

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Klinik für Strahlentherapie
Direktor: Prof. Dr. Claus Rödel

**Platinbasierte Chemotherapie versus Cetuximab simultan zur Re-Bestrahlung bei
rezidierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Eine retrospektive
Analyse**

Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nicolas Dornoff

aus Trier

Frankfurt am Main, 2016

Dekan: Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Vorsitzender: Prof. Dr. Brandts
Referent: PD Dr. Panagiotis Balermipas
Korreferent/in: Prof. Dr. Sader
ggf. 2. Korreferent/in: Prof. Dr. Stöver
Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Zusammenfassung | 3 |
| 2. Summary..... | 5 |
| 3. Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 4. Übergreifende Zusammenfassung | 7 |
| 4.1 Epidemiologie, Hintergrund und Ziele | 7 |
| 4.2 Medikamente in dieser Studie | 9 |
| 4.2.1 Cetuximab..... | 9 |
| 4.2.2 Cisplatin..... | 10 |
| 4.3 Patienten und Methoden | 11 |
| 4.4 Ergebnisse..... | 13 |
| 4.4.1 Patienten und Tumoreigenschaften | 13 |
| 4.4.2 Toxizität..... | 15 |
| 4.4.3 Überlebensdaten und prognostische Parameter | 15 |
| 4.5 Diskussion | 16 |
| 5. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte bzw. Publikationen..... | 20 |
| 6. Publikation..... | 21 |
| 7. Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation..... | 30 |
| 8. Literaturverzeichnis | 32 |
| 9. Anhang | 36 |
| 9.1 Tabelle 1: Patienten- und Tumoreigenschaften | 36 |
| 9.2 Tabelle 2: Statistik über die Dosen des Rückenmarks | 37 |
| 9.3 Tabelle 3: Nebenwirkungen (other than baseline)..... | 38 |
| 9.4 Tabelle 4 | 39 |
| 9.5 Abbildung 1 | 40 |
| 9.6 Abbildung 2 | 40 |
| 10. Schriftliche Erklärung..... | 41 |

1. Zusammenfassung

Re-Bestrahlung mit Cetuximab oder cisplatin-basierter Chemotherapie bei rezidierten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region.

Ziel. Lokoregionäre Rezidive sind der Hauptgrund für ein Therapieversagen nach primärer multimodaler Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (SCCHN). Wir verglichen die Effektivität und Toxizität von Cisplatin oder Cetuximab simultan zur Re-Bestrahlung (ReRT) bei inoperablen SCCHN-Rezidiven. Ein prognostischer Score sollte auf Grundlage verschiedener klinischer und pathologischer Faktoren etabliert werden.

Patienten und Methoden. 66 Patienten mit in vorbestrahlten Regionen rezidierten SCCHN wurden von 2007 bis 2014 simultan mit Cetuximab (n=33) oder cisplatin-basierter Chemotherapie (n=33) re-bestrahlt. Die Toxizität wurde wöchentlich sowie bei jedem Nachsorgetermin erfasst. Klinische Untersuchung, Endoskopie, CT- oder MRT-Untersuchungen wurden zur Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitskontrolle eingesetzt.

Ergebnisse. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,3 Monaten betrug das 1-Jahres-Überleben (OS) für ReRT mit Cetuximab 44,4% und mit cisplatin-basierter Chemotherapie 45,5% ($p=0.352$). Die lokalen Kontrollraten nach einem Jahr waren jeweils 46,4% und 54,2% ($p=0.625$); die Raten an Metastasenfreiheit 73,6% und 81% ($p=0.842$). Hämatologische Toxizität \geq Grad 3 kam in der Cisplatin-Gruppe häufiger vor ($p<0.001$), dagegen trat Schmerz \geq Grad 3 in der Cetuximab-Gruppe häufiger auf ($p=0.034$). Ein physiologischer Hb-Wert und ein längeres Intervall zwischen primärer RT und ReRT erwiesen sich als signifikante prognostische Faktoren für das OS (multivariat: $p=0.003$ und $p=0.002$). Die Rezidivlokalisierung sowie das GTV zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das OS in der multivariaten Analyse ($p=0.160$ und $p=0.167$). Ein auf Grundlage dieser Variablen konstruierter Prognose-Score (0 bis 4 Punkte) zeigte signifikante Überlebensunterschiede: 1-Jahres-OS für 0/1/2/3/4 Prognosepunkte: 10%, 38%, 76%, 80% und 100% ($p<0.001$).

Schlussfolgerung. Sowohl Cetuximab- als auch Cisplatin-basierte ReRT für SCCHN-Rezidive sind gut durchführbare und effektive Behandlungsoptionen mit vergleichbaren Ergebnissen bezüglich Tumorkontrolle und Überleben. Die akuten Nebenwirkungen könnten gering variieren. Unser Prognose-Score könnte zur Identifizierung der für

ReRT geeigneten Patienten sowie zur Stratifizierung in künftigen klinischen Studien dienen.

2. Summary

Re-irradiation with cetuximab or cisplatin-based chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Purpose. Locoregional recurrence remains the main pattern of failure after primary combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). We compared the efficacy and toxicity of either cisplatin or cetuximab in combination with re-irradiation (ReRT) for recurrent irresectable SCCHN. Various clinicopathological factors were investigated to establish a prognostic score.

Patients and methods. Between 2007-2014, 66 patients with recurrent SCCHN, originating in a previously irradiated area, received concomitant cetuximab (n=33) or cisplatin-based chemotherapy (n=33) and ReRT. Toxicity was evaluated weekly and at every follow-up visit. Physical examination, endoscopy, CT- or MRI-scans were used to evaluate response and disease control.

Results. With a mean follow-up of 18.3 months, the 1-year-overall survival (OS) for Re-RT with cetuximab and cisplatin-based chemotherapy was 44.4% and 45.5% (p=0.352), respectively. Local control rates were 46.4% and 54.2% (p=0.625), freedom from metastases rates 73.6% and 81% (p=0.842) at one year, respectively. Haematological toxicity \geq grade 3 occurred more often in the cisplatin-group (p<0.001), pain \geq grade 3 was increased in the cetuximab-group (p=0.034). A physiological haemoglobin level and a longer interval between primary RT and ReRT, proved to be significant prognostic factors for OS (multivariate: p=0.003, p=0.002 respectively). The site of the recurrence and the gross target volume did not show a significant impact on OS in multivariate analysis (p=0.160 and p=0.167). A prognostic-score based on these four variables identified significantly different subgroups: 1-year-OS for 0/1/2/3/4 prognostic points: 10%, 38%, 76%, 80% and 100% (p<0.001).

Conclusion. Both cetuximab- and cisplatin-based ReRT of SCCHN-recurrences are feasible and effective treatment options with comparable results concerning tumor control and survival. Acute adverse events may differ slightly. Our prognostic score could help to identify appropriate patients for ReRT and stratify patients within future clinical trials.

3. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| SCCHN | Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck |
| RT | Radiation= Bestrahlung |
| CT | Computertomographie |
| MRI | Magnetresonanztomografie |
| OS | Overall Survival= Gesamtüberleben |

| | |
|-------|---|
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| GTV | gross tumor volume |
| CTV | clinical target volume |
| PTV | planning target volume |
| KOF | Körperoberfläche |
| CTCAE | Common Toxicity Criteria for Adverse Events |
| EGFR | epidermal growth factor receptor |
| LCR | local control rate |
| FFM | freedom from metastases |
| KI | Konfidenzintervall |
| TTF | time to treatment failure |
| TDF | time to distant failure |
| TLF | time to local failure |
| DCR | disease control rate |
| DFS | disease free survival |
| HPV | Humane Papillomaviren |
| ESMO | European Society of Medical Oncology |
| HDR | high dose rate |
| SCLC | Small lung cell cancer |
| BED | biologische Äquivalenzdosis |
| Hb | Hämoglobin |
| CRT | Konformale Radiotherapie |

4. Übergreifende Zusammenfassung

4.1 Epidemiologie, Hintergrund und Ziele

Plattenepithelkarzinome im Kopf- Hals Bereich (SCCHN) sind die sechsthäufigste maligne Tumorentität weltweit und mehr als 200.000 Menschen sterben jährlich an dem Tumor oder dessen Folgen. Die Tumorentität ist durch eine hohe Rate an Lokalrezidiven charakterisiert, was natürlich einen Effekt auf die 5-JÜR hat, die ca.

50% bei diesen Patienten beträgt [1]. Das Überleben der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten verbessert. Dies wurde v.a. durch die an das Risiko angegliche multimodale Therapie mit Chemotherapie, Bestrahlung und molekular gerichteter Therapie erreicht [2, 3, 4, 5]. Dennoch bleibt das Lokalrezidiv das Hauptproblem für zuvor erfolgreich behandelte Patienten [4, 6]. Des Weiteren ist diese Gruppe von Patienten einem erhöhten Risiko für Zweitumoren mit einer Inzidenz von 3% de novo SCCHN pro Jahr, ausgesetzt [7, 8, 9]. Die radikale Resektion bleibt die kurative Therapie der Wahl um Patienten mit SCCHN Rezidiven oder Zweitumoren in einem vorbestrahlten Gebiet zu behandeln. Leider kommen nur ca. 20% dieser Patienten für eine radikale Resektion in Frage und speziell bei dieser Gruppe besteht ein hohes Risiko für lokalen und systemischen Tumorprogress [10, 11, 12]. Mit supportiver Therapie alleine ist das Überleben für diese Patienten stark begrenzt. Die palliativ-kombinierte Chemotherapie wird in dieser Situation oft genutzt aber trotz der erfolgversprechenden Kombination mit zielgerichteter Therapie ist das mittlere OS in den besten Fällen noch auf acht bis zehn Monate begrenzt [13, 14, 15].

