

TumorDiagnostik & Therapie

Therapiewahl bei LA-SCCHN – Eine Frage des Überlebens und der Überlebensqualität

Round Table Gespräch der Merck Serono GmbH, Berlin, 14. Dezember 2016

Mit einer Cisplatin-basierter Radiochemotherapie (RCT) verfehlen viele Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (LA-SCCHN) die kumulative Mindestdosis von 200 mg/m² Cisplatin. Diese Patienten haben von Cisplatin einen geringeren Überlebensvorteil, möglicherweise ausschließlich Akut- und Langzeittoxizität, die ihre Lebensqualität beeinträchtigt. Über das therapeutische Vorgehen sollte daher, so das Resümee eines Experten-Roundtable, stets auf Basis der individuellen Patientendaten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz entschieden werden.

Patienten mit LA-SCCHN sind ein heterogenes Kollektiv, das Patienten mit langjährigem Alkohol- bzw. Nikotinabusus und ausgeprägter Komorbidität ebenso umfasst wie solche mit HPV (Humane Papillomviren)-assoziierter Pathogenese.

Eine schwierige Therapie

Die Therapie des LA-SCCHN ist nach Einschätzung von Prof. Ulrich Keilholz, Berlin, aufgrund von Alter, Begleiterkrankungen und der Komplexität der RCT-Protokolle oft eine Herausforderung.

Als Standardbehandlung empfehlen die NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Leitlinien die RCT mit 3 Zyklen hochdosiertem Cisplatin (100 mg/m² q3w) [1]. In randomisierten Studien tolerierten jedoch bis zur Hälfte der Patienten lediglich 1–2 Zyklen, berichtete Prof. Rainer Fietkau, Erlangen. In Deutschland werden daher verschiedene Regime simultan zur Strahlentherapie (RT) eingesetzt, am häufigsten 40 mg/m² (q1w) oder 20 mg/m² (Tag 1–5, q4w) Cisplatin. Es gibt jedoch keinen Beweis, so Fietkau, dass diese Regime mit 100 mg/m² Cisplatin (q3w) vergleichbar sind.

Für Cisplatin (nicht) geeignete Patienten

Für ca. ein Viertel aller LA-SCCHN-Patienten ist eine Cisplatin-basierte RCT aufgrund hohen Alters (> 70 Jahre), für mind. 30% der < 70-jährigen aufgrund von Komorbidität nicht geeignet. Bei Myelosuppression, Cisplatin-bedingter Neuropathie, Dehydrierung, Beeinträchtigung des Gehörs oder vorbestehender Niereninsuffizienz Grad 3 ist Cisplatin kontraindiziert [2]. Nach Einschätzung des Neurologen Prof. Thomas Müller, Berlin, ist eine alkoholische Neuropathie angesichts der Verfügbarkeit von Alternativen eine relative Kontraindikation. „Es gibt keine andere Tumorerkrankung“, resümierte Keilholz, „bei der die Hälfte der Patienten nicht nach etablierten Standards behandelt werden kann“.

Alternativen zu Cisplatin

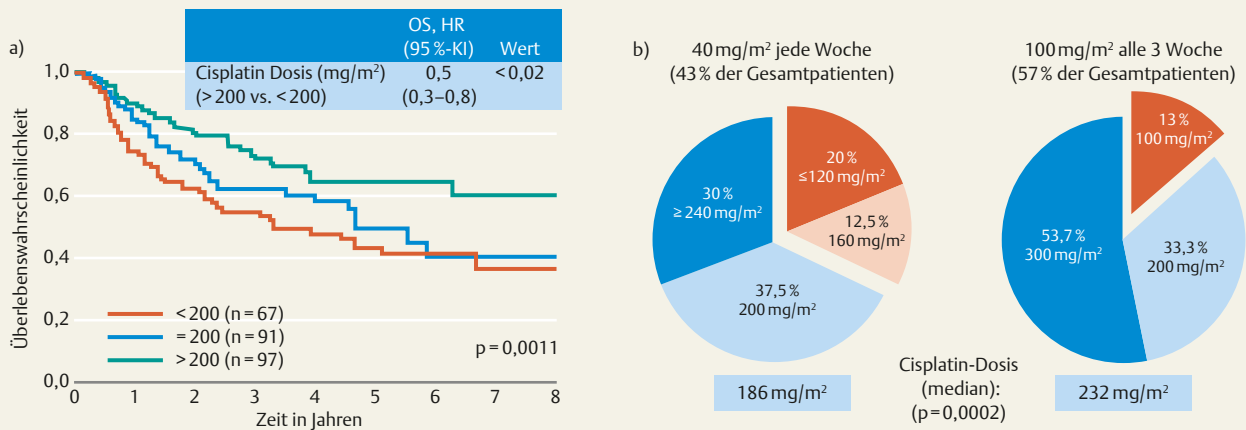
Die NCCN-Leitlinien empfehlen als Alternativen zu 100 mg/m² Cisplatin q3w, mit demselben Evidenzniveau, den monoklonalen Anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Antikörper Cetuximab oder die Kombination von Carboplatin mit 5-Fluor-



uracil [1]. Carboplatin ist weniger nieren-toxisch als Cisplatin, allerdings nach Einschätzung Fietkaus wohl auch weniger wirksam. Selten setzt Fietkau Mitomycin C (plus 5-Fluorouracil) ein. Sofern man mit den Nebenwirkungen von Mitomycin C vertraut ist, sind diese handhabbar.

