HPV-positives OPC: Cetuximab zusätzlich zur Strahlentherapie verspricht Vorteile

Immer häufiger wird bei Patienten mit oropharyngealen Karzinomen (OPC) eine Infektion mit humanem Papillomavirus (HPV) nachgewiesen. Retrospektiv wurde nun nach Unterschieden bei Überlebensparametern von HPV-positiven und -negativen Patienten gesucht.

Bei 45–90 % der Patienten mit neu diagnostiziertem oropharyngealem Karzinom (OPC) lässt sich eine Infektion mit humanem Papillomavirus (HPV) bzw. eine p16-Expression nachweisen. Die HPV-positiven Patienten sind meist jünger als die „klassischen“ Fälle mit Tabak- und/oder Alkohol-assoziiertem OPC und haben weniger Komorbiditäten. Entsprechend gut ist ihr Überleben unter Chemoradiotherapie – allerdings mit dem Risiko später Toxizitäten. Der gegen EGFR („epidermal growth factor receptor“) gerichtete Antikörper Cetuximab ist eine weitere Therapieoption bei dieser Entität, meist in Kombination

mit Strahlen- und/oder Chemotherapie gegeben. Inwieweit HPV-positive Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem OPC im Vergleich zu HPV-negativen Patienten von der Gabe von Cetuximab zusätzlich zur Strahlentherapie (RT) profitieren, wurde in einer retrospektiven Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie IMCL-9815 mit 182 OPC-Patienten mit bekanntem p16-Status untersucht.

41 % der Patienten waren p16-positiv. Unter RT wie auch unter RT plus Cetuximab zeigten diese Patienten ein im Vergleich zu den HPV-negativen Patienten signifikant längeres Gesamtüberle-

ben (OS) (Hazard Ratio [HR] 0,40; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,21–0,74 bzw. HR 0,16; 95 %-KI 0,07–0,36). Cetuximab verbesserte lokoregionäre Kontrolle, OS und progressionsfreies Überleben bei p16-positiven wie auch p16-negativen Patienten. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit p16-positivem/HPV-positivem (n = 49) und mit p16-positivem/HPV-negativem OPC (n = 14).

Fazit: Eine Subgruppenanalyse ergab eine vergleichbare Verbesserung des Therapieerfolgs durch die Behandlung mit RT plus Cetuximab bei Patienten mit p16-/HPV-positivem OPC und bei Patienten ohne nachweisbare Virusinfektion.

Barbara Kreutzkamp

Rosenthal DI et al. 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.* 2016;34(12):1300-8.

Optimierung der Nachsorge bei HPV-positiven Oropharynxtumoren

Oropharyngeale Plattenepithelkarzinome (OPSCC) mit HPV-Nachweis zeigen einen günstigeren Verlauf als HPV-negative Tumoren. Eine retrospektive Untersuchung mit Blick auf Rezidive oder Spättoxizität nach der Therapie legt nahe, dass eine Deeskalation im Nachsorgemanagement möglich ist.

In die retrospektive Analyse gingen 232 Patienten ein, die zwischen 2005 und 2013 wegen eines HPV („human papilloma virus“)-positiven (HPV⁺) OPSCC eine Radio(chemo-)therapie erhalten hatten. Die Patienten wurden im 1. Jahr nach Therapieende alle 3 Monate nachuntersucht, im 2. Jahr alle 4 und in den Jahren 3–5 alle 6 Monate. Prüfparameter waren die Manifestation von Spättoxizität ($\geq$ Grad 3), das Auftreten lokoregionärer Rezidive oder distaler Metastasen sowie das Gesamtüberleben (OS). Es wurde eine Stratifizierung in 2 Risikogruppen (niedrig oder intermediär) entsprechend der RTOG-0129-Studie (RTOG; Radiation Therapy Oncology Group) vorgenommen. Die Niedrigrisiko-Gruppe (n = 162; 70 %) war definiert als Patienten mit nicht me-

tastasiertem, HPV⁺ OPSCC mit einer Raucheranamnese von $\leq$ 10 Packungsjahren bzw. $>$ 10 Packungsjahren und einem N-Stadium von N0–2a, die Gruppe mit intermediärem Risiko (n = 70; 30 %) als Patienten mit nicht metastasiertem, HPV⁺ OPSCC mit einer Raucheranamnese von $>$ 10 Packungsjahren und dem N-Stadium N2b–N3.

Die große Mehrheit der Patienten (196; 85 %) erhielt parallel zur Radio- eine Chemotherapie (überwiegend platinbasiert, 15 % mit Cetuximab). Nach 3 Jahren betrug die lokoregionäre Kontrollrate 94 %, die Fernmetastasen-freie Rate 91 %. Die Rate für das 3-Jahres-OS belief sich auf 91 %. Eine Spättoxizität zeigte sich bei 21 Patienten (9 %). Insgesamt traten 64 % der Toxizitätsereignis-

se und Rezidive innerhalb der ersten 6 Monate des Follow-up auf. Bei jedem der späteren Nachsorgetermine betrug die Inzidenz solcher Ereignisse weniger als 2 %. Nur 4 Patienten erlebten ein erstes Ereignis später als 2 Jahre nach Ende der Therapie. In der multivariaten Analyse war ein Stadium N3 (intermediäres Risiko) mit einem höheren Risiko für Fernmetastasen verbunden.

Fazit: Das HPV⁺ OPSCC hat nach Therapie ein niedriges Risiko für Rezidive/Metastasen oder Spättoxizität. Etwa 2 von 3 Ereignissen treten in den ersten 6 Monaten des Follow-up auf. Es könnte somit vernünftig sein, die Nachsorgefrequenz zu reduzieren – z. B. alle 3 Monate im ersten Halbjahr, alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren und danach jährlich.

Brigitte Schalhorn

Frakes JM et al. Determining optimal follow-up in the management of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2016;122(4):634-41.