Die einzige potentiell kurative Behandlung für Patienten mit einem inoperablen oder unvollständig entfernten lokalen Rezidiv ist ein zweiter Bestrahlungskurs. Auf Grund der schweren akuten und späten Nebenwirkungen eines zweiten Kurses von hoch dosierter Strahlung in derselben Region wird die Re- Bestrahlung in diesen Fällen noch nicht als Standardtherapieoption angesehen. Obwohl klar ist, dass die Nebenwirkungsrate bei ReRT höher ist als bei der primären Therapie, haben in der letzten Zeit viele klinische Studien gezeigt, dass die ReRT durchführbar ist und mit einem mindestens vergleichbaren Überleben wie die first-line Chemotherapie einhergeht [16, 17, 18].

Fortschritte in der Behandlungsplanung und -technik haben geholfen die Toxizität in den letzten Jahren zu senken [19]. Darüber hinaus wurden neue systemisch-zytotoxische und molekulare zielgerichtete Wirkstoffe benutzt um die Radiosensitivität zu verbessern und die RT Dosis möglichst niedrig zu halten [18, 20]. Leider wurde bisher keine prospektive Studie veröffentlicht, die die ReRT in Kombination mit zielgerichteter EGFR Inhibition (z.B. Cetuximab) mit klassischer Chemotherapie vergleicht.

Das Hauptziel dieser retrospektiven monozentrischen Studie ist der Vergleich von Effizienz und Toxizität der meist genutzten strahlensensibilisierenden Wirkstoffe in

dieser Situation, Cetuximab und Cisplatin, in Kombination mit ReRT, unter besonderer Beobachtung des Gesamtüberlebens. Außerdem versuchten wir die relevanten klinisch- und pathologisch-prognostischen Faktoren herauszufinden, um einen prognostischen Score zu bestimmen, der helfen soll die in Frage kommenden Patienten für dieses schwierige Behandlungskonzept einzugrenzen.

4.2 Medikamente in dieser Studie

4.2.1 Cetuximab

Cetuximab (Erbix[®]) ist seit Dezember 2008 für die Indikation Rezidive/metastasierste Plattenepithelkarzinome in Europa zugelassen, nachdem 2007 eine Studie veröffentlicht wurde, die zeigt, dass die Zugabe von Cetuximab zur Chemotherapie mit einem zusätzlichen Nutzen für Patienten mit Rezidiven oder metastasierten Tumoren assoziiert sein könnte [14].

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 gegen den epidermalen Wachstumsrezeptor EGFR, der vor allem bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (90%) überexprimiert und hochreguliert ist [21]. Er ist indiziert zur Behandlung von metastasierenden EGFR exprimierenden Kolorektalkarzinomen mit Ras- Wildtyp sowie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich. Bei Patienten mit Rezidiven oder lokal fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals- Bereich wird Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung angewandt. Die Cetuximabbehandlung sollte dabei eine Woche vor der RT beginnen: die Initialdosis beträgt $400\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche, danach einmal wöchentlich $250\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche.

Kontraindikation ist eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion dritten oder vierten Grades, wobei es zu Bronchospasmen, Urtikaria, Hypertonie, Bewusstlosigkeit oder Schock kommen kann.

Die wichtigste Nebenwirkung stellt die Hautreaktion dar, die bei über 80% der Patienten auftritt: Akne, Pruritus, Hauttrockenheit und Hautabschuppung. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählen die Hypomagnesiämie, der Anstieg der Leberenzyme sowie Mukositis. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Dehydratation, Hypokalziämie, Kopfschmerzen und Konjunktivitis.

Gelegentlich werden Keratitis, Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen beobachtet [22].

Bisher wurden verschiedene Metabolisierungswege von Cetuximab beschrieben: allen gemein war der Abbau des Antikörpers im Organismus in kleine Moleküle wie Peptide und Aminosäuren. Cetuximab wird als Antikörper-Rezeptorkomplex in die Zelle internalisiert und verdaut, während der EGFR wieder an die Plasmamembran zurückkehren kann [21]. In einer gemeinsamen Auswertung der bisherigen klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die kinetischen Kenngrößen nicht von den Faktoren Alter, Geschlecht, Rasse, Nieren- und Leberstatus abhängig ist [22].

4.2.2 Cisplatin

Das Chemotherapeutikum hemmt Wachstum und Teilung von Zellen durch ein Eingreifen in die DNA Replikation. Es enthält ein komplexgebundenes Platinatom, welches durch Quervernetzung zweier benachbarter Guanin- Basen den Zellstoffwechsel zum Stillstand bringt [23].

Cisplatin wird neben SCCHN bei einer Großzahl unterschiedlicher Tumoren eingesetzt. Dazu gehören Hodentumore, Ovarialkarzinome im Stadium Iib- IV, SCLC, fortgeschrittene Ösophaguskarzinome, bei metastasierenden und rezidivierenden Karzinomen der Zervix oder des Endometriums, bei Harnblasenkarzinomen und zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie von Osteosarkomen [24] [25].