Cetuximab ist laut Keilholz die beste Alternative, wenn eine Cisplatin-Therapie wahrscheinlich nicht in der nötigen Kohärenz durchführbar ist. Cetuximab wurde in einer Phase-III-Studie in Kombination mit Strahlentherapie mit einer alleinigen Strahlentherapie verglichen; Cetuximab verlängerte das Gesamtüberleben nach 5 Jahren signifikant auf 49,0 vs. 29,3 Monate (HR = 0,73, p = 0,018) [3]. Der Vorteil entsprach numerisch etwa dem durch Cisplatin in randomisierten Studien.

Die von Cetuximab induzierten Hautreaktionen müssen engmaschig überprüft werden und können durch eine gute Prophylaxe und leitliniengerechte Behandlung gut abgefangen werden [4], sodass



► **Abb. 1** a) Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens (%) von Patienten mit HPV-negativen LA-SCCHN in Abhängigkeit von der applizierten kumulativen Cisplatin-Gesamtdosis. Gepoolte Analyse von 2000–2012 in 3 Zentren behandelten Patienten; mod. nach [5].
 b) Tatsächlich erreichte kumulative Cisplatin-Gesamtdosis bei Patienten mit LA-SCCHN, die eine Radiochemotherapie mit 100 mg/m² (q 3 Wochen) erhalten hatten, bzw. einem älteren, mit 40 mg/m² (q 1 Woche) behandelten Kollektiv (retrospektive Analyse); mod. nach [6].

die Hautreaktionen im Vergleich zur alleinigen RT laut Fietkau nicht wesentlich steigen.

Lassen sich 200 mg/m² Cisplatin applizieren?

Wie Fietkau und Keilholz betonten, müssen Patienten, die mit Cisplatin behandelt werden, eine kumulative Gesamtdosis von mind. 200 mg/m² erhalten. Niedrigere Cisplatin-Gesamtdosen bewirken deutlich schlechtere Ergebnisse (► **Abb. 1a**) [5], möglicherweise nur Nebenwirkungen. Vor allem nephro- und neurotoxische Effekte des Cisplatin limitieren die Aussicht, diese Zieldosis zu erreichen. „Prinzipiell ist jeder Patient mit eingeschränkter Nierenfunktion ein Risikopatient“, erklärte der Nephrologe Prof. Frank Strutz, Wiesbaden. Insbesondere bei Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) besteht ein hohes Risiko, die ausreichende Cisplatin-Gesamtdosis nicht zu erreichen. Da Komorbiditäten wie Diabetes mellitus das Risiko zusätzlich verstärken, „muss man sich die Patienten genau ansehen“, sagte Strutz. Auch für Patienten mit suffizienter Nierenfunktion hat Cisplatin potenziell gravierende Folgen: Ein Drittel der Patienten mit Kreatinin-Clearance > 60 ml/min erleidet unter Cisplatin eine akute Nierenschädigung, die, selbst wenn sie kurzfristig reversibel ist, zu chronischer Niereninsuffizienz und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen kann. Die Zeichen einer Cis-

platin-induzierten peripheren Neuropathie (PNP), wie Taubheitsgefühle in den Beinen, würden laut Müller ebenso wie die Einschränkung des Hörvermögens, häufig unterschätzt. Als PNP-Spätfolgen können, oft in Verbindung mit einem Restless-Legs-Syndrom, stechende Schmerzen auftreten.

Im Zweifel besser eine andere Therapie

Nach Studiendaten erreichen viele Patienten nicht die kumulative Cisplatin-Mindestdosis (► **Abb. 1b**) [6]. Um eine fundierte Entscheidung zu treffen, führt Fietkau vor einer Cisplatin-basierten RCT ein komplexes Untersuchungsprogramm durch, u. a. mit Bestimmung der Kreatinin-Clearance sowie der Herzleistung. Patienten mit Hörstörung werden hinsichtlich einer ototoxischen Vorschädigung überprüft. „Wenn eine RCT mit Cisplatin angestrebt wird, sollte man sicher sein“, forderte Fietkau, „dass man mind. 200 mg/m² Cisplatin applizieren kann“. Andernfalls sei es besser, von vornherein einen anderen Weg zu beschreiten.

WEBCAST



Den Webcast des Round Table finden Sie unter <https://eref.thieme.de/J5TW2>

Literatur

- [1] NCCN guidelines v2; 2014; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site
- [2] Fachinformation Cisplatin Teva®, Stand Mai 2016
- [3] Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11: 21–28
- [4] Bernier J et al. Ann Oncol 2011; 22: 2191–2200
- [5] Spreafico A et al. Eur J Cancer 2016; 67: 174–182
- [6] Espeli V et al. Oral Oncol 2012; 48: 266–271

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
 TumorDiagnostik & Therapie
 38. Jahrgang, Heft 2, März 2017

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie.

Berichterstattung: Dr. Günter Springer, Darmstadt
 Redaktion: Carolin Tetzner, Joachim Ortleb, Stuttgart
 Titelbild: Merck Serono GmbH

Eine Sonderpublikation unterstützt von Merck Serono GmbH, Darmstadt.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart