

Diplomarbeit

**Plattenepithelkarzinome im  
Kopf/Halsbereich – Ein Überblick  
zu aktuellen Therapiestrategien**

eingereicht von

**Dr. med. dent. Birgit Alexandra Kiefer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. univ. Ariane Aigelsreiter**

Graz, Dezember 2016

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 01. Dezember 2016

Dr. Birgit Alexandra Kiefer

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. med. univ. Ariane Aigelsreiter am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz für ihre tatkräftige Unterstützung. Sie stand mir bei dieser Diplomarbeit stets mit viel Geduld und Motivation zur Seite.

Mein Dank gilt meiner Mutter, die stets an mich geglaubt und mich auch bei meinem Zweitstudium unterstützt hat.

Ein riesengroßer Dank an meinen Ehemann Christian, der immer an meiner Seite steht und auch meine Launen in dieser stressigen Zeit ertragen hat.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Kurzfassung</b>	<b>VIII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Plattenepithelkarzinome . . . . .	1
1.2 Monoklonale Antikörper . . . . .	4
1.3 Tyrosinkinase-Inhibitoren . . . . .	6
1.4 Zielsetzung . . . . .	8
<b>2 Methoden</b>	<b>9</b>
2.1 Recherche . . . . .	9
2.2 Statistisch betrachtete Kennwerte . . . . .	9
2.2.1 Marker p16 Status . . . . .	9
2.2.2 Gesamtüberlebensrate . . . . .	10
2.2.3 Progressionsfreies Überleben . . . . .	10
2.2.4 Hazard Ratio . . . . .	10
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1 Aktuell publizierte Phase III Studien . . . . .	12
3.1.1 Studieneckdaten . . . . .	13
3.1.2 Studienmedikation in Erprobung . . . . .	14
3.1.3 Einschlusskriterien und Therapiestrategien . . . . .	15
3.1.4 Ergebnisse Marker p16 Status . . . . .	16
3.1.5 Ergebnisse progressionsfreies Überleben . . . . .	17
3.1.6 Ergebnisse Gesamtüberlebensrate . . . . .	19
3.2 Aktuell publizierte Phase II Studien . . . . .	20

## **Inhaltsverzeichnis**

---

<b>4 Diskussion</b>	<b>23</b>
4.1 Aktuell publizierte Phase III Studien . . . . .	23
4.2 Aktuell publizierte Phase II Studien . . . . .	26
<b>5 Schlussbetrachtung</b>	<b>28</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>29</b>
<b>Appendix</b>	<b>36</b>

# Abkürzungen

<b>LOH</b>	Heterozygotitätsverlust (engl. loss of heterozygosity)
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>OP</b>	Operation
<b>PET-CT</b>	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
<b>IgG</b>	Immunglobulin-G
<b>Fab</b>	antigen-binding Fragment
<b>mAB</b>	monoclonaler Antikörper
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>PD-1</b>	Programmed Cell Death Protein 1
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>TKI</b>	Tyrosinkinase-Inhibitor
<b>WF</b>	Wachstumsfaktor
<b>HPV</b>	humane Papillomviren
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>od.</b>	oder
<b>engl.</b>	englisch
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group

# Abbildungsverzeichnis

1.1 Schematische Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms . . . . .	1
1.2 Modell der oralen Karzinogenese . . . . .	2
1.3 Struktur eines IgG Antikörpers . . . . .	5
1.4 Wirkmechanismus von Tyrosinkinase-Inhibitoren . . . . .	7
3.1 Forest Plot der progressionsfreies Überleben Hazard Ratios (Phase III) . .	18
3.2 Forest Plot der Gesamtüberlebensrate Hazard Ratios (Phase III) . . . . .	20

# Tabellenverzeichnis

1.1 Monoklonale Antikörper mit FDA Zulassung . . . . .	6
3.1 Veröffentlichte Studien Phase III . . . . .	13
3.2 Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren (Phase III) . . . . .	14
3.3 Einschlusskriterien und Therapiestrategien (Phase III) . . . . .	15
3.4 Marker p16 Status der StudienteilnehmerInnen (Phase III) . . . . .	16
3.5 Studienergebnisse progressionsfreies Überleben (Phase III) . . . . .	17
3.6 Studienergebnisse Gesamtüberlebensrate (Phase III) . . . . .	19
3.7 Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren Phase II . . . . .	21
3.8 Therapiestrategien (Phase III) . . . . .	22



# Kurzfassung

## Plattenepithelkarzinome im Kopf/Halsbereich – Ein Überblick zu aktuellen Therapiestrategien

Plattenepithelkarzinome sind im klinischen Alltag häufig anzutreffen und machen einen beträchtlichen Anteil von bösartigen Tumoren im Kopf/Halsbereich aus. Die Gesamtüberlebensrate konnte mit den etablierten Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren nicht wesentlich gesteigert werden. Aktuell sind jedoch mehrere klinische Studien der Phase III mit aussichtsreichen monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich veröffentlicht worden.

Nivolumab verlängert als Zweitlinientherapie nach Chemotherapie die Gesamtüberlebensdauer gegenüber Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab signifikant (Ferris et al., 2016). Cetuximab verbessert als Zusatztherapie zur Radiochemotherapie das Ergebnis nicht (Ang et al., 2014). Panitumumab verlängert als Zusatztherapie zur Chemotherapie das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch die Gesamtüberlebensrate (Vermorken et al., 2013). Afatinib verlängert als Zweitlinientherapie gegenüber Methotrexat das progressionsfreie Überleben signifikant (Machiels et al., 2015). Lapatinib zeigt als Ergänzung zur Radiochemotherapie keine Vorteile (Harrington et al., 2015).

Während die Mehrzahl dieser monoklonalen Antikörper und die Tyrosinkinase-Inhibitoren den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) blockieren, so sind im Besonderen alternative Angriffspunkte wie der Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Rezeptor (z.B. Nivolumab) für die Zukunft verheißungsvoll. Der zu erwartende Einzug neuer monoklonaler Antikörper in den klinischen Alltag verspricht die Therapieerfolge beim Plattenepithelkarzinom demnächst wesentlich zu verbessern.

**Schlüsselwörter:** *Plattenepithelkarzinom, Kopf-Hals-Karzinom, monoklonaler Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitor, klinische Studien*

# Abstract

## Squamous cell carcinoma of the head and neck – An overview of current therapies strategies

Squamous cell carcinomas can frequently be found in clinical practice. They constitute a substantial proportion of the malignant tumors in the head and neck area. With established therapy options the overall survival rate could not be significantly increased in recent years. However, several phase III clinical studies have been published with promising monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.

Nivolumab as second-line therapy after chemotherapy significantly prolongs the overall survival versus methotrexate, docetaxel or cetuximab (Ferris et al., 2016). Cetuximab as adjuvant therapy for radio chemotherapy does not improve the outcome (Ang et al., 2014). Panitumumab as adjuvant therapy for chemotherapy improves the progression-free survival, but not the overall survival (Vermorcken et al., 2013). Afatinib as second-line therapy improves the progression-free survival versus methotrexate significantly (Machiels et al., 2015). Lapatinib as adjuvant therapy for radio chemotherapy does not show any advantages (Harrington et al., 2015).

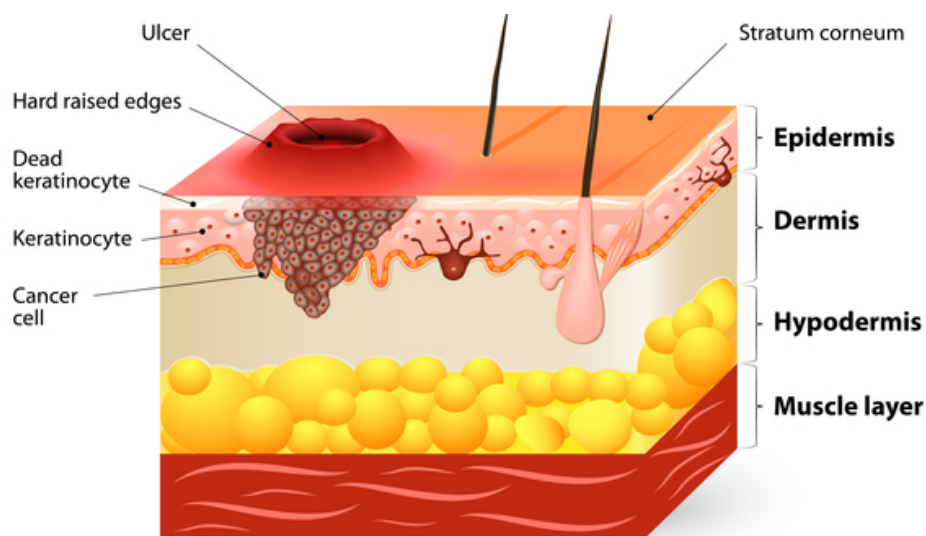
If the majority of these monoclonal antibodies and the tyrosine kinase inhibitors block the epidermal growth factor receptor (EGFR), alternative targets such as the programmed cell death protein 1 (PD-1) receptor (e.g. nivolumab) are promising for the future. The expected availability of new monoclonal antibodies for clinical use promises to improve the therapy success in the squamous cell carcinoma significantly.

**Keywords:** *squamous cell carcinoma, head and neck cancer, monoclonal antibody, tyrosine kinase inhibitor, clinical trials*

# 1 Einleitung

## 1.1 Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome im Kopf/Halsbereich sind im klinischen Alltag häufig anzutreffen und machen einen beträchtlichen Anteil der bösartigen Tumoren im Kopf/Halsbereich aus. Plattenepithelkarzinome betreffen unter anderem die Mundhöhle, Oropharynx, Nasopharynx, Hypopharynx, Larynx, paranasale Sinus und Speicheldrüsen [1]. Hierbei treten sie besonders häufig in der Mundhöhle und im Oropharynx auf [2, 3].



**Abbildung 1.1**

*Schematische Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms*

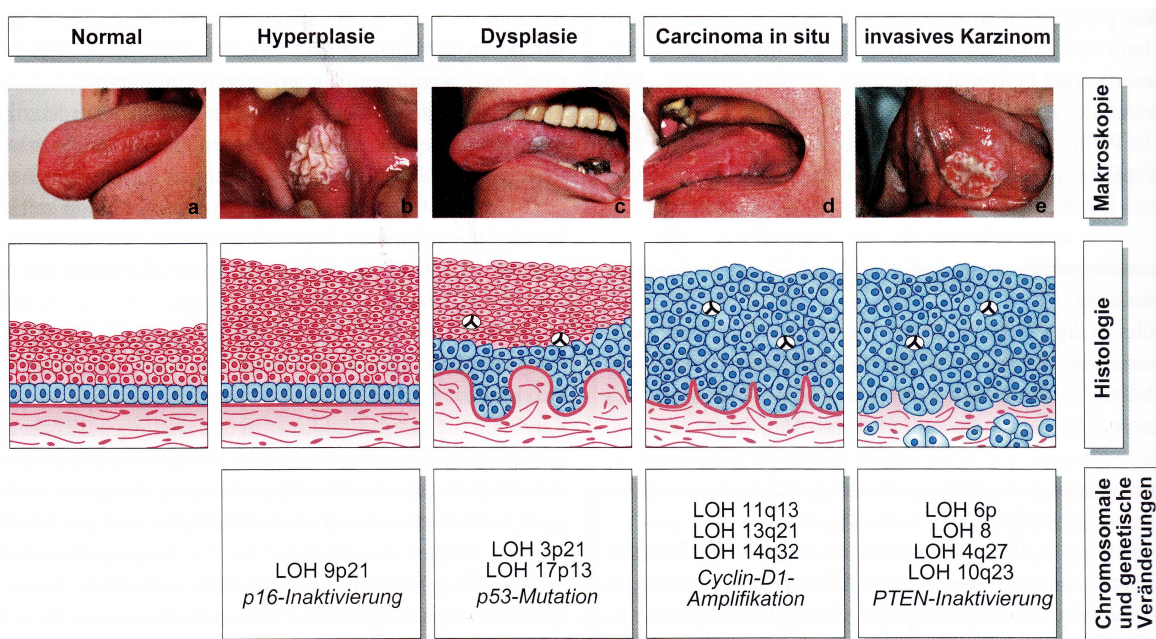
*(Quelle: Genetic Home Reference 2016 [4])*

Das orale Plattenepithelkarzinom als ein Subtyp des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich ist weltweit geschätzt die acht häufigste Krebserkrankung. Die Inzidenz und Prävalenz ist von Land zu Land stark unterschiedlich. Nordfrankreich, Osteuropa, Südamerika und Südostasien weisen hohe Prävalenzen auf [5]. Allein in den USA werden laut aktueller Statistik von der American Cancer Society 48 330 neue

## Einleitung

Krebsfälle für die Mundhöhle und den Pharynx geschätzt. Davon entfallen 34 780 auf Männer und 13 550 auf Frauen [6].

Nikotinabusus und Alkoholabusus zählen zu den primären Risikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms im oberen Verdauungstrakt und Respirationstrakt, wie z.B. Mundhöhle, Pharynx, Larynx und Ösophagus sowie der Leber. Die Abhängigkeitsdauer und Anzahl des Zigarettenkonsums ist ausschlaggebend für das Risiko an ein Karzinom im Respirationstrakt zu erkranken. Der gemeinsame Konsum von Alkohol und Nikotin hat einen beträchtlichen Einfluss auf die Karzinogenese für den Respirationstrakt, sogar wesentlich stärker als bei Leberkarzinomen [7].



**Abbildung 1.2**

*Modell der oralen Karzinogenese*

*LOH = Heterozygositätsverlust (engl. loss of heterozygosity)*

*(Quelle: Böcker 2012 [8])*

Klinisch imponiert das Plattenepithelkarzinom im Oropharynx als leicht erhabene rötliche Läsion und ist in der Frühmanifestation in derartiger Form zu beobachten. Abbildung 1.1 zeigt eine schematische Darstellung eines Plattenepithelkarzinoms. Makroskopisch erscheint diese Läsion zu Beginn als zusätzliches Gewebe, welches im klinischen Alltag als Erythroplakie oder Leukoplakie auftreten kann. Besonderes Augenmerk bedarf es der Erythroplakie oder Leukoplakie, da diese beiden als fakultative Präkanzerose anzusehen sind und in ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom übergehen können. Bevorzugte Prädilektionsstellen sind der Mundboden und der posteriore Rand der Zunge. In der Spätmanifestation erscheint die Läsion ulcerös und hat an Größe zugenommen. Wie in der Abbildung 1.2 ersichtlich, dem Modell der

## Einleitung

---

oralen Karzinogenese, kommt es im Rahmen der Hyperplasie zu einem Wachstum der Basalzellschicht und gesteigerter Zellproliferation. Darauf folgt die Dysplasie, wo kontinuierlich immer mehr normale Basalzellen durch transformierte Zellen ersetzt werden, die sich invasiv vordrängen. Im Carcinoma in situ ist es bereits zu einer Tumorprogression gekommen mit irregulärer Schichtung und Verdrängung sowie Verlust der Basalzellschicht. Beim invasiven Karzinom ist dies noch deutlicher sichtbar, wobei die Barriere der Basalzellschicht durchbrochen wird.

Die Diagnose des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich erfolgt meist erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung, da derartige Läsionen von Patientinnen/Patienten häufig nicht als störend empfunden werden. Meist handelt es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen eines Zahnarztbesuches, der dann an eine Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zur weiteren Abklärung verweist. Die ersten von Patientinnen/Patienten wahrgenommenen klinischen Symptome sind Schmerzen, Schwellung, Geschwulst, Geschwür, Entzündung, Brennen im Mund und Knoten im Hals. Diese nicht spezifischen Symptome führen häufig zu keiner spezifischen Diagnose sondern zur Nichtbehandlung, dem Beruhigen der/des Patientin/Patienten und teils zu einer Antibiotikagabe [9].

Die Diagnostik von Kopf/Halskarzinomen gestaltet sich oft schwierig, da die Symptome im Anfangsstadium der Tumorerkrankung oft asymptomatisch verlaufen. Von den ersten Anzeichen bis zur Diagnose kann es in 34-55 % der betroffenen Patientinnen/Patienten bis zu drei Monate dauern. In 7-10 % der Fälle sogar bis zu einem Jahr. Die Zeit bis zum ersten Arztbesuch reicht von einem Minimum von zwei Wochen bis zu einem Maximum von einem Jahr. Erste Krankheitssymptome wie der Gesichtsschmerz, Ohrenschmerzen, Kopfschmerzen sowie eine eingeschränkte Mundöffnung kann Hinweis auf ein sich ankündigendes Nasopharyngealkarzinoms sein und sollte daher nicht mit einer gutartigen Erkrankung verwechselt werden. Spezifische Symptome wie z.B. Schluckbeschwerden sollten eruiert werden. Die primäre Erstversorgung durch die/den Ärztin/Arzt, Zahnärztin/Zahnarzt ist für die/den Patientin/Patienten von wesentlicher Bedeutung. Die ärztliche Untersuchung sollte neben der Inspektion der Mundhöhle auch eine beidseitige Palpation beinhalten und soweit möglich sollten hierzu prothetische Versorgungen im Mundbereich entfernt werden. Eine sorgfältige Untersuchung der Lymphknoten im Halsbereich sollte ebenso durchgeführt werden [10].

Die Stadieneinteilung des Tumors im Anschluss an die Diagnostik ist für eine Auswahl der darauffolgenden Therapie essentiell. Hierfür wird die TNM-Klassifikation verwendet. Diese beschreibt jeweils für den Buchstaben T die lokale Ausbreitung des

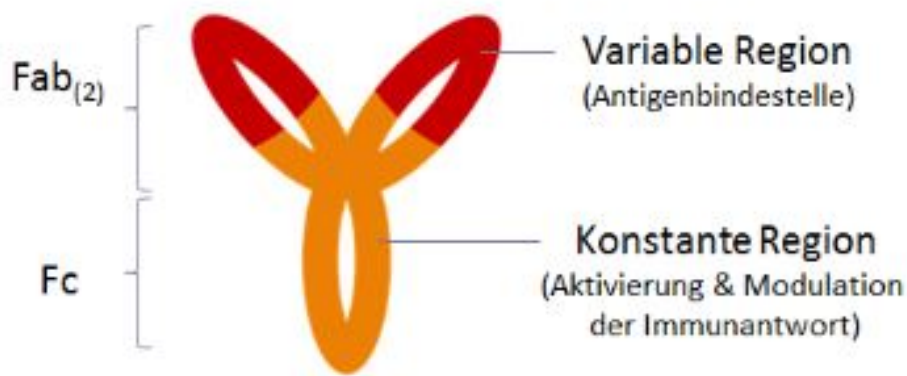
Primärtumors, für den Buchstaben N die Metastasierung der regionären Lymphknoten und für M die hämatogenen Fernmetastasen. Unterteilt wird die TNM-Klassifikation in eine klinische Klassifikation, der sogenannten cTNM-Klassifikation [11]. Diese wird aufgrund von bildgebenden Verfahren, im Fall des Plattenepithelkarzinoms meist eine Computertomographie (CT), getroffen. Die pathologische Klassifikation, die sogenannte pTNM-Klassifikation, wird hingegen im Rahmen der Operation (OP) anhand des Resektionspräparates der betroffenen Region, getroffen [8]. Dieses wird von den Pathologinnen/Pathologen noch während der OP beurteilt. Daher ist sowohl die cTNM-Klassifikation als auch die pTNM-Klassifikation von prognostischer Bedeutung [12]. Eine detaillierte Aufstellung zu den einzelnen Tumorstadien der TNM-Klassifikation (Quelle: Hikma Pharma GmbH 2016 [13]) findet sich im Appendix auf Seite 37.

Die übliche Bildgebung vor der geplanten Operation bei Plattenepithelkarzinomen erfolgt mittels Computertomographie. Um noch einen besseren Kontrast zwischen dem Tumorgewebe und dem gesunden Gewebe erzielen zu können, gibt es auch die Möglichkeit einer Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT). Im Rahmen dieser funktionellen Diagnostik wird den Patientinnen/Patienten ein Kontrastmittel, meist F18 Fluordesoxyglucose, intravenös verabreicht. Maligne Karzinome wie Plattenepithelkarzinome weisen nämlich oft einen erhöhten Glukosestoffwechsel, auch als Warburg-Effekt bezeichnet, auf [14, 15].

Die übliche Therapie des Plattenepithelkarzinoms im frühen Karzinomstadium (T1, T2) besteht aus einer Operation mit anschließender Radiotherapie [16]. Plattenepithelkarzinome im fortgeschrittenen Stadien (T3, T4) werden mit kombinierter Radiotherapie und Operation behandelt. Eine Verbesserung der Überlebensrate kann mit Chemotherapie erzielt werden und kommt deshalb im fortgeschrittenen Stadium zum Einsatz [17]. Als Ergänzung zur üblichen Therapie des Plattenepithelkarzinoms finden mehrere monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren zur „targeted therapy“ den Einsatz in den klinischen Alltag.