Cisplatin kann abhängig von Histologie und Tumorstaging als Monotherapie, in Kombination mit anderen Zytostatika oder simultan zur RT zum Einsatz kommen.

Auf Grund vieler Nebenwirkungen, hier ist vor allem die Nephrotoxizität zu nennen, ist eine strenge Überwachung der labordiagnostischen Werte vor, während und nach Abschluss der Therapie notwendig. Eine Therapie sollte erst nach Normalisierung der Werte und Organfunktionen und dementsprechend folgenden Laborparameter durchgeführt werden: Serum-Kreatinin $\leq 130 \mu\text{mol/l}$ bzw. $\leq 1,5 \text{mg}/100 \text{ml}$, Harnstoff $< 25 \text{mg}/100 \text{ml}$, Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$ und Leukozytenzahl $> 4.000/\mu\text{l}$. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Infektionen auf Grund der entstehenden Neutropenie, Hypercholesterinämie, erhöhte Eisenspiegel im Blut, Hyperurikämie, periphere Polyneuropathien und damit einhergehend Sehbeschwerden, Hör- und Geschmackverlust. Beobachtet werden auch thromboembolische Ereignisse, sowie eine reversible Erhöhung der Leberwerte. Sehr häufig kommt es, wie auch bei Patienten in

unserer Studie zu einer Nierenschädigung mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion und erhöhten Serumkreatininspiegeln. Meist entwickelt sich diese Nephrotoxizität nach den ersten 2-3 Tagen oder 2 Wochen nach der ersten Cisplatingabe [24].

4.3 Patienten und Methoden

Zur Immobilisierung wurden dreidimensionale CT- basierte Planung und thermoplastische Masken genutzt. Das „planning target volume“(PTV) wurde definiert als die makroskopische TumorgroÙe(GTV) mit einem Sicherheitsradius von 10-15mm in alle Richtungen. Die obere und untere Grenze für das Risikoorgan „Rückenmark“ wurde mit 10mm über und unter den PTV Grenzen für beide Radiotherapiekurse festgelegt. Da sich die Dimensionen der behandelten Volumina in primärer und ReRT unterschieden, war die mediane Dosis weniger informativ. Daher werteten wir auch die Rückenmarksmaximaldosis in diesen Volumina aus. All diese Planungen wurden als 3D Dosis Berechnungen in der „Oncentra External Beam“ Software durch Nutzung eines „pencil beam algorithms“ durchgeführt.

Die Bestrahlung wurde unter Nutzung der Mehrfeldtechnik mit Photonenenergien von 6 MeV appliziert. Die Patienten wurden mit täglicher Fraktionierung (1,8 Gy/ Tag, 5 Mal wöchentlich) bestrahlt. Aus Sicherheitsgründen und um das Risiko schwerer Toxizität zu mindern wurde die kumulative Dosis des Rückenmarks (berechnet durch die Summe der Dosismaxima beider Therapieserien) auf ein Maximum von 67 Gy begrenzt. Die maximal tolerierte kumulative Rückenmarksdosis von 67 Gy normofraktioniert wurde nach den Empfehlungen von „Nieder, Grosu et al.“ ausgewählt [26]. Die Autoren haben gezeigt, dass eine kumulative Dosis von BED (2) = 135 Gy für beide Radiotherapien sicher appliziert werden könne (ausgehend davon dass 50 Gy (normal fraktioniert) als Toleranz für das Rückenmark bei Primärbehandlung akzeptabel ist).

Da in früheren Studien das herkömmliche Fraktionierungsschema mit akzeptabler Toxizität einherging, wurde es auch bei diesen Patienten angewandt. [19, 27] Bis heute gibt es keinen Beweis, dass ein hyperfraktionierter oder akzelerierter Fraktionierungsmodus zu besseren Ergebnissen führt, wenn gleichzeitig Zytostatika simulatan zu (Re-) Bestrahlung im Kopf-Hals Bereich verabreicht werden.

Die routinemäßig applizierte kumulative Dosis bei Re-Bestrahlung betrug zu Beginn der Analyse 2007 50 Gy, da die Evidenz für eine Dosisescalation zu dieser Zeit nicht vorhanden war. Als durch Studien gezeigt wurde, dass mit Dosen >58 Gy eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung erreicht werden kann [18, 28] änderten wir unser praktisches Vorgehen für die meisten Patienten mit dem Ziel einer Gesamtdosis von 59,4 Gy. Da diese Veränderung jedoch erst im zweiten Halbjahr 2011 in unserer Klinik etabliert wurde, bleibt die mittlere Dosis in dieser Studie niedriger.

