



Hypoxiebasierte Deeskalation der Radiochemotherapie bei Patienten mit Humanem-Papillomavirus-assoziiertem Oropharynxkarzinom

Alexander Rühle^{1,2,3} · Nils H. Nicolay^{1,3}

Angenommen: 5. Februar 2024 / Online publiziert: 23. Februar 2024
© The Author(s) 2024

Hintergrund und Ziel der Arbeit Die Radiochemotherapie von Humanen-Papillomavirus(HPV)-assoziierten Oropharynxkarzinomen geht mit sehr guten Heilungsraten, jedoch auch signifikanten akuten und chronischen Toxizitäten einher. Zurzeit werden zahlreiche Deeskalationsstrategien in Studien erprobt. Intratumorale Hypoxie beeinträchtigt die Strahlenwirkung im Kopf-Hals-Bereich erheblich, und das Fehlen von intratumoraler Hypoxie ist bei Kopf-Hals-Tumoren prognostisch günstig. In der hier diskutierten Studie des *Memorial Sloan Kettering Cancer Centers* wurde untersucht, ob Patienten mit fehlender initialer Tumorphoxie oder unter Radiochemotherapie sich rasch auflösender Hypoxie mit einer deutlich reduzierten Radiotherapiedosis von 30Gy behandelt werden können. Zur Detektion von Tumorphoxie wurde eine PET mit [18F]-Fluormisonidazol (FMISO-PET) eingesetzt.

Patienten und Methoden Insgesamt 158 Patienten mit einem HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom des Oropharynx T0–2 N1–2c (7. TNM-Klassifikation) oder mit einem zervikalen *cancer of unknown primary* (CUP) wurden in diese prospektive Phase-II-Studie (30-ROC-Studie) eingeschlossen. Zunächst wurde der Primärtumor reseziert, die zervikalen Lymphknotenmetastasen blieben *in situ*. Et-

wa 3 Wochen nach der Primärtumorresektion erhielten die Patienten vor Radiotherapie eine FDG-PET (zur Detektion aller Tumormanifestationen) und eine FMISO-PET (zur Detektion bzw. zum Ausschluss von Tumorphoxie). Die anschließende definitive Radiochemotherapie erfolgte mit mindestens zwei Kursen Cisplatin 100 mg/m² (alternativ bei Kontraindikationen Carboplatin/5-Fluorouracil) in Woche 1 und 4. Patienten, deren Tumoren bei der FMISO-PET-Untersuchung keine Tumorphoxie gezeigt hatten, erhielten nur eine Strahlendosis von 30Gy (der zweite Kurs Cisplatin erfolgte dann in der Woche nach Ende der Radiotherapie). Bei Patienten mit Tumorphoxie erfolgte eine erneute FMISO-PET/CT ein bis zwei Wochen nach Start der Radiotherapie. Wenn bei der zweiten FMISO-PET keine Hypoxie mehr nachweisbar war, wurde die Radiotherapie ebenfalls bei 30Gy beendet. Alle Patienten mit persistierender Tumorphoxie erhielten einen Boost von 40Gy bis zu einer Gesamtdosis von 70Gy auf die makroskopischen Lymphknotenmetastasen und einen dritten Kurs Cisplatin. Das primäre Studienziel war eine 2-Jahres-Lokalkontrollrate von 95% mit einer 7%igen Nichtunterlegenheitsgrenze.

Ergebnisse Insgesamt 158 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 152 Patienten analysiert werden konnten. 42 Patienten hatten bei der Basisuntersuchung keine Hypoxie; bei weiteren 86 Patienten war bei der zweiten FMISO-PET keine Hypoxie mehr nachweisbar, sodass 128 Patienten (84% des gesamten Kollektivs) mit der deeskalierten Dosis von 30Gy bestrahlt wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38,3 Monaten betrug die 2-Jahres-Lokalkontrollrate 94,7% (95%-Konfidenzintervall 89,8–97,7%), womit das primäre Studienziel erreicht wurde. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betragen 94% respektive 100% in der deeskalierten Bestrahlungsgruppe. Akute Grad-3/4-Toxizitäten traten signifikant seltener in der 30Gy-Gruppe auf (32,0% versus 58,3%, $p=0,02$); zudem gab es im 30Gy-Arm keine chronischen radiogenen Grad-3/4-Toxizitäten. Auch *patient-reported outcomes* (PROs) wie die subjektivi-

Originalpublikation Lee NY, Sherman EJ, Schöder H et al (2024) Hypoxia-Directed Treatment of Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 19;JCO2301308. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01308>. Epub ahead of print. PMID: 38241600.

