

Hintergrundinformation

Cetuximab (Erbix[®]) in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren – Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren

Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumoren wird eine Vielzahl von Tumoren zusammengefasst, die ihren Ursprung in der Kopf-Hals-Region haben. Je nach Ursprungsort unterscheidet man dabei Lippenkarzinome, Zungenkarzinome, Mundbodenkarzinome, Nasopharynxkarzinome, Oropharynxkarzinome, Pharynxkarzinome und Larynxkarzinome. Insgesamt machen die Kopf-Hals-Tumoren ungefähr fünf Prozent aller Tumorerkrankungen aus, wobei die Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) in Deutschland bei ca. 7/100.000 liegt. Männer sind etwa viermal häufiger betroffen als Frauen, dabei liegt der Altersgipfel zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr. Beim Larynxkarzinom beträgt das Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen sogar 20:1. Über 90 Prozent der Kopf-Hals-Tumoren gehen von einer Schleimhautschicht aus, die als Plattenepithel bezeichnet wird, warum man diese Tumoren auch als Plattenepithelkarzinome (SCCHN; **s**quamous **c**ell **c**arcinoma of the **h**ead and **n**eck) bezeichnet. Kopf-Hals-Tumoren metastasieren relativ schnell und infiltrieren umliegendes Gewebe frühzeitig. Fernmetastasen betreffen vorwiegend die Lunge und die Leber, seltener Knochen und das Mediastinum.

Die Ursachen für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren sind noch nicht bekannt. Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Plattenepithelkarzinome sind Tabak und Alkohol. Zusammen konsumiert haben die beiden sogar einen synergistischen Effekt, wodurch das Risiko, an einem Krebs der Mundhöhle oder des Pharynx (Rachenraums)

zu erkranken, um das Siebenfache höher liegt als beim Konsum nur eines der beiden Stoffe. Daneben bilden Asbest, Arsen und Stäube weitere Risikofaktoren, die aber im Vergleich zu Tabak und Alkohol eher in den Hintergrund treten.

Immer häufiger gehen bösartige Tumoren in der Mundhöhle und dem Rachenbereich auf eine Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) zurück, so eine aktuelle Studie im New England Journal of Medicine, wobei die Prognose dieser Tumoren besser ist als die nicht HPV-bedingter Tumoren.¹

Symptome und Diagnose

Die Beschwerden, die Kopf-Hals-Tumoren verursachen, hängen immer von der Lokalisation des Tumors ab. Im Allgemeinen können Kopf-Hals-Tumoren aber frühzeitig zur Beeinträchtigung des Schluckens oder der Atmung sowie zu Störungen sensorischer Funktionen im Kopf-Hals-Bereich führen. Des Weiteren äußern sich bestimmte Kopf-Hals-Tumoren bereits relativ früh durch kosmetische Entstellungen.

Verhärtungen oder Schwellungen im Gesicht, ein nicht heilendes Geschwür im Mundbereich, Nasenbluten, behinderte Nasenatmung, Verlust des Riechvermögens, Schluckbeschwerden und über zwei bis drei Wochen fortbestehende Heiserkeit ohne erkennbare Ursache sind Frühwarnzeichen des Kehlkopfkrebses. Sie sollten auf jeden Fall Anlass sein, einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt aufzusuchen. Auch (einseitige) Schwerhörigkeit oder eine schmerzlose Lymphknoten- bzw. Weichteilschwellung im Kopf-Hals-Bereich müssen sofort abgeklärt werden. Denn wie bei allen Tumoren gilt auch bei Kopf-Hals-Tumoren: Die Aussicht auf Heilung ist umso größer, je früher der Tumor erkannt wird.

Zur Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Manche Tumoren können in Abhängigkeit von ihrer Lage bereits mit dem bloßen Auge erkannt werden. Versteckter liegende Tumoren werden mit Hilfe von Spiegeluntersuchungen, Endoskopien oder Palpation diagnostiziert. Um die Diagnose zu sichern, ist in jedem Fall eine Biopsie notwendig. Mit Hilfe der Computertomographie bzw. der Magnetresonanztomographie können im Anschluss daran der Befall der Halslymphknoten sowie die Tumorausdehnung bestimmt werden. Der Befall der Halslymphknoten ist abhängig von der Lokalisation häufig auch mit Hilfe eines Ultraschalls gut darstellbar. Trotz dieser relativ guten Diagnosemöglichkeiten

wird ein Großteil der Kopf-Hals-Tumoren dennoch erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

Bei der Diagnose werden die Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit ihrer Ausdehnung und des Lymphknotenbefalls in verschiedene Stadien eingeteilt, wobei das frühe Stadium als Stadium I bezeichnet wird und das am weitesten fortgeschrittene als Stadium IV.

Die Prognose von Kopf-Hals-Tumoren hängt primär von der Ausdehnung des Tumors sowie vom Ansprechen des Tumors auf die angewandte Therapie ab. Die Stadieneinteilungen und Fünf-Jahres-Überlebensraten sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1:
Fünf-Jahres-Überlebensraten bei Kopf-Hals-Tumoren (nach UICC-Stadium
Wittekind et al. 2003)

	5-Jahres-Überlebensrate %
Stadium I	75 - 90
Stadium II	40 - 70
Stadium III	20 - 50
Stadium IV	10 - 30

Chirurgische Krebsbehandlungen im Kopf-Hals-Bereich führen oft zu Entstellungen oder Verstümmelungen, die den Betroffenen häufig sehr belasten: Haut- und Knochendefekte im Gesichtsbereich, Verlust der Zunge oder von Teilen des Gaumens – was mit der Unfähigkeit, normal zu essen oder zu sprechen, einhergehen kann – oder auch der Verlust der Stimme nach Entfernung des Kehlkopfes.

Therapieoptionen

Trotz der unterschiedlichen Lokalisation der Kopf-Hals-Tumoren sind die Grundprinzipien der Therapie bei allen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gleich.

Kleine Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen (Stadium I) werden entweder operiert oder bestrahlt, wobei die Heilungschancen relativ gut sind. Im Verlauf der Operation werden oft die Halslymphknoten der betroffenen Seite vorsorglich mit entfernt (sogenannte neck dissection). Größere Tumoren oder Tumoren mit Lymphknotenmetastasen werden im Allgemeinen zunächst operiert und im Anschluss daran bestrahlt. Die Nachbehandlung kann aber auch mit der Kombination einer Strahlentherapie und einer Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie mit Antikörper erfolgen. Rezidive oder Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren wurden bisher vorwiegend mit Chemotherapien behandelt, wobei die Behandlung in diesen Stadien primär einen palliativen Charakter hat, das heißt, das Ziel einer Lebensverlängerung und Linderung der Schmerzen. Chemotherapien in diesem Stadium sind, unter anderem, platinhaltige Verbindungen wie Cisplatin und Carboplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Methotrexat. Kombinationstherapien führen dabei zu signifikant besseren Ansprechraten als Monotherapien, wobei das bisher am häufigsten eingesetzte Therapieregime die Kombination aus Cisplatin und 5-FU ist.

Neue Entwicklungen

Derzeit wird in verschiedenen Studien untersucht, ob die Anwendung einer Chemotherapie vor der Operation möglicherweise zu einer Verkleinerung des Tumors führt und ob sich dadurch die Chancen auf eine erfolgreiche Operation verbessern lassen. Andere Studien gehen der Fragestellung nach, ob die gleichzeitige Anwendung bestimmter Chemotherapien zusammen mit einer Strahlentherapie die Wirkung der Strahlentherapie verbessern kann. Neue therapeutische Optionen bietet der Einsatz neuartiger Targeted Therapies (zielgerichtete Therapien).

Zielgerichtete Therapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren mit Cetuximab (Erbix®).

