



Definitive Radiotherapie versus Radiochemotherapie mit wöchentlich Docetaxel bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Cisplatinunverträglichkeit

Claudia Schmalz¹ · Jürgen Dunst¹

Angenommen: 16. Juni 2023 / Online publiziert: 26. Juni 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Hintergrund Bei definitiver oder adjuvanter Radiochemotherapie von fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region ist die simultane Chemotherapie mit Cisplatin Standard auf der Basis großer Metaanalysen [4]. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, welche medikamentöse Therapie bei Cisplatinunverträglichkeit verwendet werden sollte. Es gibt dazu keine zuverlässigen Daten. Als mögliche Alternativen werden Carboplatin, 5-FU, Cetuximab oder Docetaxel empfohlen oder auch eine hyperfraktionierte RT [1, 5]. Allerdings muss man berücksichtigen, dass die Daten zu diesen Substanzen aus Studien mit überwiegend Cisplatin-fitten Patienten stammen. Beispielsweise wurde in der ARO-95-06-Studie die Wirksamkeit der Kombination von 5-FU/MMC nachgewiesen [2]; bei Nierenfunktionseinschränkungen muss man aber mögliche Dosisreduktionen von 5-FU berücksichtigen. Die jetzt publizierte indische Studie schafft Klarheit und könnte einen neuen Standard definieren [3].

Patientengut und Methodik Es handelte sich um eine randomisierte Phase-II/III-Studie, die am Tata Memorial Hospital in Mumbai durchgeführt wurde. Rekrutiert wurden erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNO-Tumoren und ECOG 0–2, bei denen einerseits die Indikation zu einer Radiochemotherapie mit Cisplatin bestand, die aber andererseits Kontraindikationen gegen Cisplatin aufwies. Als Cisplatin Kontraindikationen wurden

angesehen: Hörverlust oder Tinnitus oder neurologische Symptome Grad 2+ nach NCI-CTCAE, Kreatininclearance <50 ml/min, unkontrollierter Hypertonus, Cisplatinüberempfindlichkeit, Malnutrition mit >10 % Gewichtsverlust innerhalb von 6 Monaten oder BMI <16 sowie Dauermedikation mit nephrotoxischen Substanzen. Diese Patienten erhielten entweder nur eine Radiotherapie oder eine simultane Radiochemotherapie mit Docetaxel (15 mg/m² einmal wöchentlich). Die Strahlentherapie erfolgte mit werktäglich 2,0 bis zu 60 Gy adjuvant und 70 Gy bei definitiver RT. Geplant war eine Zwischenanalyse nach 356 Patienten bzw. 231 Ereignissen für den primären Endpunkt DFS mit einer erwarteten Hazard Ratio von 0,756. Danach sollte die Studie fortgeführt werden, aber wegen des bereits zu diesem Zeitpunkt nachweisbaren Effekts für das OS wurde die Studie aus ethischen Gründen bereits zu diesem Zeitpunkt beendet.

Ergebnisse Zwischen Juli 2017 und Mai 2021 wurden 356 Patienten rekrutiert. Die Therapieadhärenz war gut; 86 % der Patienten im Docetaxelarm erhielten wenigstens 5 wöchentliche Applikationen. Das 2-Jahres-DFS betrug 30,3 % im RT-Arm versus 42,0 % im Docetaxel-RT-Arm (Hazard Ratio 0,67, also besser als geplant; $p=0,002$). Das bessere DFS resultierte, wie erwartet, aus einer deutlich verbesserten lokoregionalen Tumorkontrolle (HR 0,661; $p=0,002$). Das entsprechende mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 15,3 Monate versus 25,5 Monate ($p=0,035$) bzw. das 2-Jahres-OS 41,7 % versus 50,8 % ($p=0,035$). Bei Radiochemotherapie mit Docetaxel wurden erwartungsgemäß mehr akute Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere eine höhere Inzidenz von Mukositis Grad 3+ (22,2 % vs. 49,7 %), Odynophagie (33,5 % vs. 52,5 %) und Dysphagie (33 % vs. 49,7 %; jeweils $p=0,002$).

Originalpublikation Patil VM, Noronha V, Menon M et al (2023) Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *J Clin Oncol* 41:2350–2361.

✉ Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Schlussfolgerungen der Autoren Die zusätzliche wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Bestrahlung verbes-

serte das DFS und OS bei Patienten, die für eine Cisplatintherapie nicht infrage kamen.