## 1.2 Monoklonale Antikörper

Immunglobuline, auch als Antikörper bezeichnet, spielen die Schlüsselrolle in der humoralen Immunantwort gegen pathogene Erreger. Antikörper kommen im menschlichen Körper im Blut und in der extrazellulären Flüssigkeit vor. Ihr spezifischer Wirkmechanismus basiert darauf, entweder einen freien Botenstoff abzufangen, oder den



**Abbildung 1.3**

*Struktur eines IgG Antikörpers.*

*(Quelle: Sanofi-Aventis GmbH 2016 [18])*

jeweiligen Rezeptor auf der Zelloberfläche für den Botenstoff zu besetzen und so zu blockieren. Von den fünf Untergruppen von Immunglobulinen (IgA, IgD, IgE, IgG und IgM) ist Immunglobulin-G das meist vorkommende, das 70-80 % des totalen Immunglobulinerums ausmacht [19]. Wie in Abbildung 1.3 weisen die ca. 150 kDa großen IgG Proteine eine typische Y-Form auf. Die unterschiedlichen IgG Antikörper unterscheiden sich nur an ihren jeweiligen Antigenbindungsstellen, welche an den oberen beiden Armen der Y-Struktur zu finden sind. Diese beiden variablen Regionen werden auch als antigen-binding Fragment (Fab) bezeichnet [18].

Impfstoffe zur sogenannten passiven Immunisierung sind Antikörper, die von einem zuvor vom Immunsystem eines mit dem Erreger infizierten Menschen oder Tieres gebildet wurden. Von monoklonalen Antikörpern (mAB) spricht man nun, wenn man genau einen, den gewünschten Antikörper produzierenden, B-Lymphozyt von dem infizierten Menschen oder Tier isoliert, diese und diese Zelllinie dann im Bioreaktor zur laufenden Antikörpergewinnung vermehrt. So können für therapeutische Zwecke spezifische monoklonale Antikörper, wie sie in der Natur nie in hoher Konzentration vorkommen, gewonnen werden. In der Medizin ist die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper eindeutig an ihrer einheitlichen Endung auf -mab zu erkennen. Aufgrund ihrer großen Molekülgröße müssen sie stets per Injektion verabreicht werden und sind hinsichtlich ihres pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Verhaltens weitaus komplexer als ein typischer kleiner synthetischer Wirkstoff [19].

Die in den letzten Jahren boomende Entwicklung immer neuer monoklonaler Antikörper eröffnet auch für die Behandlung der Plattenepithelkarzinome im Kopf/Halsbereich neue vielfältige Therapiemöglichkeiten. Besonders der Epidermal Growth Factor Re-

**Tabelle 1.1**

*Überblick über die Handelsnamen, Angriffspunkte und Therapiekombination der drei für die Therapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich von der FDA zugelassenen monoklonalen Antikörper.*

Antikörper	Handelsname	Angriffspunkt	Therapiekombination
Cetuximab	Erbix <sup>®</sup>	EGFR	Radiotherapie
Nivolumab	Opdivo <sup>®</sup>	PD-1 Rezeptor	Chemotherapie
Pembrolizumab	Keytruda <sup>®</sup>	PD-1 Rezeptor	Chemotherapie

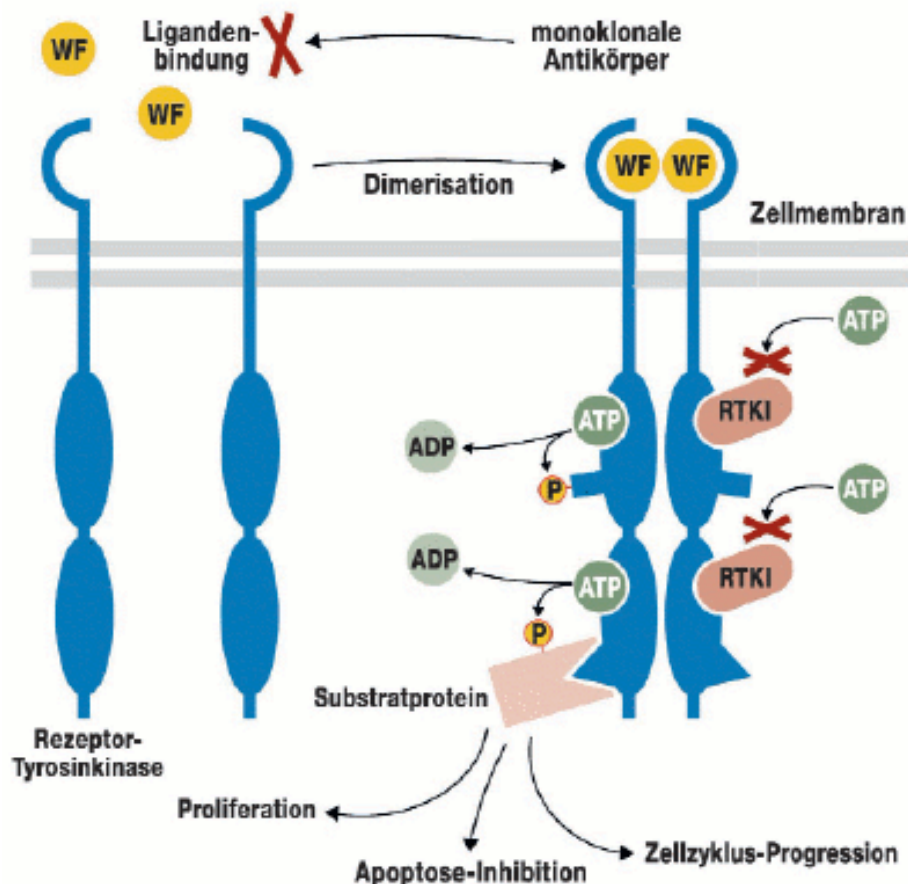
ceptor (EGFR) stellt bei der Therapie von Tumoren im Kopf/Halsbereich einen beliebten Angriffspunkt dar, da der EGFR bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich meist stark überexprimiert ist [20]. Eine neue Art der Immuntherapie ist die Blockade des Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Rezeptors der T-Zellen mittels monoklonaler Antikörper [21]. Zur Zeit sind drei monoklonale Antikörper, Cetuximab, Nivolumab und Pembrolizumab, für die klinische Anwendung in der Therapie des rezidivierenden oder metastatischen Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich seitens der Food and Drug Administration (FDA) in Kombination mit Radiotherapie oder Chemotherapie zugelassen. Tabelle 1.1 listet deren Handelsnamen, Angriffspunkt und die empfohlene Therapiekombination auf.

Aktuell befinden sich mehrere weitere monoklonale Antikörper zur „targeted therapy“ von Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich in klinischen Studien der Phase III. Diese vielversprechenden revolutionären Therapiekonzepte finden somit zukünftig laufend Einzug in den klinischen Alltag.

### 1.3 Tyrosinkinase-Inhibitoren

Ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ist ein kleinmolekularer Wirkstoff, welcher die Signaltransduktion von Wachstumsfaktor-Rezeptoren, auch Rezeptor-Tyrosinkinasen genannt, zellintern hemmt. Abbildung 1.4 zeigt schemenhaft den intrazellulären Wirkort eines Tyrosinkinase-Inhibitors im Vergleich zum extrazellulären Wirkort eines monoklonalen Antikörpers. Die Zugehörigkeit eines Wirkstoffes zur Gruppe der Tyrosinkinase-





**Abbildung 1.4**

*Wirkmechanismus von Tyrosinkinase-Inhibitoren.*

*Extrazellulär bindet ein spezifisches Signal-Protein, hier ein Wachstumsfaktor (WF) in gelb dargestellt an den Rezeptor. So werden nachfolgend Signaltransduktionswege aktiviert. Zellintern wird die Signaltransduktion hier jedoch durch einen Tyrosinkinase-Inhibitor (RTKI) in rosa dargestellt unterbrochen bzw. gehemmt. (Quelle: Müller-Tidow 2007 [22])*

Inhibitoren ist anhand der Namensgebung mit der Endung -inib festzumachen. Im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern können Tyrosinkinase-Inhibitoren oral verabreicht werden.

Aktuell hat noch kein Tyrosinkinase-Inhibitor eine Zulassung seitens der FDA für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich. Wie auch monoklonale Antikörper haben Tyrosinkinase-Inhibitoren als Ziel-Molekül meist den EGFR und stellen somit in der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich zukünftig eine weitere wichtige Option dar [23].

### 1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Diplomarbeit ist es einen Überblick über neu verfügbare monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereichs zu geben, welche potentiell demnächst den Einzug in den klinischen Alltag schaffen könnten.

#### ***Der Überblick beinhaltet im Detail***

- Zugelassene monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren
- Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren in Studien der Phase III
- Statistische Aufarbeitung der entsprechenden Phase III Studien
- Identifikation für die Zukunft relevanter Phase II Studien

## **2 Methoden**

### **2.1 Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Artikeln in medizinischen Fachzeitschriften mit Hilfe der Pubmed [24] Datenbank durchgeführt. Als Suchbegriff wurde sehr allgemein "squamous cell carcinoma head" gewählt. Es wurden keinerlei Einschränkungen wie nach Art der Publikation, Erscheinungsdatum oder der Sprache gemacht.

Die Recherchetätigkeit für diese Arbeit wurde mit Ende Oktober 2016 abgeschlossen. Es flossen somit Publikationen mit Erscheinungsdatum bis einschließlich 31.10.2016 in diese Arbeit ein.

### **2.2 Statistisch betrachtete Kennwerte**

#### **2.2.1 Marker p16 Status**

Der Marker p16 ist ein Ersatzmarker für die Diagnose einer humanen Papillomviren (HPV) Infektion des an einem Plattenepithelkarzinom im Kopf/Halsbereich erkrankten/erkrankten Patientin/Patienten. Der immunhistochemische Nachweis der starken Überexpression von p16 kann so direkt an einer meist routinemäßig entnommenen Tumorprobe erfolgen [3]. Eine HPV Infektion ist einer der bekannten Hauptrisikofaktor für eine Erkrankung an einem Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einem negativem HPV Status weisen jedoch eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit HPV auf [25].