Die bisher einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption ist der monoklonale EGFR-Antikörper Cetuximab. Rationale für den therapeutischen Einsatz von Cetuximab bei SCCHN ist die Tatsache, dass 90 bis 100 Prozent der Kopf-Hals-Tumoren den EGF-Rezeptor exprimieren und dass eine hohe Expressionsrate des EGF-Rezeptors mit einer schlechten Prognose für den Patienten korreliert. Für den Einsatz von Cetuximab bei SCCHN wurde bereits ein breites Programm klinischer

Studien unter unterschiedlichen therapeutischen Bedingungen durchgeführt, deren Ergebnisse zur Zulassung führten.

Bereits seit Dezember 2005 ist Cetuximab in der Schweiz in Kombination mit Strahlentherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen SCCHN zugelassen. In den USA folgte die Zulassung im März 2006, sowohl für die Kombinationstherapie aus Cetuximab und Strahlentherapie als auch für die Monotherapie bei Patienten mit rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN, die auf eine vorangegangene platinbasierte Chemotherapie nicht mehr angesprochen haben. Im April 2006 erfolgte die EU-weite Zulassung für Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie. Im November 2008 wurde in der Europäischen Union die Zulassung von Cetuximab in Kombination mit platinbasierter Standardchemotherapie auf die Erstlinientherapie von rezidivierten und/oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses ausgeweitet.²

Cetuximab zur Therapie des lokal fortgeschrittenen SCCHN

In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen SCCHN wurde die alleinige Strahlentherapie gegen eine Strahlentherapie mit gleichzeitiger Cetuximab-Gabe geprüft. Die Ergebnisse der Studie wurden Anfang 2006 im renommierten New England Journal of Medicine publiziert. Rationale für diese Studie war die synergistische Wirkung von Cetuximab mit Strahlentherapie, die in präklinischen Studien gezeigt wurde. In die Studie wurden 424 Patienten eingeschlossen, womit sie zu den größten Studien gehört, die in dieser Indikation durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben der Patienten durch die Zugabe des Antikörpers von 29,3 um knapp 20 Monate auf 49 Monate verlängert werden konnte (HR 0,74; $p = 0,03$). Damit handelt es sich um den größten absoluten Überlebensvorteil, der bis jetzt in großen randomisierten Phase-III-Studien (>100 Patienten pro Arm) in dieser Indikation erreicht werden konnte. Neben dem Gesamtüberleben wurde zudem die lokoregionale Tumorkontrolle nach zwei Jahren durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab signifikant verbessert (siehe Tabelle 2). Die zusätzliche Gabe von Cetuximab bewirkte dabei eine Verbesserung der mittleren Dauer der lokoregionalen Kontrolle um 9,5 Monate.³

Neue Fünf-Jahres-Überlebensdaten, die erstmalig auf dem ASTRO 2008 von Professor James A. Bonner gezeigt wurden, demonstrieren, dass Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie die Überlebensrate auf 46 Prozent gegenüber 36 Prozent unter alleiniger Strahlentherapie erhöhte ($p = 0,018$). Beinahe die Hälfte aller behandelten Patienten, die Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie erhielten, waren demnach nach fünf Jahren noch am Leben.⁴

Tabelle 2: Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Cetuximab bei lokal fortgeschrittenen SCCHN^{3,4}

	Strahlentherapie (n = 213)	Cetuximab + Strahlentherapie (n = 211)	Differenz
Lokoregionale Tumorkontrolle nach zwei Jahren	41%	50%	9% ($p \leq 0,03$)
Überlebensraten nach drei Jahren	45%	56%	11% ($p \leq 0,03$)
Überlebensraten nach fünf Jahren	36%	46%	10% $p = 0,018$
Medianes Gesamtüberleben	29,3 Monate	49 Monate	19,7 Monate ($p = 0,018$)

Die Hinzunahme des Antikörpers zur Strahlentherapie führte zu keiner Erhöhung der strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen. So war zum Beispiel die Häufigkeit der schwerwiegenden Schleimhautentzündung (Grad 3 bis 4), die im Zusammenhang mit hochdosierter Bestrahlung bei Kopf-Hals-Tumoren auftritt, in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich: 56 Prozent bei den Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, gegenüber 52 Prozent bei den ausschließlich bestrahlten Patienten ($p = 0,44$).³ Lediglich akneiforme Hautreaktionen und

