



Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von Radiochemotherapie bei Nasopharynxkarzinomen

Moritz Luttke¹ · Richard Späth¹ · Sebastian Marschner¹ · Franziska Walter¹

Online publiziert: 10. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Ziel der Arbeit Phase-2-Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen. Die vorliegende Analyse untersucht daher den Einsatz dieser Induktionschemotherapie, gefolgt von einer anschließenden konkomitanten Radiochemotherapie, die als alleinige Behandlung den aktuellen Therapiestandard darstellt.

Patienten und Methode In dieser multizentrischen Phase-3-Studie wurden Patienten mit histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 in die Standard- und die Interventionsgruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt 3 Zyklen Induktionschemotherapie mit Gemcitabin (1 g/m² KOF (Körperoberfläche), Tage 1 und 8) und Cisplatin (80 mg/m² KOF Tag 1) q3w, gefolgt von einer Radiochemotherapie (RCT) mit Cisplatin (Cisplatin 100 mg/m² KOF q3w) in IMRT-Technik. Die Patienten in der Standardgruppe wurden einer alleinigen RCT unterzogen. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS), das Gesamtüberleben (OS) wurde als sekundärer Endpunkt erhoben.

Ergebnisse In oben genannte Analyse gingen insgesamt 480 Patienten ein (242 Patienten in der Interventionsgruppe, 238 Patienten in der Standardgruppe). Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 42,7 Monaten zeigte sich das RFS nach 3 Jahren mit 85,3 % in der Gruppe mit Induktionschemotherapie und 76,5 % in der Standardgrup-

pe. Das OS nach 3 Jahren lag bei 94,6 % bzw. 90,3 %. Insgesamt 96,7 % der Patienten erhielten 3 Zyklen der Induktionschemotherapie. Bei 75,7 % von ihnen traten nach der Induktionschemotherapie akute Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 auf, bei 55,7 % in der Standardgruppe. Insbesondere die Raten an schwerer Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit oder Erbrechen waren nach der Induktionschemotherapie erheblich. Das Auftreten von Grad-3-/4-Spättoxizitäten betrug 9,2 % in der Induktionschemotherapiegruppe bzw. 11,4 % in der Gruppe mit Standardtherapie.

Schlussfolgerung der Autoren Der zusätzliche Einsatz der beschriebenen Induktionschemotherapie, gefolgt von einer standardmäßigen RCT verbessert das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zur alleinigen RCT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen.

Kommentar

Die simultane Radiochemotherapie (RCT) ist Therapie der Wahl zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom. Durch die Hinzunahme einer platinbasierten Chemotherapie zur Radiotherapie konnte eine relevante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) und des Gesamtüberlebens (OS) erzielt werden [1, 2]. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2015 mit 19 randomisierten Studien und insgesamt 4806 Patienten zeigte sich eine Verbesserung des 5-Jahres-Überleben um 6,3 % [3]. Trotz Etablierung der kombinierten RCT und der Verbesserung der Bestrahlungstechniken durch Einführung der IMRT kam es bei knapp 1/4 der Patienten zur Fernmetastasierung nach 5 Jahren [4].

Es stellte sich somit die Frage, ob für die Gruppe der Patienten mit hohem Risiko eine weitere Intensivierung der Therapie zu einer Verbesserung des onkologischen Outcomes führen kann. Verschiedene Konzepte zur Intensivierung von adjuvanter und/oder neoadjuvanter Chemothera-

Originalpublikation Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al (2019) Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 381(12):1124–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905287>.

✉ Moritz Luttke
moritz.luttke@med.uni-muenchen.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Deutschland

pie werden diskutiert, zumal die neoadjuvante Chemotherapie den Vorteil einer guten Compliance hat [5].