### 2.2.2 Gesamtüberlebensrate

Bei klinischen Studien zu letalen Erkrankungen ist der Tod der/des Patientin/Patienten meist als primärer Endpunkt definiert. Zu jedem Zeitpunkt nach der Randomisierung, dem individuellen Studienbeginn für die/den Patientin/Patienten, bzw. Therapiestart kann somit als statistischer Kennwert die Gesamtüberlebensrate (engl. overall survival rate), der Prozentsatz der noch lebenden StudienteilnehmerInnen, angegeben werden. Häufig finden sich Angaben zu Zeitspannen wie nach  $\frac{1}{2}$ , 1, 3 oder 5 Jahren [26].

Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit wird häufig der abgeleitete Kennwert des medianen Gesamtüberlebens (engl. median overall survival) angegeben. Es gibt jene Zeitspanne an, nach der genau die Hälfte der Patientinnen/Patienten noch lebt. Dieser Kennwert ist auch ein gebräuchlicher Weg Patientinnen/Patienten Prognosen für unterschiedlichste letale Erkrankungen zu vermitteln.

### 2.2.3 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (engl. progression-free survival) ist ein mit der Gesamtüberlebensrate eng verwandter Endpunkt. Definiert als jene Zeitspanne, nach der ein Fortschreiten der Erkrankung zu erkennen ist. Dies setzt engmaschige Follow-up-Besuche mit geeigneten diagnostischen Untersuchungsmethoden, wie z.B. Bildgebung voraus. Speziell bei sehr erfolgreichen Therapien bzw. langsamen Verlauf der Erkrankung ist dieser Parameter praktikabel, da er die Studiendauer gegenüber dem klassischen Endpunkt Tod signifikant verkürzt [27].

Auch hier wird häufig der abgeleitete Kennwert des medianen progressionsfreien Überlebens (engl. median progression-free survival) verwendet. Also jene Zeitspanne, nach der bei genau der Hälfte der Patientinnen/Patienten noch kein Fortschreiten der Erkrankung zu erkennen ist.

### 2.2.4 Hazard Ratio

Sowohl für die Gesamtüberlebensrate als auch das progressionsfreie Überleben ist es üblich nicht nur die Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt, sondern den kom-

pletten Verlauf über die Zeit in Form eines Kaplan-Meier Diagramms sowohl für die Interventionsgruppe als auch die Kontrollgruppe anzugeben [28].

Die jeweilige Hazard Ratio, also die Gesamtüberlebensrate Hazard Ratio oder die progressionsfreies Überleben Hazard Ratio, ist ein statistischer Kennwert, welcher jeweils die Kurvenverläufe („Hazard“) der Interventionsgruppe zu jenen der Kontrollgruppe in Relation („Ration“) setzt. Vereinfacht dargestellt drückt die Hazard Ratio, die Chance das der Endpunkt in der Interventionsgruppe eintritt geteilt durch die Chance das der Endpunkt in der Kontrollgruppe eintritt, aus. Für Patientinnen/Patienten der Interventionsgruppe ist aufgrund der für sie jeweils „negativen“ Endpunkte wie Tod oder erkennbares Fortschreiten der Erkrankung, somit jeweils eine Hazard Ratio kleiner eins vorteilhaft. Sie haben also eine tendenziell bessere Prognose als die Kontrollgruppe. Es sei darauf hingewiesen, dass es üblich ist die komplette Studiendauer mittels einer einzigen Hazard Ratio zu beschreiben. So kann bei sich im Kaplan-Meier Diagramm kreuzenden Kurvenverläufen der Effekt auftreten, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. 1 Jahr Gesamtüberlebensrate) zwar die eine Gruppe im Vorteil ist, insgesamt (Gesamtüberlebensrate Hazard Ratio) jedoch die Andere. [29].

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Aktuell publizierte Phase III Studien**

In der Recherche wurde besonderes Augenmerk auf aktuelle Publikationen von Phase III Studien gelegt. Stehen Medikamente welche ihre Wirksamkeit in der Phase III belegen können doch direkt vor der Zulassung, also breiten klinischen Anwendung. Um der Anforderung der Aktualität genüge zu tun wurden Publikationen der vergangenen Jahre, einschließlich dem Kalenderjahr 2013, berücksichtigt.

So konnten fünf Publikationen zu randomisierten kontrollierten Studien der Phase III mit therapeutischen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich identifiziert werden.

### 3.1.1 Studieneckdaten

**Tabelle 3.1**

*Überblick über aktuell publizierte randomisierte kontrollierte Studien der Phase III mit therapeutischen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich.*

---

Publikation	ClinicalTrials.gov	Wirkstoff	Sponsor	Studienbeginn
Ferris 2016 [30]	NCT02105636	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Mai 2014
Ang 2014 [31]	NCT00265941	Cetuximab	Radiation Therapy Oncology Group	November 2005
Vermorken 2013 [32]	NCT00460265	Panitumumab	Amgen	Mai 2007
Machiels 2015 [33]	NCT01345682	Afatinib	Boehringer Ingelheim	Jänner 2012
Harrington 2015 [34]	NCT00424255	Lapatinib	Glaxo- Smith- Kline	Dezember 2006

---

Die fünf relevanten, identifizierten Studien sind in Tabelle 3.1 aufgelistet. Zur eindeutigen Identifikation der Studien ist jeweils der Erstautor der Publikation mit Jahreszahl angegeben. Diese Konvention, Studien nach dem Erstautor zu benennen, wird auch in Folge der Arbeit beibehalten, wodurch eine schnelle und eindeutige Identifikation der jeweiligen Studie möglich ist. Unter der angegebenen ClinicalTrials.gov [35] Registrierungsnummer sind sämtliche Details zur Durchführung der Studie, wie z.B. der

## Ergebnisse

---

Originalstudientitel, zu finden. Es sind insgesamt fünf Studien zu drei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern, nämlich Nivolumab, Cetuximab und Panitumumab und zwei Studien zu unterschiedlichen Tyrosinkinase-Inhibitoren, nämlich Afatinib und Lapatinib. Vier der Studien wurden direkt von Pharmakonzernen als Sponsor finanziert. Die Studie Ang 2014 wurde hingegen von der Radiation Therapy Oncology Group, via National Cancer Institute via National Institutes of Health, US, direkt von der öffentlichen Hand finanziert. Der jeweilige Studienbeginn liegt zwischen November 2005 und Mai 2014. Es handelt sich dabei jeweils um Zwischenauswertungen.

### 3.1.2 Studienmedikation in Erprobung

**Tabelle 3.2**

*Überblick über die Handelsnamen und Angriffspunkte der monoklonalen Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren der Phase III Studien.*

---

Publikation	Wirkstoff	Handelsname	Angriffspunkt
Ferris 2016	Nivolumab	Opdivo®	PD-1 Rezeptor
Ang 2014	Cetuximab	Erbix®	EGFR
Vermorken 2013	Panitumumab	Vectibix®	EGFR
Machiels 2015	Afatinib	Giotrif®	EGFR, HER2, HER4
Harrington 2015	Lapatinib	Tyverb®	EGFR, HER2

---

Die Handelsnamen und jeweiligen Angriffspunkte der monoklonalen Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitoren aus den fünf relevanten Studien sind in Tabelle 3.2 aufgelistet.



### 3.1.3 Einschlusskriterien und Therapiestrategien

**Tabelle 3.3**

*Einschlusskriterium und Therapiestrategie für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe der Phase III Studien.*

Publikation	Einschlusskriterium	Interventionsgruppe (n)	Kontrollgruppe (n)
Ferris 2016	ECOG 0-1	Nivolumab nach Chemotherapie (240)	Methotrexat od. Docetaxel od. Cetuximab nach Chemotherapie (121)
Ang 2014	ECOG 0-1	Cetuximab und Radiochemotherapie (447)	Radiochemotherapie (444)
Vermorken 2013	ECOG 0-1	Panitumumab und Chemotherapie (327)	Chemotherapie (330)
Machiels 2015	ECOG 0-1	Afatinib nach Chemotherapie (322)	Methotrexat nach Chemotherapie (161)
Harrington 2015	tumorfreier Rand kl. 5 mm od. extrakapsuläre Ausbreitung	Lapatinib und Radiochemotherapie nach OP (346)	Radiochemotherapie nach OP (342)

Die Einschlusskriterien bezüglich Stadium der Plattenepithelkarzinome und Therapiestrategien der fünf relevanten Studien sind in Tabelle 3.3 zu entnehmen. Vier Studien geben als Einschlusskriterium einen ECOG [36] von 0 oder 1 an. Die Studie Harrington 2015, welche als einzige eine Operation vorsah, schloss Patientinnen/Patienten mit einem tumorfreien Rand kleiner als fünf Millimeter oder extrakapsuläre Ausbrei-

tung des Plattenepithelkarzinoms ein. In den Interventionsgruppen wurden jeweils ein monoklonaler Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitor eingesetzt. Weitere Teile der Therapie bestanden aus OP, Chemotherapie oder Radiochemotherapie. In den Kontrollgruppen wurde nur bei der Studie Ferris 2016 teils auch ein monoklonaler Antikörper, Cetuximab, eingesetzt.

### 3.1.4 Ergebnisse Marker p16 Status

**Tabelle 3.4**

*Marker p16 Status Verteilung für die StudienteilnehmerInnen in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe der Phase III Studien. Die Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung einzelner nicht vorhandener Testergebnisse je Studiengruppe auf die vollen einhundert Prozent hochgerechnet.*

Publikation	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	positiv	negativ	positiv	negativ
Ferris 2016	56 %	44 %	45 %	55 %
Ang 2014	71 %	29 %	75 %	25 %
Vermorken 2013	24 %	76 %	20 %	80 %
Machiels 2015	18 %	82 %	21 %	79 %
Harrington 2015	15 %	85 %	13 %	87 %

Die positiv zu negativ Verteilung des Marker p16 Status für die StudienteilnehmerInnen in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe der Phase III Studien wird in Tabelle

3.4 angegeben. Die Studien weisen studienintern jeweils eine vergleichbare Verteilung des Marker p16 Statuses der Patientinnen/Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe auf. Die größte Differenz zeigt die Studie Ferris 2016 mit 56 % positiv in der Interventionsgruppe und 45 % in der Kontrollgruppe. Zwischen den Studien ist die Verteilung im Bereich von 13 % positiv bis 75 % positiv weit gestreut.

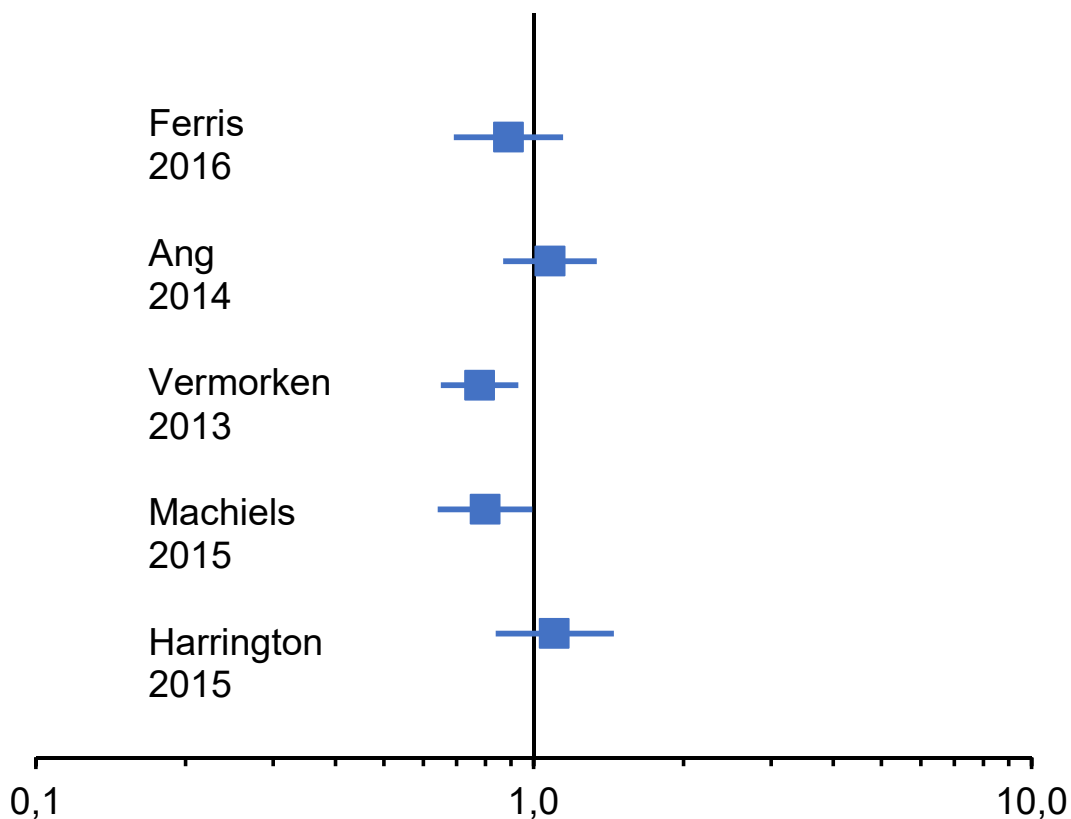
### 3.1.5 Ergebnisse progressionsfreies Überleben

**Tabelle 3.5**

*Studienergebnisse zum progressionsfreien Überleben in den Interventionsgruppen und Kontrollgruppen der Phase III Studien. Soweit angegeben wurde der Median angegeben, alternativ der 3 Jahre Wert.*

Publikation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Ferris 2016	Median: 2,0 Monate	Median: 2,3 Monate
Ang 2014	3 Jahre: 58,9 %	3 Jahre: 61,2 %
Vermorken 2013	Median: 5,8 Monate	Median: 4,6 Monate
Machiels 2015	Median: 2,6 Monate	Median: 1,7 Monate
Harrington 2015	3 Jahre: 56,9 %	3 Jahre: 57,7 %

Die Studienergebnisse bezüglich progressionsfreies Überleben sind in Tabelle 3.5 aufgelistet. Drei Studien geben medianes progressionsfreies Überleben von wenigen Monaten, im Bereich von 2,6 bis 5,8 Monaten, an. Zwei Studien, Ang 2014 und Harrington 2015, berichten jedoch von progressionsfreies Überleben 3 Jahre Werten im Bereich von 56,9 % bis 61,2 %.



**Abbildung 3.1**

*Forest Plot der progressionsfreies Überleben Hazard Ratios der Phase III Studien zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.*

Die progressionsfreies Überleben Hazard Ratio zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe wird im Forest Plot der Abbildung 3.1 dargestellt. Ferris 2016 mit HR 0,89 [95 % CI 0,70-1,13], Ang 2014 mit HR 1,08 [95 % CI 0,88-1,32], Vermorken 2013 HR 0,78 [95 % CI 0,66-0,92], Machiels 2015 mit HR 0,80 [95 % CI 0,65-0,98] und Harrington 2015 HR 1,1 [95 % CI 0,85-1,43]. Somit konnte bei Vermorken 2013 und Machiels 2015 ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben in Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

### 3.1.6 Ergebnisse Gesamtüberlebensrate

**Tabelle 3.6**

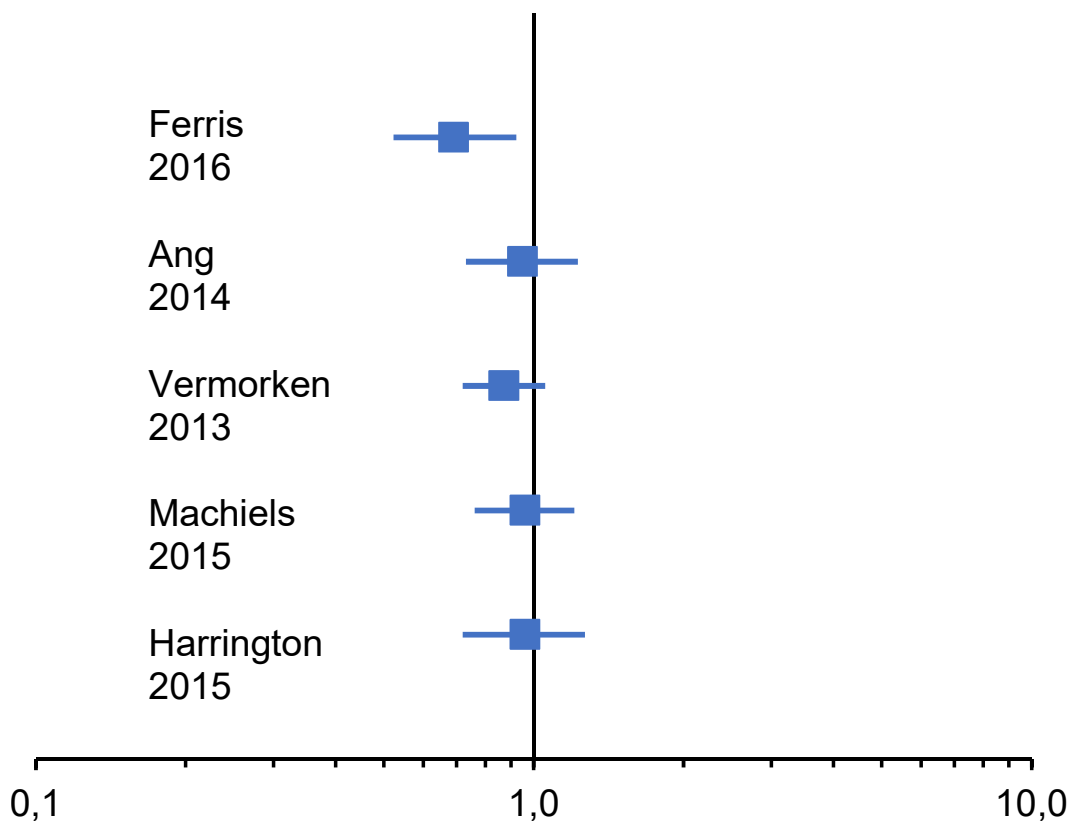
*Studienergebnisse zur Gesamtüberlebensrate in den Interventionsgruppen und Kontrollgruppen der Phase III Studien. Soweit angegeben wurde der Median angegeben, alternativ der 3 Jahre Wert.*

---

Publikation	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Ferris 2016	Median: 7,5 Monate	Median: 5,1 Monate
Ang 2014	3 Jahre: 75,8%	3 Jahre: 72,9%
Vermorken 2013	Median: 11,1 Monate	Median: 9,0 Monate
Machiels 2015	Median: 6,8 Monate	Median: 6,0 Monate
Harrington 2015	3 Jahre: 67,9%	3 Jahre: 66,2%

---

Die Studienergebnisse zur Gesamtüberlebensrate sind in Tabelle 3.6 aufgelistet. Drei Studien geben mediane Gesamtüberlebensraten von wenigen Monaten, im Bereich von 6,0 bis 11,1 Monaten, an. Zwei Studien, Ang 2014 und Harrington 2015, berichten jedoch von 3 Jahre Gesamtüberlebensraten im Bereich von 66,2 % bis 75,8 %.



**Abbildung 3.2**

*Forest Plot der Gesamtüberlebensrate Hazard Ratios der Phase III Studien zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.*

Die Gesamtüberlebensrate Hazard Ratio zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe wird im Forest Plot der Abbildung 3.1 dargestellt. Ferris 2016 mit HR 0,69 [95 % CI 0,53-0,91], Ang 2014 mit HR 0,95 [95 % CI 0,74-1,21], Vermorken 2013 HR 0,87 [95 % KI 0,73-1,04], Machiels 2015 mit HR 0,96 [95 % CI 0,77-1,19] und Harrington 2015 HR 0,96 [95 % CI 0,73-1,25]. Somit konnte bei Ferris 2016 eine statistische signifikant längere Gesamtüberlebensrate der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden.

### 3.2 Aktuell publizierte Phase II Studien

Ergänzend zu den aktuell publizierten Phase III Studien konnten in der Recherche für die Zukunft potentiell relevante Phase II Studien mit therapeutischen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren identifiziert werden. Stehen Medikamente, welche ihre Wirksamkeit in der Phase III belegen können direkt vor der Zulassung, also breiten

## Ergebnisse

---

klinischen Anwendung, so kann in Phase II von einem klinischen „Proof of Concept“ für die jeweilige Anwendung des Wirkstoffes gesprochen werden. Um der Anforderung der Aktualität genüge zu tun, wurden wiederum Publikationen der vergangenen Jahre, einschließlich dem Kalenderjahr 2013, berücksichtigt.