Kommentar

Das ist eine für die tägliche Praxis wichtige und hilfreiche Arbeit. Bisher gibt es nämlich keine belastbaren Daten zur Frage, wie man Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, bei denen einerseits eine Indikation für eine Radiochemotherapie mit Cisplatin und andererseits eine Kontraindikation gegen Cisplatin bestehen, am besten behandelt. Dies betrifft nicht nur die Frage, welche alternativen Medikamente als Cisplatinersatz infrage kommen, sondern auch die Bedeutung der zusätzlichen medikamentösen Therapie im Hinblick auf DFS und OS. Auf beide Fragen liefert diese indische Studie eine gute Antwort. Erstens ist das hier gewählte Regime mit Docetaxel effektiv, und zweitens entspricht die absolute Verbesserung des OS (hier immerhin 9%-Punkte) nahezu der Wirksamkeit von Cisplatin bei günstigeren (Cisplatin-fitten) Patienten.

Einige wenige Limitationen und Kritikpunkte sollten berücksichtigt werden. Erstens wurden nur etwa 20% der Patienten mit IMRT behandelt, wenige mit 3-D-CRT und die mit Abstand größte Gruppe mit „konventioneller Technik“ (also 2-D-Technik mit Gegenfeldern). Zweitens sind die jetzigen, auf einer geplanten Zwischenanalyse beruhenden Daten als präliminär anzusehen, insbesondere im Hinblick auf Spättoxizität (über die in der Publikation nicht berichtet wurde). Drittens wurden Patienten mit definitiver und adjuvanter RT hier zusammengefasst, und die Subgruppenanalyse zeigt einen besseren Effekt für die definitiv behandelte Gruppe (HR für DFS 0,58, signifikant) als für die adjuvant behandelte Gruppe (HR 0,82, n. s.). Trotz dieser Einschränkungen sind die Daten aus unserer Sicht so gut und so plausibel, dass sie als ein neuer Standard für diese klinisch immer häufiger vorkommende Konstellation angesehen werden können.

Nebenbei: Schon wieder eine „practice-changing“ Studie aus dem Tata Memorial Hospital, dem größten indischen Krebszentrum. Dass man dort offensichtlich solche Studien monozentrisch erfolgreich durchführen kann, ist beachtlich (und macht neidisch). Es unterstreicht aber auch den hohen Stellenwert, den die Radioonkologie an den indischen Krebszentren hat.

Fazit

Eine simultane Chemotherapie mit wöchentlicher Gabe von 15 mg/m² Docetaxel verbessert lokoregionale Tumorkontrolle, DFS und Gesamtüberleben bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht infrage kommen.

Claudia Schmalz, Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C. Schmalz und J. Dunst 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. Ahn M-J, D’Cruz A, Vermorken JB et al (2016) Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: a literature review. *Oral Oncol* 53:10–16
2. Budach V, Stuschke M, Budach W et al (2005) Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23:1125–1135
3. Patil VM, Noronha V, Menon M et al (2023) Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for Cisplatin-based Chemoradiation. *J Clin Oncol* 41:2350–2361
4. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17, 346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
5. Szturz P, Cristina V, Herrera Gómez RG et al (2019) Cisplatin eligibility issues and alternative regimens in locoregionally advanced head and neck cancer: Recommendations for clinical practice. *Front Oncol* 9:464



Vergleich der radikalen Zystektomie mit der trimodalen Therapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

M. Fleischmann¹ · C. Rödel^{1,2,3}

Angenommen: 28. Juli 2023 / Online publiziert: 2. August 2023
© The Author(s) 2023

Hintergrund und Fragestellung Die trimodale Therapie (TMT), bestehend aus initialer transurethraler Tumorsektion gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie, ist bei Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eine primär organerhaltende Alternative zur radikalen Zystektomie. Für einen direkten Vergleich beider Therapieformen sollen die jeweiligen Tumorkontroll- und Überlebensraten mittels „propensity score matching“ (PSM) verglichen werden.

Patienten und Methoden Diese retrospektive PSM-Analyse umfasste 722 Patientinnen und Patienten mit einem cT2–4N0M0-Urothelkarzinom der Harnblase, die zwischen 2005 und 2017 an drei nordamerikanischen Universitätskliniken (Boston, Los Angeles, Toronto) behandelt wurden (440 mittels radikaler Zystektomie, 282 mittels TMT). Das Patientenkollektiv musste sich prinzipiell für beide Therapieformen eignen und einen solitären Tumor (<7 cm) ohne extensives oder multifokales Carcinoma in situ mit allenfalls unilateraler Hydronephrose sowie eine prätherapeutisch adäquate Blasenfunktion aufweisen. Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden das krankheitsspezifische, krankheitsfreie und Gesamtüberleben untersucht. Unterschiede wurden mithilfe des „propensity score matching“

(PSM) und der inversen Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW) analysiert.