Das Tumolvolumen und die vorgeschriebene Dosierung sind signifikante Prädiktoren für das Behandlungsergebnis bei zuvor bestrahlten rezidivierten Kopf-Hals Tumoren. Studien haben gezeigt, dass höhere Dosen mit signifikant höherer LCR einhergehen. Diese Erkenntnis wurde in unserer Studie bestätigt. Die niedrige Dosis von 50 Gy könnte erklären, dass es nur teilweise zu kompletter Remission kam. Es könnte auch die etwas niedrigere mediane Überlebenszeit von 10,7 Monaten, sowie die 1- und 2-Jahresüberlebensrate von 45% bzw. 22% erklären. Mehrere spätere Studien, bei denen höhere Dosen verwendet wurden, haben ein besseres Ergebnis gezeigt. Mit einer Dosis von > 58 Gy erreichten Salama JK et al. eine 3-Jahresüberlebensrate von 22% [18]. Rwigema et al. und Rudzianskas et al. haben durch Hypofraktionierung Ergebnisse mit größerer LCR und OS erzielt. Sie haben das Outcome bei vorbestrahlten SCCHN Rezidiven in Abhängigkeit von Tumolvolumen und Dosis bei stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) und HDR- Brachytherapie untersucht [29]. Durch SBRT wurde durch Applikation von bis zu 50 Gy in 5 Fraktionen ein 1- und 2- Jahres OS von 58,9% und 28,4% erreicht [29]. Höhere SBRT Dosen waren mit einer signifikant erhöhten LRC assoziiert. Große Tumorumfänge erforderten höhere SBRT Dosen um eine vergleichbar gute Ansprechrate wie bei kleinvolumigen Tumoren zu erreichen. [30] Rudzianskas verglich HDR Brachytherapie (30 Gy/12 Fraktionen) mit 3D-CRT Bestrahlung (50 Gy/ 25 Fraktionen) und zeigte ein 1- und 2- Jahres OS von 74% bzw. 67% zu 51% und 32% [29].

Die Chemotherapie bestand meist aus zwei Fünf-Tages-Kursen Cisplatin (20mg/m²KOF/Tag, mittlere kumulative Dosis für alle Patienten 200mg/m²) mit oder ohne 5-FU (600mg/m²/Tag) während der ersten und fünften Woche der RT. Cetuximab

wurde als zwei Stunden-Infusion mit einer Initialdosis von 400mg/m² verabreicht plus 250mg/m² einmal wöchentlich während der gesamten Bestrahlung. Unerwünschte Wirkungen und Blutwerte (inkl. metabolischem Stoffwechselprofil) wurden zu Beginn der Studie, einmal wöchentlich während der Behandlung und bei jeder Nachsorge (d.h. alle drei Monate in den ersten drei Jahren und alle sechs Monate in den darauffolgend zwei Jahren) dokumentiert. Um die Toxizität zu evaluieren wurde die „Common Toxicity Criteria for Adverse Events CTCAE Version 4.0“ herangezogen. Da die Version 4.0 erst 2009 veröffentlicht wurde, beurteilten wir die Toxizität zuvor mit der Version 3.0. Während der letzten Auswertung haben wir unser Bestes versucht die alten Datenbanken auf die letzte zu übertragen. Um die Ansprechrate und Tumorkontrolle zu bewerten fand eine körperliche Untersuchung, sowie KM-verstärktes CT oder MRT und wenn nötig eine Endoskopie statt. Die Follow-up Intervalle wurden definiert als Zeit vom Beginn der ReRT bis zum Datum des letzten Kontakts oder Todes. Der Tod, unabhängig von der Ätiologie, wurde als Endpunkt des OS, der lokoregionale Progress als Endpunkt für die LCR und distale Metastasen als Endpunkt für FFM gewertet. Das progressionsfreie Überleben („time to treatment failure“ –TTF) wurde berechnet von Beginn der ReRT bis zum letzten Kontakt oder Progress. Eine univariate Analyse wurde zu Ermittlung der Auswirkungen möglicher prognostischer Faktoren auf die verschiedenen Endpunkte durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Messung von Überlebensdaten genutzt und der Fischertest für die Analyse ordinaler Daten. Das Cox-Regressionsmodell (und eine „vorwärts“ Auswahlmethode) wurde für die multivariate Analyse der klinisch-pathologischen Faktoren mit prognostischem Einfluss auf das Gesamtüberleben verwendet. Um die Stabilität des Regressionsmodells auszuwerten wurde das Bootstrapping genutzt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Alle Statistiken wurden unter Verwendung von "IBM SPSS Version 21" erhoben.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Patienten und Tumoreigenschaften

Insgesamt wurden 66 Patienten, 50 Männer und 16 Frauen, mit einem Altersmedian von 62,3 (Intervall 41,7-82,6) Jahren zu Beginn der Studie analysiert. Die häufigsten