**Tabelle 3.7**

*Überblick über die Handelsnamen und Angriffspunkte der alternativen monoklonalen Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren in Phase II Studien.*

---

Publikation	Wirkstoff	Handelsname	Angriffspunkt
Reddy 2014 [37]	Nimotuzumab	Theraloc®	EGFR
Saloura 2014 [38]	Zalutumumab	–	EGFR
Yao 2014 [39]	Bevacizumab	Avastin®	VEGF
Swiecicki 2015 [40]	Axitinib	Inlyta®	VEGF Rezeptor

---

In Tabelle 3.7 wird ein Überblick mit Publikation, Handelsnamen und Angriffspunkt über monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren gegeben, welche bis zum aktuellen Zeitpunkt nur in Phase II Studien erprobt wurden. Mit Nimotuzumab und Zalutumumab sind zwei weitere monoklonale Antikörper mit dem bereits bekannten Angriffspunkt EGFR vertreten. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab in der Studie Yao 2014 bindet an den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), ist also der Gruppe der Angiogenesehemmer zuzurechnen. Mit Axitinib in Swiecicki 2015 ist auch ein Tyrosinkinase-Inhibitor aus der Gruppe der Angiogenesehemmer vertreten. Er setzt bei den VEGF Rezeptoren des vaskulären Endothels an.

**Tabelle 3.8**

*Überblick über die Therapiestrategie für die Interventionsgruppe der alternativen monoklonalen Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren in Phase II Studien.*

---

Publikation	Therapiestrategie	Interventionsgruppe
Reddy 2014	Nimotuzumab mit Radiochemotherapie oder Radiotherapie	
Saloura 2014	Zalutumumab nach Chemotherapie	
Yao 2014	Bevacizumab mit Radiotherapie	
Swiecicki 2015	Axitinib als Monotherapie	

---

Ein Überblick über die Therapiestrategie für die Interventionsgruppe der alternativen monoklonalen Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren wird in Tabelle 3.8 gegeben. Hier werden wiederum in jeder der vier Studien unterschiedliche Varianten getestet, die Monotherapie, die Kombinationstherapie mit Radiotherapie oder Radiochemotherapie und als Zweitlinientherapie.



# 4 Diskussion

## 4.1 Aktuell publizierte Phase III Studien

Diese Arbeit zielt auf einen Überblick über neu verfügbare monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich, welche potentiell demnächst den Einzug in den klinischen Alltag schaffen könnten, ab. Somit sind Studien der Phase III im Blickpunkt, welche die letzte Stufe vor Zulassung eines Wirkstoffes darstellen. Hier sind zwei Studien mit monoklonalen Antikörpern besonders hervorzuheben, haben diese doch inzwischen eine FDA Zulassung für diese Indikation erreicht. Nivolumab, Handelsname Opdivo<sup>®</sup>, repräsentiert durch die Studie Ferris 2016 und Cetuximab, Handelsname Erbitux<sup>®</sup>, repräsentiert durch die Studie Ang 2014. Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren ist Afatinib, Handelsname Giotrif<sup>®</sup>, repräsentiert durch die Studie Machiels 2015, hervorzuheben, welcher der erste potentielle Kandidat für eine FDA Zulassung für Plattenepithelkarzinome im Kopf/Halsbereich dieses Wirkstofftyps ist.

Das nur fünf klinische Phase III Studien zu monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich im Zeitraum Jänner 2013 bis Oktober 2016 veröffentlicht wurden, deutet auf einen besonders ausgeprägten Publikationsbias hin. Der Publikationsbias beschreibt jenen Umstand, dass Studien mit positivem Ausgang tendenziell früher publiziert werden, als Studien mit neutralem oder negativem Ausgang, wo oft auf eine Publikation überhaupt verzichtet wird [41]. Hier sei besonders die Studie zu Nivolumab von Ferris 2016 hervorzuheben, welche erst im Mai 2014 begonnen wurde, aber aufgrund der positiven Zwischenergebnisse schnellstmöglich veröffentlicht wurde. Als negatives Beispiel sei Harrington 2015 zu Lapatinib aufgeführt, welches keine Vorteile aber etliche Nebenwirkungen brachte, und so ab Studienstart Dezember 2006 neun Jahre bis zur Publikation brauchte. Das Ziel dieser Arbeit, besonders vielversprechende Wirkstoffe zu identifizieren, wird durch den Publikationsbias durch sehr zeitnahe Publikation also unterstützt.

Der Mehrzahl der Wirkstoffe dient der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) auf der Zellmembran der Tumorzelle als Angriffspunkt. Monoklonale Antikörper wie Cetuximab und Panitumumab docken extrazellulär an den EGFR und blockieren diesen somit. Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Afatinib und Lapatinib blockieren hingegen zellintern die EGFR Tyrosinkinasen, also Signaltransduktionswege in der Tumorzelle. Einen alternativen Angriffspunkt stellt der Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Rezeptor an den T-Zellen dar, welcher von den monoklonalen Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab blockiert wird. Beide Therapieansätze werden stets mit einer initialen Radiotherapie oder Chemotherapie kombiniert, wobei die Interaktionen noch nicht geklärt sind [42].

Als Einschlusskriterium bezüglich der Plattenepithelkarzinom Diagnose wird für die klinischen Studien meist ein Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 festgesetzt. Der ECOG Performance Status ist vor allem bei fortgeschrittener Krebserkrankung ein guter prognostischer Indikator [43]. Die Aussagekraft im Umkehrschluss, also über die Schwere der Erkrankung, ist jedoch fraglich. Somit kann von einer Nichtvergleichbarkeit der klinischen Studien untereinander, aufgrund von Unterschieden in der Schwere der Erkrankung der Studienpopulationen, ausgegangen werden.

Bezüglich Therapiestrategien testen die klinischen Studien unterschiedlichste Varianten. So wird Nivolumab bei Ferris 2016 und Afatinib bei Machiels 2015 klar als Zweitlinientherapie bei nach einer Chemotherapie rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen getestet. Bei Harrington 2015 wird Lapatinib nach einer OP ergänzend zur Radiochemotherapie eingesetzt. Weitere Studienvarianten sind Ang 2014 mit Cetuximab ergänzend zur Radiochemotherapie und Vermorken 2013 mit Panitumumab ergänzend zur Chemotherapie. Auch für die bereits zugelassenen Cetuximab, Nivolumab und Pembrolizumab gilt die Zulassung aufgrund der noch geringen Datenlage dezidiert nur für eine genau definierte Therapiestrategie, aktuell jeweils Zweitlinientherapien.

Der Marker p16 Status als Surrogatmarker für HPV wurde in allen fünf Studien erhoben. Innerhalb der Studien ist jeweils die zu erwartende Gleichverteilung zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu erkennen. Es wurde also jeweils erfolgreich randomisiert. Veröffentlichte Daten gehen von einem Anteil der HPV positiven Plattenepithelkarzinome von ca. 35 % aus [44]. Die Daten der vorliegenden Studien liegen grob in diesem Bereich. Die große Schwankungsbreite von nur 13 % positiven bei Harrington 2015 bis 75 % bei Ang 2014 kann jedoch anhand der Informationen aus den Publikationen nicht schlüssig erklärt werden.

Ein möglichst langes progressionsfreies Überleben ist als Hauptziel jeder Therapie des Plattenepithelkarzinoms anzusehen. Die entsprechende Hazard Ratio zeigt in zwei Studien signifikant positive Ergebnisse, Vermorken 2013 HR 0,78 [95 % KI 0,66-0,92] und Machiels 2015 HR 0,80 [95 % CI 0,65-0,98]. In Zeitspannen, also medianes progressionsfreies Überleben, relativiert sich der wahrnehmbare Vorteil für die/den Patientin/Patienten jedoch. So steigt bei Vermorken 2013 der Median von 4,6 auf 5,8 Monate, also nur um 1,2 Monate bzw. 26 %, bei Machiels 2015 von 1,7 auf 2,6 Monate, also um 0,9 Monate bzw. 52 %. Hier zeigt sich an den extrem unterschiedlichen Zeit-horizonten des progressionsfreien Überlebens die Nichtvergleichbarkeit der Studien untereinander. So erreichen zwei nicht signifikante Studien (Ang 2014 und Harrington 2015) sogar in den Kontrollgruppen ein medianes progressionsfreies Überleben jenseits der drei Jahre und nicht nur von wenigen Monaten. Bei Ferris 2016 weist die Interventionsgruppe mit 2,0 Monaten ein kürzeres medianes progressionsfreies Überleben als die Kontrollgruppe mit 2,3 Monaten auf. Im Verlauf der Studiendauer kreuzen die Kurven sich jedoch, das Blatt wendet sich, die Hazard Ratio wird mit 0,89 [95 % CI 0,70-1,13] insgesamt doch leicht positiv für die Interventionsgruppe.

Bei der Gesamtüberlebensrate können alle fünf Studien ein tendenziell positives Ergebnis für die jeweilige Interventionsgruppe, also die Therapie mit einem monoklonalen Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitor, zeigen. Statistische Signifikanz kann jedoch nur von Ferris 2016 (Nivolumab) mit HR 0,69 [95 % CI 0,53-0,91] erreicht werden. Die mediane Gesamtüberlebensrate stieg hier von 5,1 Monate auf 7,5 Monate, also um 2,4 Monate bzw. 47 %. Auf diesem sehr positiven Studienergebnis basierend erfolgte im November 2016 direkt die FDA Zulassung von Nivolumab für Plattenepithelkarzinome im Kopf/Halsbereich in der in der Studie getesteten Variante als Zweitlinientherapie nach Chemotherapie. Es wird also auch von den Zulassungsbehörden, dem Endpunkt Gesamtüberlebensrate besonderes Gewicht beigemessen. Neben der subjektiven Sichtweise, dass eine Verlängerung des Lebens immer positiv ist, spricht objektiv vor allem die Eindeutigkeit des Ereignisses Tod, also das Vermeiden jeglichen Biases, für den Endpunkt Gesamtüberlebensrate [26].

Das komplexe Thema der Nebenwirkungen kann nur schwer anhand der in den Publikationen angegebenen Daten aufgearbeitet werden und würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Sind in allen Publikationen Nebenwirkungen in Form von Adverse Events detailliert dokumentiert, so ist deren Beurteilung doch sehr subjektiv. Prinzipiell haben Wirkstoffe in der Phase III bereits in früheren Phasen eine vertretbare allgemeine Verträglichkeit gezeigt. Die systemische Verabreichung sowohl von monoklonalen Antikörpern als auch von Tyrosinkinase-Inhibitoren verursacht im Allgemeinen auch systemische Nebenwirkungen [45].