Infusionsreaktionen kamen in der mit Cetuximab behandelten Gruppe häufiger vor. Bei den akneiformen Hautreaktionen handelt es sich um eine aus anderen Indikationen bekannte Nebenwirkung von Cetuximab, die gut handhabbar ist. In dieser Studie traten bei 17 Prozent der Patienten der Cetuximab-Gruppe Hautreaktionen der Ausprägung Grad 3 und 4 auf. In der lediglich bestrahlten Gruppe zeigte nur ein Prozent der Patienten diese Art der Nebenwirkung. Cetuximab besitzt somit in Kombination mit Strahlentherapie ein gutes Sicherheitsprofil. Bezüglich der akneiformen Hautreaktionen mehren sich die Hinweise, dass das Auftreten bzw. die Stärke mit dem Überleben korreliert. Die Fünf-Jahres-Daten der Studie von Bonner et al. zeigen, dass die Entstehung von akneiformen Hautveränderungen mit einem zusätzlichen Überlebensvorteil verbunden ist. Patienten mit akneiformen Hautreaktionen vom Grad 2 bis 4 hatten ein verlängertes medianes Gesamtüberleben von mehr als 68,8 Monaten im Vergleich zu 25,6 Monaten bei Patienten, die keine oder nur leichte Hautreaktionen entwickelten (HR 0,49; $p = 0,002$). Damit sank das Mortalitätsrisiko in dieser Patientengruppe um 51 Prozent ($p = 0,002$).⁴

Die Evaluation der Lebensqualitätsdaten zeigte, dass durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab keine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität in Kauf genommen werden musste.⁵

Cetuximab plus platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie des rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN

Die Ergebnisse der EXTREME-Studie bildeten die Basis für die Zulassung von Cetuximab für die Therapie von Patienten mit rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN.⁶ In die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurden 442 nicht vorbehandelte Patienten mit rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN aus 80 Zentren in 17 europäischen Ländern eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit Cetuximab plus Carboplatin oder Cisplatin und 5-FU behandelt oder mit Carboplatin oder Cisplatin plus 5-FU alleine. Primärer Endpunkt der Studie war eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Durch die zusätzliche Gabe von Cetuximab wurde das Gesamtüberleben auf 10,1 Monate, im Vergleich zu 7,4 Monaten unter Chemotherapie alleine, signifikant verlängert ($p = 0,0362$). Das entspricht einer Verlängerung um 35 Prozent und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 20 Prozent über den Studienzeitraum (HR 0,80). Damit ist Cetuximab die erste Therapie seit über 30 Jahren, die einen signifikanten Überlebensvorteil in dieser Patientenpopulation

zeigt. Darüber hinaus kam es aufgrund der zusätzlichen Gabe von Cetuximab zur Chemotherapie zu einer 70-prozentigen Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS) (5,6 versus 3,3 Monate, $p < 0,001$) und zu einer 80-prozentigen relativen Erhöhung der Ansprechrate (36 Prozent versus 20 Prozent, $p < 0,001$).⁶

Das in der EXTREME-Studie beobachtete Nebenwirkungsprofil zeigte, dass die Hinzunahme von Cetuximab zu einer platinbasierten Chemotherapie die Toxizität der Chemotherapie nicht erhöht. Die Therapie erwies sich als gut durchführbar, mit handhabbaren Nebenwirkungen.