✉ Alexander Rühle
alexander.ruehle@medizin.uni-leipzig.de

- 1 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig, Deutschland
- 2 Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland
- 3 Mitteldeutsches Krebszentrum (CCCG), Partnerstandort Leipzig, Leipzig, Deutschland

ve Schluckfunktion, quantifiziert mittels *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI), oder die finanzielle Toxizität zeigten sehr gute Ergebnisse in der evaluierten Studienkohorte.

Schlussfolgerung der Autoren Eine auf Hypoxieansprechen basierende deutliche Dosisdeeskalation der Radiochemotherapie bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen führt zu einer erheblichen Reduktion der Normalgewebstoxizitäten, jedoch zu weiterhin sehr hohen Lokalkontrollraten. Eine randomisierte Phase-III-Studie mit der Standardradiochemotherapie zum Vergleich befindet sich in Planung, um diese biomarkerbasierte Deeskalation möglicherweise in die klinische Routine zu integrieren.

Kommentar

Die 30-ROC-Studie sticht gegenüber anderen Deeskalationsstudien für HPV-positive Oropharynxkarzinome aufgrund der Adaptation der Therapie auf der Basis longitudinaler biologischer Bildgebung und durch die radikale Dosisreduktion für nichthyposische Tumoren hervor [1]. Eine generelle Dosisescalation der Radiochemotherapie von 70 auf 60 Gy bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen ohne geeignete biologische Selektion scheint hingegen mit verschlechterten onkologischen Ergebnissen einherzugehen, wie es die Pressemitteilung zum vorzeitigen Rekrutierungsende des auf 60 Gy deeskalierten Radiochemotherapiearms der NRG-HN005-Studie suggeriert [2]. Aus diesem Grund erscheint auch bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen eine weitere biologische Stratifikation sinnvoll, um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Deeskalation sicher durchführbar ist.

Die prognostische Bedeutung von initialer Hypoxie, aber vor allem von über die ersten beiden Behandlungswochen hinaus persistierender Hypoxie wurde bereits in einigen Studien festgestellt, bei denen die Hypoxie mittels FMISO-PET/CT quantifiziert wurde [3–5], sodass der hier verfolgte Ansatz gut begründet ist. Auch die Studiengruppe der aktuellen Arbeit hat bereits die Ergebnisse entsprechender Vorläuferstudien veröffentlicht [6, 7].

Während das klinische Risikoprofil dieser Kohorte relativ vorteilhaft war (etwa 83% der Patienten gehörten zur Niedrigrisikogruppe gemäß RTOG, und nur 23% hatten eine Nikotinanamnese von mehr als 10 Packungsjahren), ist es bemerkenswert, dass diese sehr guten onkologischen Ergebnisse erzielt wurden, obwohl bei 32% der Patienten positive und bei weiteren 51% knappe (<2 mm) Resektionsränder des Primärtumors vorlagen. Obwohl die ehemalige Primärtumorregion unabhängig vom Hypoxiestatus und vom Resektionsstatus nur mit 30 Gy bestrahlt wurde, kam es hier zu keinem einzigen Lokalrezidiv. Die Tatsache,

dass auch diejenigen Patienten mit persistierender Hypoxie in den Lymphknotenmetastasen (und somit vermutlich aggressiverer Tumorbiologie) keine Lokalrezidive in der ehemaligen Primärtumorregion aufwiesen, suggeriert, dass für einen substanziellen Anteil der Patienten mit HPV-positiven T1–2-Oropharynxkarzinomen und knappen/positiven Resektionsrändern eine additive Radiochemotherapie mit 60–66 Gy eine Überbehandlung darstellt. Die Ergebnisse der hier diskutierten 30-ROC-Studie sind in Übereinstimmung mit denen der AVOID-Phase-II-Studie, bei der ebenfalls die ehemalige Primärtumorregion nicht in das adjuvante Zielvolumen eingefasst wurde (allerdings infolge der zervikalen Lymphabflusswegbestrahlung dennoch einer Dosis von 36,9 Gy im Mittel ausgesetzt war). Trotz dieser deutlich reduzierten Dosis kam es auch in der AVOID-Studie nur bei einem der 60 Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,4 Jahren zu einem Lokalrezidiv [8].