### 4.2 Aktuell publizierte Phase II Studien

Phase II Studien stellen für einen Wirkstoff einen klinischen „Proof of Concept“ dar, bei dem an einer relativ kleinen Studienpopulation die prinzipielle Effektivität einer Therapiestrategie für einen Wirkstoff getestet wird. Konnten in der Recherche zahlreiche Phase II Studien mit alternativen Therapiestrategien für die bereits aus Phase III Studien bekannten Wirkstoffe identifiziert werden, so sind doch alternative Wirkstoffe vom besonderem Interesse. Vier alternative Wirkstoffe konnten in der Recherche identifiziert werden, nämlich die Studie Reddy 2014 mit Nimotuzumab, Handelsname Theraloc<sup>®</sup>, Studie Saloura 2014 mit Zalutumumab, Studie Yao 2014 mit Bevacizumab, Handelsname Avastin<sup>®</sup>, und Studie Swiecicki 2015 mit Axitinib, Handelsname Inlyta<sup>®</sup>.

Nimotuzumab in Reddy 2014 ist ein weiterer Vertreter der EGFR blockierenden monoklonalen Antikörper. In der Studie zeigt speziell die Kombination von Nimotuzumab mit einer Radiochemotherapie vielversprechende Ergebnisse, die 5 Jahre Gesamtüberlebensrate liegt in der Interventionsgruppe bei 57 % gegenüber 26 % in der Kontrollgruppe. Bei vergleichbarer Wirkung wie Cetuximab weist Nimotuzumab eine bessere generelle Verträglichkeit auf [46]. Zahlreiche Eigentümerwechsel seit der ursprünglichen Entwicklung am Center of Molecular Immunology, Havanna, Kuba bremsen bisher die erfolgreiche Etablierung gegenüber anderen anti EGFR Antikörpern. Aufgrund der undurchsichtigen Studienlage ist Nimotuzumab für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich in Amerika und Europa noch nicht zugelassen, jedoch in Ländern wie Argentinien, Indien, Kuba, Kolumbien, Elfenbeinküste, Gabun, Ukraine, Peru und Sri Lanka [47].

Zalutumumab in Yao 2014 war ein weiterer EGFR blockierender monoklonaler Antikörper. Nach negativen Studienergebnissen wurde die Entwicklung von Zalutumumab durch Genmab A/S, Utrecht, Niederlande eingestellt [48].

Bevacizumab in Yao 2014 stellt als anti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Antikörper, somit als Angiogenesehemmer, einen alternativen Angriffspunkt dar. Bevacizumab hat für diverse Krebserkrankungen wie z.B. Mammakarzinom, Bronchi-alkarzinom und Nierenzellkarzinom die Zulassung. Dementsprechend wird laufend versucht die Indikation auszuweiten, was neben der oben genannten Studie zu vier weiteren Studien zu Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich in den letzten Jahren geführt hat [49–52]. Keine dieser Studien konnte jedoch eine erfolgreiche Therapiestrategie etablieren, wobei Salama et al. 2011 aufgrund eines wesentlich

## Diskussion

---

kürzeren progressionsfreiem Überleben in der Bevacizumab Interventionsgruppe abgebrochen werden musste [49]. Generell wird der Benefit für den Patienten von Bevacizumab in der Krebstherapie sehr kritisch gesehen [53].

Axitinib in Swiecicki 2012 ist ein VEGF Rezeptor Tyrosinkinase-Inhibitor, und wirkt somit direkt im vaskulären Endothel als Angiogenesehemmer. Die Studienautoren sind der Meinung, dass in gewissen Fällen eine Monotherapie mit Afatinib aufgrund der geringen Nebenwirkungen und einem positiven Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate in Betracht gezogen werden sollte. Afatinib hat seit 2012 die FDA Zulassung als Zweitlinientherapie bei Nierenzellkarzinomen [54], von der Durchführung weiterer Studien bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf/Halsbereich ist auszugehen.

## 5 Schlussbetrachtung

Diese Arbeit schafft einen Überblick über monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich. Zur Zeit sind drei monoklonale Antikörper, Cetuximab, Nivolumab und Pembrolizumab, für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich durch die Food and Drug Administration zugelassen. Die Zulassung ist aktuell auf rezidivierende oder metastatische Karzinome und auf eine genau definierte Kombination mit Radiotherapie oder Chemotherapie beschränkt. Es hat noch kein Tyrosinkinase-Inhibitor eine Zulassung für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich.

Die Recherche nach aktuell publizierten Phase III Studien brachte fünf Publikationen hervor. Nivolumab verlängert als Zweitlinientherapie nach Chemotherapie die Gesamtüberlebensdauer gegenüber Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab signifikant (Studie Ferris 2016). Cetuximab verbessert als Zusatztherapie zur Radiochemotherapie das Ergebnis nicht (Studie Ang 2014). Panitumumab verlängert als Zusatztherapie zur Chemotherapie das progressionsfreie Überleben, nicht jedoch die Gesamtüberlebensrate (Studie Vermorken 2013). Afatinib verlängert als Zweitlinientherapie gegenüber Methotrexat das progressionsfreie Überleben signifikant (Studie Machiels 2015). Lapatinib zeigt als Ergänzung zur Radiochemotherapie keine Vorteile (Studie Harrington 2015).

Die Recherche nach weiteren monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren in publizierten Phase II Studien brachte vier Ergebnisse, nämlich die Studie Reddy 2014 mit Nimotuzumab, Studie Saloura 2014 mit Zalutumumab, Studie Yao 2014 mit Bevacizumab und Studie Swiecicki 2015 mit Axitinib. Hier haben besonders Nimotuzumab und Axitinib Potential für die Zukunft.

Abschließend sei festgehalten, dass monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren das Potential haben in naher Zukunft routinemäßig als Ergänzung zur Radiotherapie oder Chemotherapie des Plattenepithelkarzinoms im Kopf/Halsbereich eingesetzt zu werden.

# Literatur

1. Bose, P., Brockton, N. T. & Dort, J. C. Head and neck cancer: from anatomy to biology. *International journal of cancer* **133**, 2013–23 (11/2013).
2. Argiris, A, Kotsakis, A. P., Hoang, T, Worden, F. P., Savvides, P, Gibson, M. K., Gyanchandani, R, Blumenschein, G. R., Chen, H. X., Grandis, J. R., Harari, P. M., Kies, M. S. & Kim, S. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of oncology : Official journal of the European Society for Medical Oncology* **24**, 220–5 (01/2013).
3. Wirth, L. J., Dakhil, S., Kornek, G., Axelrod, R., Adkins, D., Pant, S., O'Brien, P., Debruyne, P. R., Oliner, K. S., Dong, J. & Murugappan, S. PARTNER: An open-label, randomized, phase 2 study of docetaxel/cisplatin chemotherapy with or without panitumumab as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral oncology* **61**, 31–40 (10/2016).
4. Genetic Home Reference, U.S. National Library of Medicine. *Genetic Home Reference – head and neck squamous cell carcinoma* <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>> (2016).
5. Scully, C., de Almeida, O., Bagan, J., Dios, P. & Taylor, A. *Oral Medicine and Pathology at a Glance* (Wiley, 2013).
6. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA: A cancer journal for clinicians* **66**, 7–30 (2016).
7. Pelucchi, C., Gallus, S., Garavello, W., Bosetti, C. & La Vecchia, C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *European journal of cancer prevention : The official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* **17**, 340–4 (08/2008).
8. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H. & Höfler, H. *Pathologie - mit rund 150 Tabellen* 5. Aufl. (Elsevier, Urban & Fischer, M, 2012).

9. Guggenheimer, J, Verbin, R. S., Johnson, J. T., Horkowitz, C. A. & Myers, E. N. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* **64**, 932–5 (08/1989).
10. Argiris, A. & Eng, C. in *Head and Neck Cancer* (Hrsg. Bruce, B. & Gregory, M.) 15–60 (Springer US, Boston, MA, 2003).
11. Brierley, J., Gospodarowicz, M. & Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours* (Wiley, 2011).
12. Kreppel, M., Nazarli, P., Grandoch, A., Safi, A.-F., Zirk, M., Nickenig, H.-J., Scheer, M., Rothamel, D., Hellmich, M. & Zöller, J. E. Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma - Comparison of the prognostic significance. *Oral oncology* **60**, 68–73 (09/2016).
13. Hikma Pharma GmbH. *Solide Tumoren - Kopf-Hals-Tumoren inkl. Nasopharynx-Ka. - Klassifikation* <[http://www.onkologie2016.de/solidetumoren/hno/kopf\\_klassifikation.htm](http://www.onkologie2016.de/solidetumoren/hno/kopf_klassifikation.htm)> (2016).
14. Dequanter, D, Shahla, M, Aubert, C, Deniz, Y & Lothaire, P. Prognostic value of FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncotargets and therapy* **8**, 2279–83 (2015).
15. Kreppel, M, Kreppel, B & Zöller, J. E. PET/CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *Oral diseases* (07/2016).
16. Charous, S. J. in *Head and Neck Cancer* (Hrsg. Bruce, B. & Gregory, M.) 85–113 (Springer US, Boston, MA, 2003).
17. Bentz, B. G. & Kraus, D. H. in *Head and Neck Cancer* (Hrsg. Bruce, B. & Gregory, M.) 145–197 (Springer US, Boston, MA, 2003).
18. Sanofi-Aventis GmbH. *Monoklonale Antikörper – Evolution einer neuen Substanzklasse* <<https://mein.sanofi.at/Therapiegebiete/hypercholesterinaemie/Monoklonale-Antikoerper>> (2016).
19. Dostalek, M., Gardner, I., Gurbaxani, B. M., Rose, R. H. & Chetty, M. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies*. **2**, 83–124 (02/2013).
20. Trivedi, S., Srivastava, R. M., Concha-Benavente, F., Ferrone, S., Garcia-Bates, T. M., Li, J. & Ferris, R. L. Anti-EGFR Targeted Monoclonal Antibody Isotype Influences Antitumor Cellular Immunity in Head and Neck Cancer Patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **22**, 5229–5237 (11/2016).