Ergebnisse Die Analyse erfolgte in einer balancierten, 3:1 *gematchten* Kohorte. Das mediane Follow-up betrug 4,4 Jahre nach Zystektomie und 4,9 Jahre nach TMT. Bei austarierten, prätherapeutisch-klinischen Prognosefaktoren (bezüglich Alter, Geschlecht, ECOG-Status, BMI, cTN-Kriterien, Hydronephrose, Carcinoma in situ, Durchführung einer [neo-]adjuvanten Chemotherapie) war das metastasenfreie 5-Jahres-Überleben in den beiden Therapiegruppen identisch (74 %). Das krankheitsspezifische 5-Jahres-Überleben betrug 83 % nach Zystektomie und 85 % nach TMT, das Gesamtüberleben favorisiert mit 72 % gegenüber 77 % sogar die TMT (HR 0,75, $p=0,0078$). Die Analysen waren auch mit der IPTW-Methode robust und unterschieden sich nicht nach Zentren und zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Schlussfolgerung der Autoren Diese multiinstitutionelle Studie liefert die bislang beste Evidenz, dass die onkologischen Ergebnisse nach radikaler Zystektomie und TMT in einem selektionierten, aber hinsichtlich Prognosefaktoren austarierten Patientenkollektiv vergleichbar sind. Daher sollte die TMT allen geeigneten Patientinnen und Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom als Alternative zur Zystektomie angeboten werden und nicht nur solchen, die wegen signifikanter Komorbiditäten nicht für eine radikale Operation infrage kommen.

Originalpublikation Zlotta AR, Ballas LB, Niemierko A et al (2023) Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol* 2023 Jun; 24(6):669–681. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00170-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00170-5)

✉ Prof. Dr. C. Rödel
claus.roedel@kgu.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland
- ² Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Frankfurt, Frankfurt, Deutschland
- ³ Frankfurt Cancer Institute (FCI), Frankfurt, Deutschland

Kommentar

Randomisierte Studien für den Vergleich der radikalen Zystektomie mit der primär organerhaltenden TMT des muskelinvasiven Blasenkarzinoms mit Level-1-Evidenz zu Tumorkontroll- und Überlebensraten, funktionellen Endpunkten, Toxizität und Lebensqualität fehlen. Eine solche Studie (Selective bladder Preservation against Radical Ex-

cision [SPARE]) war in Großbritannien aufgelegt worden, wurde bei schlechter Rekrutierung jedoch vorzeitig abgebrochen [1].

Methodisch sind retrospektiv vergleichende und populationsbezogene Studien durch die Diskordanz zwischen klinischer und pathologischer Stadieneinteilung, unterschiedliche Selektionskriterien und eine ungleiche Verteilung von prognostischen Faktoren limitiert und liefern oft diskrepante Ergebnisse. So ergab z. B. eine Metaanalyse mit insgesamt 12.380 Patienten (8330 nach Zystektomie, 4050 nach TMT) keine signifikanten Unterschiede im krankheitsspezifischen 10-Jahres-Überleben (HR 0,83, $p=0,39$) und Gesamtüberleben (HR 1,02, $p=0,9$), während eine populationsbezogene Studie der National Cancer Data Base der USA mit 12.843 behandelten Patientinnen und Patienten (11.586 nach Zystektomie, 1257 nach TNT) ein schlechteres Langzeitüberleben der primär organerhaltend therapierten Patienten beschrieb [2, 3]. Daher stellen *Propensity-score*-Analysen, wie die hier vorliegende, die gegenwärtig bestmögliche Methodik und Evidenz für einen Vergleich dar.

Die onkologischen Ergebnisse beider Therapiestrategien sind exzellent und belegen die hohe Behandlungsqualität an den 3 Standorten: So betrug die mediane Anzahl an untersuchten pelvinen Lymphknoten bei Zystektomie 39, die R1-Resektions-Rate lag bei nur 1 % und die Lokalrezidivrate bei 3 %. Auch in solch erfahrenen Zentren erreicht die perioperative Mortalität der radikalen Zystektomie allerdings eine Größenordnung von 2,5 %, was zu der verminderten Gesamtüberlebensrate im Vergleich zur TMT (die keine therapieassoziierte Mortalität aufwies) beigetragen haben mag. Nach TMT zeigten 11 % einen muskelinvasiven, 20 % einen nichtmuskelinvasiven Rest- oder Rezidivtumor. Eine Salvage-Zystektomie wurde in 13 % der Fälle durchgeführt. Das krankheitsfreie Überleben nach Salvage-Zystektomie war äquivalent zu dem der nicht zystektomierten Patientinnen und Patienten und unterstreicht deren kuratives Potenzial.

