | 190 | 40% | 4 RT-Varianten | 5J. OAS: 50% | 20% |
| retrospektive Analyse der Studie TAX, Taxotere 324 | 111 | 50% | ICT +/- docetaxel | 7J. OAS: 79% | 31% |
| retrospektive Analyse der Studie TROG 02.02 | 206 | 28% (58%) | CDDP/RT +/- Tirapazamine | 5J. OAS: 49% | 20% |

| TAB. 2 Wichtigste derzeit bekannte «Candidate Biomarkers» bei Kopf-Hals-Tumore (9) | |
|--|--|
| Marker | Implikationen |
| ERCC1 Expression | Expression kann relevant sein für das Ansprechen auf Platin-Therapie – mehr Forschung nötig |
| ERCC1 Polymorphismus | kann relevant sein für das Ansprechen auf Radiotherapie – mehr Forschung nötig |
| RRM1 | Expression kann relevant sein für das Ansprechen auf Gemcitabine – mehr Forschung nötig; korreliert evtl. mit ERCC1 Expression und anderen DANN repair Markern – unklare Relevanz |
| beta-Tubulin | Expression gewisser Isotypen kann relevant sein für das Ansprechen auf Taxane – mehr Forschung nötig |
| HPV | starker prognostischer Faktor, bedarf dedizierter Studien (derzeit noch keine spezifische Therapie bei HPV+) |
| K-RAS -Mutationen | tiefe Prävalenz; kein prädiktiver Wert dokumentiert |
| EGFR | Expression ist universell bei Plattenepithelkarzinomen: Überexpression ist ein negativer prognostischer Faktor nach Radiotherapie. Gene copy Amplifikation (FISH) ist nicht prädiktiv für outcome nach Cetuximab |
| EGFRvIII | kann Sensitivität auf Cetuximab beeinflussen – klinisch noch nicht validiert |
| EGFR kinasedomain mutations | tiefe Prävalenz; unklare Relevanz |

Während unzählige Substanzen in der präklinischen Forschung getestet werden, bleibt ein derzeit grosses Problem deren Translation in die klinische Routine (multifaktorielle Gründe – u.a. Kosten, mehr Substanzen als testbare Patienten). Radioonkologisch von zentraler Bedeutung in diesem Kontext sind Fragen wie Indikation für eine Bestrahlung, Dosierung, Bestrahlungsvolumen und Kombinationen (z.B. Mammaprint®).

Schlussfolgerungen

In den letzten 15 bis 20 Jahren erarbeitete Anwendungen neuer Techniken haben ressourcenintensive klinische Forschungsarbeiten erforderlich gemacht. Dabei musste der biologische Forschungs-

zweig (Molekularbiologie, Biomarker, neue Substanzen) vielleicht zu sehr zurückstehen. Manche sehen derzeit allerdings eine Gefahr darin, dass zu viele Ressourcen auch weiterhin für Fragen in eine eher bestrahlungstechnische Richtung auf einem Gebiet eingesetzt werden, auf dem sich die Rendite bereits fast im Bereich des Plateaus der Grenznutzen-Kurve befindet (vergleichbar mit einem „locked in“-Syndrom). Die wichtigen Fragen, die oben erläutert wurden, müssen in den nächsten Jahren intensiv bearbeitet werden und versprechen wesentliche Fortschritte für Klinik und Erkenntnis.

Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Prof. Dr. med. Christoph Glanzmann

RadioOnkologie, Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 gabriela.studer@usz.ch

Dr. med. Tamara Rordorf

Medizinische Onkologie USZ

Literatur:

1. Studer G, Rordorf T, Glanzmann C. Impact of tumor volume and systemic therapy on outcome in patients undergoing IMRT for large volume head neck cancer. *Radiat Oncol.* 22;6:120, 2011
2. Studer G, Luetolf UM, Glanzmann C. Locoregional failure analysis in head-and-neck cancer patients treated with IMRT. *Strahlenther Onkol.*183:417–23; 424–5, 2007
3. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B et al: Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer.* 1;118:4892–900, 2012
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 363:24–35, 2010
5. Bernier J, Bentzen SM, Vermorken JB. Molecular therapy in head and neck oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology* 6, 266–277, 2009
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.*;11:21–8, 2010
7. Studer G, Brown M, Salgueiro EB et al. Grade 3/4 dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent cetuximab and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;81:110–7, 2011
8. Riesterer O, Milas L, Ang KK. Combining molecular therapeutics with radiotherapy for head and neck cancer. *J Surg Oncol.*15;97:708–11, 2008
9. Langer CJ. Exploring biomarkers in head and neck cancer. *Cancer.* 15;118:3882–92, 2012

Take-Home Message

- ◆ Hauptthemen offener Fragen auf dem Gebiet der Bestrahlung pharyngealer Karzinome sind derzeit
- ◆ RT-Dosierung/-Fraktionierung
- ◆ RT-Volumina
- ◆ der Einsatz neuer molekular definierter Substanzen für kombinierte Therapien
- ◆ die Evaluation prädiktiver Parameter/Biomarker zwecks höherem individualisiertem Einsatz von Radiotherapie und/oder antitumoraler Substanzen

Message à retenir

- ◆ Les principaux sujets de questions ouvertes dans le domaine de l'irradiation des carcinomes du pharynx sont actuellement
- ◆ la dose de la radiothérapie / le fractionnement
- ◆ les volumes de la radiothérapie
- ◆ l'utilisation de nouvelles substances définies de façon moléculaire pour les thérapies combinées
- ◆ l'évaluation de paramètres / biomarqueurs prédictifs pour une utilisation individualisée supérieure de la radiothérapie et / ou de substances antitumorales