In der EXTREME-Studie wurde neben den Wirksamkeitsparametern auch der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität untersucht. Die Ergebnisse wurden während des 33. Kongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO) im September 2008 in Stockholm vorgestellt. Die zusätzliche Gabe von Cetuximab zur Chemotherapie führt zu signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen, ohne nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität. Patienten, die zusätzlich Cetuximab erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen in den Bereichen Schmerz, Schlucken, Sprache und Nahrungsaufnahme.⁷

Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO)

Die aktuelle Leitlinie der European Society for Medical Oncology zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, die im Mai 2009 veröffentlicht wurde, empfiehlt Cetuximab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von rezidierten und/oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren.⁸ Die Leitlinie untermauert somit die besondere Bedeutung von Cetuximab als Standard in der Erstlinientherapie von rezidierten und/oder metastasierten SCCHN. Die Kombinationstherapie mit Cetuximab ist die einzige Therapieoption mit einem Evidenzlevel I (Evidenzlevel I bis V, I = höchstes Evidenzlevel) und einem Empfehlungsgrad A (Empfehlungsgrad A bis D, Grad A = höchster Empfehlungsgrad) in bei dieser Indikation. Auch bei der Therapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren hat die ESMO Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie das höchste Evidenzlevel I und den Empfehlungsgrad A ausgesprochen. Durch die Bewertung hat die Kombinationstherapie mit Cetuximab bei lokal fortgeschrittenen SCCHN denselben Empfehlungsgrad wie eine simultane Radiochemotherapie erreicht. Während die

Behandlung mit Radiochemotherapie zu einer Erhöhung strahlentherapiebedingter Nebenwirkungen und daher häufig zum Abbruch der Therapie führt, wird das Gesamttoxizitätsprofil einer Strahlentherapie durch Cetuximab kaum erhöht. Daraus resultiert eine bessere Compliance und Durchführbarkeit der Therapie mit Cetuximab in der Praxis.

Zusammenfassung

Mit der Entwicklung von Cetuximab hat der erste monoklonale Antikörper Einzug in die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren gehalten. Die hohe Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie zeigt sich nicht nur in der Verbesserung der lokoregionalen Kontrollrate, sondern auch in einer Verlängerung der Überlebenszeit um das mehr als 1,5-fache auf fünf Jahre. Aufgrund dieser Ergebnisse hat Merck im April 2006 die Zulassung für Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses in der EU erhalten. Damit ist Cetuximab die erste in Kombination mit einer Strahlentherapie zugelassene zielgerichtete Therapie für die Behandlung lokal fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren.

In der Erstlinientherapie von rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN belegen die Ergebnisse verschiedener Phase-II- und Phase-III-Studien, dass Cetuximab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ebenfalls hohe Wirksamkeit besitzt. So wurde in der EXTREME-Studie durch eine zusätzliche Gabe von Cetuximab zur platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinie zum ersten Mal seit über 30 Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil für diese Patienten erreicht. Im November 2008 hat Merck basierend auf den Daten der EXTREME-Studie die Zulassungserweiterung für Cetuximab in Kombination mit platinbasierter Standardchemotherapie zur Erstlinienbehandlung rezidivierter und/oder metastasierter SCCHN erhalten.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) hat Cetuximab 2009 wiederholt als einen der bedeutenden Fortschritte in der Krebstherapie eingestuft.⁹ Cetuximab wurde von der ASCO ausgewählt, da dies die erste Therapieoption seit 30 Jahren ist, die in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierten und/oder metastasierten SCCHN einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen konnte. Somit stellt Cetuximab in

Kombination mit platinbasierter Chemotherapie einen neuen Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung dieser Indikation dar.

Literatur:

1. Kian Ang K et al., N Engl J Med oa0912217.
2. Erbitux[®] Fachinformationen
3. Bonner J et al. N Engl J Med 2006;354:567-78.
4. Bonner J et al. Lancet Oncol, 2010;11(1):21–28.
5. Curran D et al. J Clin Oncol 2007;25:2191-7.
6. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008;359:1116-27.
7. Mesia R et al, Annals of Oncology, ANNONC-2009-1475.R1.
8. Licitra L et al. Ann Oncol 2009;20(Suppl. 4):iv121–iv122.
9. Petrelli NJ et al. J Clin Oncol 2009;ePub ahead of print November 6, 2009.

Stand: 08.September 2010