Lokalisationen für das Rezidiv waren die Mundhöhle (44%), gefolgt von Hypopharynx (20%). 41 Patienten (62%) waren Raucher und die deutliche Mehrheit (82%) hatte einen physiologischen Hb Wert vor Beginn der ReRT. Bei der Behandlung des Primärtumors haben 50 Patienten (76%) eine Cisplatin basierte Radiochemotherapie erhalten und 16 Patienten (24%) eine alleinige RT. Jeweils 28 (84%) Patienten in der Cetuximabgruppe und 22 (67%) in der Cisplatingruppe bekamen schon Cisplatin während ihrer Primärbehandlung. ($p=0,167$). Es gab keine Fälle in denen Patienten während der ersten Bestrahlung Cetuximab erhalten haben. Die median applizierte Dosis in der Rezidivregion während der ersten Bestrahlung betrug 64 Gy. 16 Patienten (24%) unterzogen sich einer makroskopisch unvollständigen chirurgischen Resektion (R2) vor der ReRT, d.h. ein inoperabler (Rest)Tumor konnte klinisch und pathologisch in diesen Fällen bestätigt werden. Das mediane Intervall zwischen den beiden RT Kursen betrug 24 (Bereich 5-281) Monate. Das mediane GTV des Rezidivs betrug 35 (Bereich 2,9-213) cm^3 , daraus resultierte ein mittleres PTV von 159,9 (Bereich 22,8-1345) cm^3 . Es wurden keine signifikanten Unterschiede über die Verteilung der klinisch-pathologischen Eigenschaften (Tabelle 1) in den beiden Behandlungsgruppen festgestellt.

Die mediane Strahlendosis aller Patienten für das PTV betrug 50,4 Gy (Bereich 1,8-72 Gy) und nur sieben Patienten, wovon 3 (9,1%) der Cetuximabgruppe und 4 (12,1%) der Cisplatingruppe angehörten, erhielten eine niedrigere Dosis ($p=1,000$). Rein inzidentell war, dass genau 33 Patienten (50%) parallel zur ReRT mit Cetuximab und 33 (50%) mit Cisplatin behandelt wurden. Bei 23 der 33 Patienten, die mit Cisplatin behandelt wurden, wurde zusätzlich 5-Fluoruracil ($600\text{mg}/\text{m}^2$) angewendet. Die mediane kumulative Dosis bei Cisplatin lag bei $200\text{mg}/\text{m}^2$ (Bereich 10- 300 mg/m^2) und bei Cetuximab bei $1650\text{mg}/\text{m}^2$ (Bereich 400-2400 mg/m^2), mit einer Anfangsdosis von $400\text{mg}/\text{m}^2$ und fünf weiteren Gaben à $250\text{mg}/\text{m}^2$.

Außerdem untersuchten wir die maximale und mediane Rückenmarksdosis während beider Bestrahlungskurse: die Strahlenbelastung auf diese empfindliche Region konnte mit einem Median aller Patienten von 0,46 Gy und einer mittleren Maximaldosis von 9,43 Gy (Bereich 0,17- 54,29 Gy) sehr niedrig gehalten werden. (Tabelle 2)

4.4.2 Toxizität

Die akute Gesamttoxizität zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied sich nicht signifikant: 57,6% bzw. 51,5% ($p=0,805$) der Patienten, die eine kombinierte ReRT mit Cetuximab bzw. Cisplatin erhalten haben, hatten mindestens eine Grad 3 oder höhere Toxizität (Tabelle 3). Es traten vier Grad 4 Ereignisse auf, davon eine Leukozytopenie, eine Mukositis sowie eine Notfalltracheotomie in der Cisplatingruppe und eine Gastrostomie assoziierte Peritonitis in der Cetuximabgruppe. Zwei Patienten starben während der ReRT (einer in jeder Gruppe): einer an einem Herzinfarkt und einer wahrscheinlich auf Grund eines zerebralen Insults, eine Obduktion wurde nicht durchgeführt. Hämatologische Toxizität (Leukozytose und Thrombozytopenie) trat häufiger in der Cisplatingruppe auf ($p<0,001$ und $p=0,001$), während Schmerzen häufiger in der Cetuximabgruppe beobachtet wurden ($p=0,034$). Wie erwartet wurde der akneiforme Ausschlag nur nach EGFR Hemmung beobachtet. 24,2% dieser Patienten entwickelten eine Akne dritten Grades.

Die häufigste Spätfolge war die Dysphagie; 46 Patienten (70%) entwickelten eine dauerhafte Form der Schluckstörung, die völlig neu war oder sich im Vergleich zu ReRT-Therapiebeginn verschlechterte. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamtdysphagierate zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (82% versus 58% für Cetuximab und Cisplatin, $p= 0,118$). Ein chronisches Lymphödem zweiten Grades trat bei 6 Patienten (18%) der Cetuximabgruppe und bei 5 Patienten (15%) der Cisplatingruppe auf. Ein Lymphödem dritten Grades kam nur einmal überhaupt vor (in der Cisplatingruppe). Trismus zweiten und dritten Grades trat bei drei Patienten auf (4,5%, alle in der Cetuximabgruppe, ein Patient mit Grad 2, zwei mit Grad 3). Andere Spätfolgen waren selten und traten nur in Einzelfällen auf (zwei Patienten mit Sialadenitis/ Xerostomie dritten Grades).