Zu beachten ist, dass es sich hier um ein selektioniertes Patientenkollektiv handelte mit solitären cT2–4N0M0-Tumoren ohne extensives oder multifokales Carcinoma in situ, allenfalls unilateraler Hydronephrose sowie mit adäquater Blasenfunktion. Interessanterweise wiesen nur 30 % aller an den Kliniken im Beobachtungszeitraum zystektomierten Patientinnen und Patienten die oben genannten Kriterien auf, die sie auch für die TMT qualifiziert hätten. Dies unterstreicht erneut die Wichtigkeit einer adäquaten Selektion der Patientinnen und Patienten für die TMT. Andererseits musste sich das hier untersuchte TMT-Kollektiv prinzipiell auch für eine Zystektomie eignen, um eine Imbalance bezüglich Alter, Komorbiditäten, ECOG etc. zu vermeiden.

Bei vergleichbaren Tumorkontroll- und Überlebensraten wären Angaben zu funktionellen Endpunkten und der Le-

bensqualität des hier untersuchten Patientenkollektivs von großer Bedeutung gewesen, konnten aber offensichtlich wegen der retrospektiven Natur der Analyse nicht valide erhoben werden. Langzeitdaten aus den größten monoinstitutionellen Serien sowie den multizentrischen, prospektiven RTOG-Studien zu TMT berichten über chronische Grad-3- bis Grad-4-Toxizitäten in einer Größenordnung von 5 bis 6 % für urogenitale sowie 2 bis 3 % für gastrointestinale Nebenwirkungen [4]. Daten zur Lebensqualität vor und bis zu 5 Jahre nach TMT, die auf Grundlage des *Functional Assessment of Cancer Therapy-Bladder* (FACT-BL) im Rahmen der prospektiven BC2001-Studie erhoben wurden, zeigen, dass sich die Blasenfunktion zum Ende der TMT zwar signifikant verschlechterte, nach 6 Monaten aber schon wieder die Ausgangswerte erreichte [5].

Neue Entwicklungen zur weiteren Optimierung der TMT betreffen derzeit die Präzisionsradiotherapie durch die bildgeführte, adaptive Strahlentherapie [6] sowie die Integration von Immuntherapeutika. Die INTACT-1806-Studie sowie die KEYNOTE-992-Studie testen gerade die TMT mit oder ohne Atezolizumab bzw. Pembrolizumab in einem Phase-III-Design.

Fazit In diesem nach Prognosekriterien balancierten *Propensity-score*-Vergleich sind die onkologischen Endpunkte der TMT mindestens vergleichbar zur radikalen Zystektomie, wenn nicht besser. Diese Daten begründen erneut die auch in der deutschen S3-Leitlinie hinterlegte Empfehlung, dass die „primär“ organerhaltende, multimodale Therapie Patienten mit lokal begrenztem, muskelinvasivem Urothelkarzinom (cT2–4 cN0/Nx M0) angeboten werden sollte, die sich nicht für eine radikale Zystektomie eignen *oder die eine Alternative zur radikalen Operation anstreben* [7].

Maximilian Fleischmann und Claus Rödel, Frankfurt

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Fleischmann und C. Rödel 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. Huddart RA, Hall E, Lewis R et al (2010) Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed. *BJU Int* 106:753–755. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09537.x>
2. Vashistha V, Wang H, Mazzone A et al (2017) Radical cystectomy compared to combined modality treatment for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:1002–1020. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.056>
3. Seisen T, Sun M, Lipsitz SR et al (2017) Comparative effectiveness of trimodal therapy versus radical cystectomy for localized muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 72:483–487. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.038>
4. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU et al (2009) Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol* 27:4055–4061. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.5776>
5. Huddart RA, Hall E, Lewis R et al (2019) Patient-reported quality of life outcomes in patients treated for muscle-invasive bladder cancer with radiotherapy ± chemotherapy in the BC2001 phase III randomised controlled trial. *Eur Urol* 77:260–268. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.11.001>
6. Kong V, Hansen VN, Hafeez S (2021) Image-guided adaptive radiotherapy for bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 33:350–368. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.03.023>
7. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf. Zugegriffen: 26. Juli 2023