21. Swanson, M. S. & Sinha, U. K. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer—review of current data. *Oral oncology* **51**, 12–5 (01/2015).
22. Müller-Tidow, C., Krug, U., Brunnberg, U., Berdel, W. E. & Serve, H. Tyrosinkinasen als Ziele neuer onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl International* **104**, A–1312– (2007).
23. Lorch, J. H., Posner, M. R., Wirth, L. J. & Haddad, R. I. Seeking alternative biological therapies: the future of targeted molecular treatment. *Oral oncology* **45**, 447–53 (2008).
24. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. *PubMed – Search* <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> (2016).
25. Ndiaye, C., Mena, M., Alemany, L., Arbyn, M., Castellsagué, X., Laporte, L., Bosch, F. X., de Sanjosé, S. & Trottier, H. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology* **15**, 1319–31 (11/2014).
26. Driscoll, J. J. & Rixe, O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* **15**, 401–5.
27. Cheema, P. K. & Burkes, R. L. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)* **20**, e150–60 (04/2013).
28. Dudley, W. N., Wickham, R. & Coombs, N. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *Journal of the advanced practitioner in oncology* **7**, 91–100 (2016).
29. Spruance, S. L., Reid, J. E., Grace, M. & Samore, M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **48**, 2787–92 (08/2004).
30. Ferris, R. L., Blumenschein, G., Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Iglesias Docampo, L. C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., Geese, W. J., Kopit, J., Shaw, J. W. & Gillison, M. L. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine*, NEJMoa1602252 (10/2016).
31. Ang, K. K., Zhang, Q., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tan, P. F., Sherman, E. J., Weber, R. S., Galvin, J. M., Bonner, J. A., Harris, J., El-Naggar, A. K., Gillison, M. L., Jordan, R. C., Kanski, A. A., Thorstad, W. L., Trotti, A., Beitler, J. J., Garden, A. S., Spanos, W. J., Yom, S. S. & Axelrod, R. S. Randomized phase III

- trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 2940–2950 (2014).
32. Vermorken, J. B., Stöhlmacher-Williams, J., Davidenko, I., Licitra, L., Winkvist, E., Villanueva, C., Foa, P., Rottey, S., Skladowski, K., Tahara, M., Pai, V. R., Faivre, S., Blajman, C. R., Forastiere, A. A., Stein, B. N., Oliner, K. S., Pan, Z., Bach, B. A. & investigators, S. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *The Lancet. Oncology* **14**, 697–710 (07/2013).
33. Machiels, J.-P. H., Haddad, R. I., Fayette, J., Licitra, L. F., Tahara, M., Vermorken, J. B., Clement, P. M., Gauler, T., Cupissol, D., Grau, J. J., Guigay, J., Caponigro, F., de Castro, G., de Souza Viana, L., Keilholz, U., Del Campo, J. M., Cong, X. J., Ehrnrooth, E., Cohen, E. E. W. & LUX-H&N 1 investigators. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* **16**, 583–94 (05/2015).
34. Harrington, K., Temam, S., Mehanna, H., D’Cruz, A., Jain, M., D’Onofrio, I., Manikhas, G., Horvath, Z., Sun, Y., Dietzsch, S., Dubinsky, P., Holecova, P., El-Hariry, I., Franklin, N., Biswas-Baldwin, N., Legenne, P., Wissel, P., Netherway, T., Farrell, J., Ellis, C., Wang-Silvanto, J., Amonkar, M., Ahmed, N., Santillana, S. & Bourhis, J. Postoperative Adjuvant Lapatinib and Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Maintenance Lapatinib Monotherapy in High-Risk Patients With Resected Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of clinical oncology : Official journal of the American Society of Clinical Oncology* **33**, 4202–9 (12/2015).
35. ClinicalTrials.gov, U.S. National Institutes of Health. *clinicaltrials.gov – Search* <<https://clinicaltrials.gov/>> (2016).
36. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J, Davis, T. E., McFadden, E. T. & Carbone, P. P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* **5**, 649–55 (12/1982).
37. Reddy, B. K. M., Lokesh, V, Vidyasagar, M. S., Shenoy, K, Babu, K. G., Shenoy, A, Naveen, T, Joseph, B., Bonanthaya, R, Nanjundappa, Bapsy, P. P., Loknatha, Shetty, J., Prasad, K. & Tanvir Pasha, C. R. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the

- head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral oncology* **50**, 498–505 (05/2014).
38. Saloura, V., Cohen, E. E. W., Licitra, L., Billan, S., Dinis, J., Lisby, S. & Gauler, T. C. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **73**, 1227–39 (06/2014).
  39. Yao, M., Galanopoulos, N., Lavertu, P., Fu, P., Gibson, M., Argiris, A., Rezaee, R., Zender, C., Wasman, J., Machtay, M. & Savvides, P. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck* **37**, 1665–71 (11/2015).
  40. Swiecicki, P. L., Zhao, L., Belile, E., Sacco, A. G., Chepeha, D. B., Dobrosotskaya, I., Spector, M., Shuman, A., Malloy, K., Moyer, J., McKean, E., McLean, S., Wolf, G. T., Eisbruch, A., Prince, M., Bradford, C., Carey, T. & Worden, F. P. A phase II study evaluating axitinib in patients with unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer. *Investigational new drugs* **33**, 1248–56 (12/2015).
  41. Easterbrook, P. J., Berlin, J. A., Gopalan, R & Matthews, D. R. Publication bias in clinical research. *Lancet (London, England)* **337**, 867–72 (04/1991).
  42. Cohen, R. B. Current challenges and clinical investigations of epidermal growth factor receptor (EGFR)- and ErbB family-targeted agents in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer treatment reviews* **40**, 567–77 (05/2014).
  43. Chow, R., Chiu, N., Bruera, E., Krishnan, M., Chiu, L., Lam, H., DeAngelis, C., Pulezas, N., Vuong, S. & Chow, E. Inter-rater reliability in performance status assessment among health care professionals: a systematic review. *Annals of palliative medicine* **5**, 83–92 (04/2016).
  44. Termine, N, Panzarella, V, Falaschini, S, Russo, A, Matranga, D, Lo Muzio, L & Campisi, G. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **19**, 1681–90 (10/2008).
  45. Liu, L & Li, Y. The unexpected side effects and safety of therapeutic monoclonal antibodies. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* **50**, 33–50 (01/2014).

46. Zhai, R.-P., Ying, H.-M., Kong, F.-F., Du, C.-R., Huang, S., Zhou, J.-J. & Hu, C.-S. Experience with combination of nimotuzumab and intensity-modulated radiotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *OncoTargets and therapy* **8**, 3383–90 (2015).
47. Ramakrishnan, M. S., Eswaraiah, A., Crombet, T., Piedra, P., Saurez, G., Iyer, H. & Arvind, A. S. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin. *mAbs* **1**, 41–8 (2009).
48. Charles Bankhead. *OncoBriefs: Zalutumumab Misses Mark in H&N Cancer* <<http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/MHNCS/44436>> (2014).
49. Salama, J. K., Haraf, D. J., Stenson, K. M., Blair, E. A., Witt, M. E., Williams, R., Kunnavakkam, R., Cohen, E. E. W., Seiwert, T & Vokes, E. E. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **22**, 2304–9 (10/2011).
50. Fury, M. G., Lee, N. Y., Sherman, E., Lisa, D., Kelly, K., Lipson, B., Carlson, D., Stambuk, H., Haque, S., Shen, R., Kraus, D., Shah, J. & Pfister, D. G. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* **118**, 5008–14 (10/2012).
51. Hainsworth, J. D., Spigel, D. R., Greco, F. A., Shipley, D. L., Peyton, J., Rubin, M., Stipanov, M. & Meluch, A. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* **17**, 267–72 (2011).
52. Yoo, D. S., Kirkpatrick, J. P., Craciunescu, O., Broadwater, G., Peterson, B. L., Carroll, M. D., Clough, R., MacFall, J. R., Hoang, J., Scher, R. L., Esclamado, R. M., Dunphy, F. R., Ready, N. E. & Brizel, D. M. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **18**, 1404–14 (03/2012).
53. Wagner, A. D., Thomssen, C., Haerting, J. & Unverzagt, S. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD008941 (07/2012).

## Literatur

---

54. U.S. Food and Drug Administration. *Axitinib* <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm289439.htm>> (2016).

# Appendix

Vorbemerkung	Klassifikation	Klinik & Diagnostik	Therapie & Nachsorge	Weiterführende Informationen
--------------	----------------	---------------------	----------------------	------------------------------

## KOPF-HALS-TUMOREN INKL. NASOPHARYNX-KA.

### Klassifikation

Die Klassifikationen der verschiedenen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches erlauben hier nur ein grobes Raster, für einzelne Entitäten siehe TNM-Klassifikation maligner Tumore, 7. A., 2010, Springer Verlag.

TNM (einzelne Tumoren haben ein abweichendes T-Stadium)			
T1	Tumor ≤ 2 cm	T2	Tumor > 2 cm, aber ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm	T4a+b	Inv. benachbarter Strukturen (Knochen, Muskel, Halsweichteile, Haut etc.)
N1	solitärer ipsilateraler Lk ≤ 3 cm	N2a	solitärer ipsilat. Lk > 3 bis ≤ 6 cm
N2b	multiple ipsilaterale Lk ≤ 6 cm	N2c	bilaterale Lk ≤ 6 cm
N3	Lk > 6 cm		

Stadien (AJCC)	TNM		
I	T1 N0 M0	II	T2 N0 M0
III	T1-3 N1 M0 T3 N0 M0;		
IVA	T1-3 N2 M0 T4a N0-2 M0	IVB	T1-4 N3 M0 T4b N0-3 M0
IVC	T1-4 N0-3 M1		

### Histologie

**Kopf-Hals-Tumoren:** Plattenepithel-Ka., Adeno-Ka., Azinuszell-Ka., Mischtumoren, adenoid-zystisches Ka., Mukoepidermoid-Ka. Es überwiegen Plattenepithel-Ka., die sich aus prämaligen Dysplasien entwickeln. Somit wären sie einer Frühdiagnose prinzipiell gut zugänglich. Dennoch kommen viele Pat. aufgrund fehlender Frühsymptome und Begleiterkrankungen wie Alkoholismus erst in fortgeschrittenen Stadien zur Primärdiagnostik.

**Nasopharynx-tumoren:** Verhornendes Plattenepithel-Ka. (PEC) (25 %, EBV-negativ; früher WHO-Typ 1), nicht verhornendes PEC (12 %, EBV-positiv; früher WHO-Typ 2) sowie undifferenziertes Ka. (63 %, EBV-positiv; früher WHO-Typ 3, auch: lymphoepitheliales Ka. oder Schmincke-Regaud-Tumor). WHO-Typ 2 und 3 sind in der neuen Klassifikation zum nicht verhornenden PEC zusammengefasst (Chan et al. 2005). Sehr selten: Adeno-Ka., Lymphome und Weichteilsarkome.