In Analogie zur Primärtumorregion wurden in der 30-ROC-Studie auch die elektiven Lymphabflussgebiete abweichend von der derzeitigen NCCN-Empfehlung von 54 bis 63 Gy (bei einer SIB-Technik mit 1,6–1,8 Gy Einzeldosis) nur mit 30 Gy bestrahlt. Ergebnisse dieser Deeskalation wurden bereits von der gleichen Autorengruppe in einer retrospektiven Analyse von 276 Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen berichtet, wobei nur bei einem Patienten ein im elektiven Lymphabflussweg lokalisiertes Lymphknotenrezidiv auftrat [9]. Auch die Daten anderer prospektiver Studien deuten zunehmend in die Richtung, dass vor allem bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen die derzeitig verwendete elektive Dosis einer Übertherapie entspricht [10, 11], allerdings fehlt die eindeutige Evidenz aus einer Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie. Im 30 Gy-Arm der hier diskutierten 30-ROC-Studie konnten sämtliche nodalen Rezidive (insgesamt 12 [8 mit lokoregionärem Rezidiv, 4 mit persistierenden Lymphknotenmetastasen] der 128 Patienten) mittels Salvage-Chirurgie noch kuriert werden. In diesem Kontext muss die Relevanz eines FDG-PET/CT-Scans etwa 3–4 Monate nach Radiochemotherapie betont werden, um Patienten mit persistierenden Lymphknotenmetastasen zu identifizieren und einer *neck dissection* zuzuführen.

Dass die Rate an höhergradigen chronischen Toxizitäten mit 4,5% auch bei mit 70 Gy bestrahlten Patienten relativ gering war und die PROs sowohl für den 30 Gy- als auch für den 70 Gy-Arm sehr gute Werte zeigten, ist vermutlich den bei allen Patienten angewandten Deeskalationstechniken zuzuschreiben, wie der auf 30 Gy reduzierten Dosis auf die ehemalige Primärtumorregion und die elektiven Lymphabflusswege, der Inklusion lediglich der oropharyngealen Mukosa bei einem HPV-assoziierten zervikalen CUP sowie dem Verzicht auf eine kontralaterale Lymphabflusswegbestrahlung bei einem lateralisierten Tonsillenkarzinom und nur einer Lymphknotenmetastase.

Einige Limitationen der Studie sollten nicht unerwähnt bleiben: Die Nachbeobachtungszeit ist mit im Median 38,3 Monaten (im Minimum 22,1 Monate) nicht ausreichend, um möglicherweise eine erhöhte Rate an lokoregionären Spätrezidiven auszuschließen. Chirurgische Toxizitäten der Primärtumorresektion wurden nicht gesondert aufgeführt, und generell bleibt die Frage, ob ähnlich gute onkologische Ergebnisse nicht auch ohne die vorherige Resektion des Primärtumors erzielt worden wären. Eine Folgestudie, bei der auf die Resektion des Primärtumors verzichtet und der hier verfolgte FMISO-PET-basierte Deeskalationsansatz verfolgt wird, läuft aktuell ebenfalls am *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* und hat die Rekrutierung beendet. Am problematischsten hinsichtlich der Translation zu einer multizentrischen Phase-III-Studie ist sicherlich die notwendige Standardisierung der FMISO-PET/CT-Bildgebung und ihrer Beurteilung. Die Autoren haben im Appendix umfangreich dargelegt, welche qualitativen und quantitativen FMISO-Eigenschaften (u. a. FMISO-Tumor-Muskel-Ratio > 1,3) bei der Hypoxiebeurteilung herangezogen wurden, und unter Anwendung dieser Kriterien konnte eine exzellente nuklearmedizinische Interbeobachterübereinstimmung festgestellt werden. Ebenso sind für die Implementierung des vorliegenden Studienkonzepts in eine Phase-III-Studie und später in die klinische Versorgungsrealität signifikante logistische Herausforderungen erwartbar, die durch die notwendigen Ressourcen zur Durchführung mehrerer FMISO-PET-Scans pro Zeitpunkt begründet sind: In der Studie erfolgten eine dynamische Datenaufnahme für 30 min nach Injektion, eine statische FMISO-PET 90 min nach Injektion und eine weitere statische FMISO-PET 150 min nach Injektion. Mögliche Wege, auf eine FMISO-PET/CT zu verzichten und stattdessen Hypoxiesurrogatmarker zu verwenden [12, 13], wurden im translationalen Teil der Studie untersucht, allerdings konnten weder Bildgebungsparameter der multiparametrischen MRT wie ADC-Karten noch zirkulierende Tumorzell-DNA diejenigen Patienten identifizieren, welche eine frühzeitige Auflösung der Tumorphoxie aufwiesen.