Die verfügbare Literatur zur neoadjuvanten Chemotherapie beinhaltet mehrere multizentrische Phase-3-Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. TPF (Cisplatin, 5-Fluorouracil und Docetaxel) als Indikationschemotherapie ist gut untersucht. In einer in *Lancet* 2016 publizierten Phase-3-Studie von Sun et al. [6] mit 476 Patienten konnten durch den Einsatz von neoadjuvanter TPF ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach 3 Jahren (92% vs. 86%) und eine verbesserte distante Kontrolle nach 3 Jahren (11% vs. 18%) erreicht werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Li et al. [7] 2019 mit 480 Patienten. Beide Studien zeigten jedoch erhebliche Grad-3-/4-Akuttoxizitäten (Sun et al. [6] 73,0%; Li et al. [7] 72,8%). In der EORTC 24971/TAX 323 zeigte der Einsatz von TPF als Induktionschemotherapie zwar ein längeres OS und rezidivfreies Überleben, jedoch traten Grad-5-Toxizitäten (5,5%) auf [8]. Die niederländische CONDOR-Studie untersuchte TPF als neoadjuvante Chemotherapie vor konventioneller RCT oder kombinierter, akzelerierter Radiotherapie mit Cisplatin. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da aufgrund der Akuttoxizität nur 32% der Patienten die verschriebene Dosis von Cisplatin im Rahmen der anschließenden RCT erhalten konnten [9].

Wegen der insgesamt schlechten Verträglichkeit von TPF untersuchte man alternative Chemotherapieprotokolle wie Cisplatin und Gemcitabin. Eine Phase-2-Studie mit 2 Zyklen reduzierter Cisplatinosis (25 mg/m² Tage 1–3) und Gemcitabin (1000 mg/m², Tage 1, 8 q3w) zeigte nach 3 Jahren eine niedrigere Rate an Grad-3-/4-Toxizitäten, eine lokoregionäre Kontrollrate von 94,9%, ein metastasenfreies Überleben von 86,2% und ein Gesamtüberleben von 87,7% [10]. Im direkten Vergleich von TPF mit Gemcitabin/Cisplatin trat eine schwere Leukopenie, als häufigste Grad-3-/4-Toxizität, signifikant häufiger in der TPF-Gruppe auf (28,7% vs. 11,3%) bei vergleichbarem onkologischem Outcome [11].

In der hier vorliegenden Studie von Zhang et al. ist eine hohe Therapiecompliance beschrieben. Insgesamt konnten nur 8 Patienten (3,3%) nicht die verschriebenen 3 Zyklen Induktionschemotherapie erhalten, und 31 Patienten erhielten die Induktionschemotherapie nur mit reduzierter Dosis. Im Anschluss konnte bei 97,9% eine simultane RCT durchgeführt werden, jedoch nur 63 von 239 (26,4%) der Patienten erhielten in der Interventionsgruppe die geplante kumulative Dosis von 540 mg/m² Cisplatin. Auch in der Standardgruppe gab es deutliche Abweichungen, denn nur 74,7% der Patienten erhielten die vorgesehenen 3 Zyklen konkomitanter Chemotherapie. Insgesamt 79,9% der Patienten, die in die Interventionsgruppe, bzw. 95,8% der Patienten, die in die Standardgruppe randomisiert wurden, erhielten mindestens 200 mg/m² Cisplatin konkomitant zur

Bestrahlung. Das RFS nach 3 Jahren betrug 85,3% und war damit vergleichbar zur Induktion mit TPF bei Sun et al. [6].

Fazit

Im Hinblick auf das onkologische Outcome erscheint eine Therapieintensivierung mit einer Induktionschemotherapie vor der konkomitanten RCT bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen sinnvoll. Gegenargumente sind die hohe Toxizität dieses Konzepts und die damit verbundene Einschränkung der Patientencompliance wegen der hohen Toxizität. Die vorliegende multizentrische Phase-3-Studie von Zhang et al. zeigt allerdings bei einem asiatischen Patientenkollektiv ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil als mit der TPF-Induktionstherapie.

Moritz Luttke, Richard Späth, Sebastian Marschner und Franziska Walter, München

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Luttke, R. Späth, S. Marschner und F. Walter 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. Al-Sarraf M et al (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16(4):1310–1317
2. Wee CW et al (2015) Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin with or without neoadjuvant chemotherapy. *Radiat Oncol J* 33(2):98–108
3. Blanchard P et al (2015) Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 16(6):645–655
4. Lee AW et al (2014) Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 110(3):377–384
5. Lin JC et al (2003) Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma.

- ma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 21(4):631–637
6. Sun Y et al (2016) Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(11):1509–1520
 7. Li WF et al (2019) Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 145(1):295–305
 8. Vermorken JB et al (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357(17):1695–1704
 9. Driessen CM et al (2016) Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): A randomized phase II study. *Eur J Cancer* 52:77–84
 10. He X et al (2012) Experience with combination of cisplatin plus gemcitabine chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269(3):1027–1033
 11. Zhu J et al (2019) Comparison of GP and TPF induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 97:37–43