4.4.3 Überlebensdaten und prognostische Parameter

Die mediane Überlebensdauer für alle Patienten betrug 10,7 (Bereich 0,13- 80,6) Monate; das 1- und 2- Jahres OS betrug jeweils 45% bzw. 22%. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) betrug 7,8 Monate (95% Konfidenzintervall: 5,667 - 9,982), die Zeit bis zum lokalen Therapieversagen betrug (TLF) 14,9 Monate (95% KI:

6,981-22,739). Für den Endpunkt „time to distant failure“ (TDF) konnte kein Median berechnet werden, da zu wenige Ereignisse auftraten. Die Überlebensraten nach ReRT wurden auch abhängig von den begleitenden Arzneimitteln errechnet: das 1-Jahres und 2-Jahres OS für Cetuximab und Cisplatin betrug 44,4% versus 45,5% und 11,9% versus 30,3% ($p=0,352$; 1a). Die Kontrollrate der Erkrankung (DCR) wurde bei 36,8% versus 45,1% ($p=0,834$) beobachtet, die lokale Kontrollrate (LCR) 46,4% versus 54,2% ($p=0,0625$) und die Metastasenfreiheit (FFM) nach einem Jahr betrug 73,6% versus 81% ($p=0,842$) bei der Cetuximab- bzw. Cisplatingruppe. (Abbildung 1b-1d)

Es konnten vier klinisch-pathologische Faktoren identifiziert werden, die erheblich Auswirkungen auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse hatten: (1) GTV in $\text{ml} \leq$ erste Quartile, d.h. 19ml ($p=0,027$), (2) Region des Rezidivs ($p=0,007$) (Lymphknoten, Nasopharynx und Oropharynx waren dabei am günstigsten), (3) der Hämoglobinausgangswert (\geq vs. $<$ als der physiologische Wert, $p<0,001$) und (4) ein längeres Intervall zwischen den beiden RT Kursen ($>$ median, d.h. mehr als 24,5 Monate $p=0,001$). Im Gegensatz dazu hatten das Alter ($p=0,39$), das Geschlecht ($p=0,75$), Rauchergewohnheiten ($p=0,89$), vorherige begleitende Chemotherapie ($p=0,35$) und Teilresektion ($p=0,26$) vor der ReRT keinen prognostischen Einfluss.

In der Multivariatanalyse blieben der Hämoglobinausgangswert und ein längeres Intervall zwischen RT und ReRT signifikant ($p=0,003$ und $p=0,002$), während die Lokalisation des Rezidivs und das GTV keine Signifikanz erreichten ($p=0,160$ und $p=0,167$).

Wir haben dann einen prognostischen Score erstellt, wobei jeder der vier günstigen Faktoren (die in der univariaten Analyse signifikant waren) einen Punkt wert war, sodass ein möglicher Score zwischen 0 und 4 erreicht werden konnte. Wie in Abbildung 2 dargestellt, liegt das 1-Jahres OS für Patienten mit einem Wert von 0,1,2,3 und 4 Punkten bei jeweils 10%, 38%, 76%, 80% und 100% ($p<0,001$). Den fünf prognostischen Gruppen (0-4) waren jeweils 20, 21, 10, 13 und 2 Patienten zugeordnet.

4.5 Diskussion

Sowohl Cetuximab als auch Cisplatin sind gut etablierte Wirkstoffe zugelassen für die Kombination mit Radiotherapie [4, 5], trotzdem wurde bisher kein direkter prospektiver randomisierter Vergleich zur Behandlung rezidivierten SCCHN veröffentlicht. In einer

retrospektiven Analyse zeigten Koutcher et al. einen Vorteil für die primäre Behandlung des SCCHN in Bezug auf Tumorkontrolle und Überlebensrate für Cisplatin, ohne Unterschied bei den akuten Grad drei und vier Toxizitäten [31]. Ein kürzlich durchgeführter Match-Pair-Vergleich von 93 Patienten mit primärem SCCHN bestätigte hinsichtlich des OS auch die Überlegenheit der RT mit Cisplatin gegenüber Cetuximab, allerdings nur für Patienten unter 65 Jahren; bei älteren Patienten konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden [32]. Einige Forscher fanden einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cisplatin für LCR und DFS, aber nicht für das OS und zeigten dabei unterschiedliche Toxizitätsergebnisse [33, 34]. Andere Studien hingegen konnten keinen Unterschied bei Krankheitskontrolle und Überleben belegen [35, 36]. Interessanterweise beobachteten Pajares et al. einen Überlebensvorteil zugunsten von Cetuximab für Patienten mit HPV-p16 positivem SCCHN [37]. Eine entgegengesetzte Beobachtung (zugunsten von Cisplatin) wurde für eine Gruppe von 174 Patienten unter Berücksichtigung des HPV Status gemacht [38]. In einer der aktuellsten Studien bezüglich der primären Behandlung von SCCHN konnten hämatologische, renale und gastrointestinale v.a. durch Cisplatin und kutane Nebenwirkungen in der Cetuximabgruppe festgestellt werden. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (1:4 Tode) waren in der Cetuximabgruppe häufiger (19% vs. 3%, $p=0,044$). LCR und OS waren ähnlich [39]. In einer Studie, wo prospektiv die RT plus Panitumumab (ein anderer EGFR- Inhibitor) mit Radiochemotherapie (Cisplatin) verglichen wurde, wurde gezeigt, dass schwere Nebenwirkungen nicht signifikant häufiger in der Cisplatin- als in der Panitumumabgruppe (40% vs. 34%) vorkamen. Die 2 Jahres- LCR betrug 61% in der Chemotherapiegruppe vs. 51% in der Panitumumabgruppe ($p=0,06$) und das 2- Jahres PFS jeweils 62% vs. 41% ($p=0,03$) [40].