Zusammengefasst zeigt diese Studie das große Potenzial für eine deutliche Deeskalation der Radiotherapiedosis (ca. 60%ige [!] Dosisreduktion in dieser Studie) für HPV-positive Oropharynxkarzinome, wenn zuvor eine biologische Selektion, wie hier mittels Hypoxie-PET-Bildgebung, stattfindet. Daneben deuten immer mehr Daten darauf hin, dass bei einer adäquaten prätherapeutischen Bildgebung zur präzisen Identifikation der Lymphknotenmetastasen die notwendige Radiotherapiedosis auf den elektiven Lymphabfluss bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen deutlich reduziert werden kann.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Rühle und N.H. Nicolay 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. Rühle A, Grosu A-L, Nicolay NH (2021) De-Escalation Strategies of (Chemo)Radiation for Head-and-Neck Squamous Cell Cancers—HPV and Beyond. *Cancers* 13(9):2204
2. PROTOCOL NRG-HN005 TEMPORARY CLOSURE [press release]. 2023. URL: <https://myemail.constantcontact.com/PROTOCOL-NRG-HN005—TEMPORARY-CLOSURE.html?oid=1139396743412&aid=YHEDCt657NI>. Access date: January 25, 2024.
3. Zips D, Böke S, Kroeber T, Meinzer A, Brüchner K, Thames HD et al (2011) Prognostic value of radiobiological hypoxia during fractionated irradiation for local tumor control. *Strahlenther Onkol* 187(5):306–310
4. Löck S, Perrin R, Seidlitz A, Bandurska-Luque A, Zschaek S, Zophel K et al (2017) Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radiochemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging. *Radiother Oncol* 124(3):533–540
5. Nicolay NH, Rühle A, Wiedenmann N, Niedermann G, Mix M, Weber WA et al (2020) Lymphocyte infiltration determines the hypoxia-dependent response to definitive chemoradiation in head-and-neck cancer—results from a prospective imaging trial. *J Nucl Med*
6. Riaz N, Sherman E, Pei X, Schöder H, Grkovski M, Paudyal R et al (2021) Precision radiotherapy: reduction in radiation for oropharyngeal cancer in the 30 ROC trial. *J Natl Cancer Inst*
7. Lee N, Schoder H, Beattie B, Lanning R, Riaz N, McBride S et al (2016) Strategy of Using Intratreatment Hypoxia Imaging to Selectively and Safely Guide Radiation Dose De-escalation Concurrent With Chemotherapy for Locoregionally Advanced Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96(1):9–17
8. Swisher-McClure S, Lukens JN, Aggarwal C, Ahn P, Basu D, Bauml JM, et al. A Phase 2 Trial of Alternative Volumes of Oropharyngeal Irradiation for De-intensification (2020) (AVOID): Omission of the Resected Primary Tumor Bed After Transoral Robotic Surgery for Human Papilloma Virus-Related Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106(4):725–732
9. Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Kang JJ, Spielsinger DJ, Waldenberg T et al (2022) Evaluation of Substantial Reduction in Elective Radiotherapy Dose and Field in Patients With Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiotherapy. *JAMA Oncol* 8(3):364–372

10. Sher DJ, Pham NL, Shah JL, Sen N, Williams KA, Subramaniam RM et al (2021) Prospective Phase 2 Study of Radiation Therapy Dose and Volume De-escalation for Elective Neck Treatment of Oropharyngeal and Laryngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(4):932–940
11. Deschuymmer S, Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Dok R, Laenen A et al (2020) Randomized clinical trial on reduction of radiotherapy dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; update of the long-term tumor outcome. *Radiother Oncol* 143:24–29
12. Rühle A, Wiedenmann N, Fennell JT, Mix M, Ruf J, Stoian R et al (2021) Interleukin-6 as surrogate marker for imaging-based hypoxia dynamics in patients with head-and-neck cancers undergoing definitive chemoradiation-results from a prospective pilot trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
13. Wiedenmann N, Grosu AL, Büchert M, Rischke HC, Ruf J, Bielak L et al (2020) The utility of multiparametric MRI to characterize hypoxic tumor subvolumes in comparison to FMISO PET/CT. Consequences for diagnosis and chemoradiation treatment planning in head and neck cancer. *Radiother Oncol*

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.