Bis zum heutigen Tag wurde noch keine Einigung zu den Patienten- Auswahlkriterien für ReRT als Behandlung für lokoregionales Rezidiv erzielt. Noch weniger Einigung besteht über das Medikament, das in diesem Rahmen als Radiosensitizer verwendet werden soll. Die simultane Anwendung von Cetuximab mit ReRT hat sich unabhängig von der genutzten Bestrahlungstechnik [20, 41, 42, 43, 44] in mehreren Studien als durchführbar und effektiv gezeigt, jedoch ist nach unserem Wissen, bisher kein Vergleich zwischen ReRT mit Cetuximab und Cisplatin veröffentlicht worden und nur eine Phase II prospektive Studie in der primären Situation [39].

In der retrospektiven Analyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Kohorten bezüglich Tumoransprechen, Tumorkontrolle und Überleben gefunden werden. (Abbildung 1b-1d). Die 2 Jahres-Überlebensrate für alle 66 Patienten betrug 22%. Diese steht im Einklang mit mehreren anderen Studien über ReRT bei SCCHN Rezidiven [45]. Die mittlere Überlebenszeit von 10,7 Monaten (für beide Kohorten) kann im Vergleich mit den besten randomisierten Studien über palliative Chemotherapie Kombinationen mithalten: 10,1 Monate in der EXTREME Studie [14] und 9,8 Monate in der CeFCid Studie [15] (wie in der ESMO gezeigt wurde).

Die hämatologische Toxizität wurde, wie erwartet, in der Gruppe mit Cisplatin häufiger beobachtet, während Schmerzen zweiten und dritten Grades häufiger in der Gruppe auftraten, in der Cetuximab als Radiosensitizer benutzt wurde. Eine mögliche Erklärung für die letztere Feststellung könnte die höhere Rate von Mukositis und Dermatitis in dieser Gruppe sein (jede für sich nicht signifikant erhöht: Dermatitis Grad 2/3: 24% in der Cetuximabgruppe versus 9% in der Cisplatingruppe; Mukositis \geq Grad 2: 51,5% versus 33,3% jeweils). Ähnliche Beobachtungen wurden in einer kürzlich veröffentlichten Studie zum Vergleich von Toxizitäten in der primären Behandlung von SCCHN [46] gemacht. Die Entwicklung eines Hautausschlags war prädiktiv als Antwort auf die ReRT mit Cetuximab, wie zuvor beschrieben [5]. Dysphagie war die häufigste Spätfolge und trat bei 70% der Patienten auf. Bei schwerer Dysphagie, was bei 14 Patienten (21,2%) der Fall war, wurde eine permanente Ernährung über eine PEG-Sonde notwendig. Andere schwere (\geq Grad 3) Spätfolgen traten nur selten (insgesamt 7,5%) oder gar nicht (z.B. Hautausschlag, Gewebsnekrosen) auf, was sich in der Literatur bestätigt [45].

Wie hier gezeigt, sind klinisch-pathologische Faktoren hilfreich die am besten geeigneten Patienten für eine ReRT zu identifizieren; dazu gehören das Intervall zwischen primärer RT und ReRT, der Hämoglobinwert vor der ReRT, das GTV und die Lokalisation des Rezidivs. Über die positive prognostische Bedeutung des längeren Intervalls zwischen primärer RT und ReRT ist auch in ähnlichen Studien [47, 48] berichtet worden und diese Tatsache spiegelt möglicherweise eine weniger aggressive Form des Rezidivs oder eines de novo Zweittumors in der vorbestrahlten Region wieder. Der Hämoglobinwert vor der Behandlung ist ein gut etablierter Prädiktor für das Überleben der Patienten mit primärer RT bei SCCHN [49, 50], wird aber auch bei der ReRT bestätigt. Die Anämie als negativer prognostischer Faktor des

Behandlungserfolgs wurde in vielen klinischen Studien dokumentiert. Anämie führt zu einer Hypoxie des Tumors, das wiederum führt zu Angiogenese, genetischen Mutationen und einer Resistenz für durch die Radiotherapie generierte freie Radikale [51]. Alle diese Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämoglobinwerten oder massiver Tumorphypoxie und einer damit einhergehenden schlechteren Prognose [51]. Letztlich kann eine Anämie Ausdruck von Komorbiditäten oder eine Organdysfunktion [38, 48] sein, sowie für eine Hypoxämie als Mechanismus der Strahlenresistenz.

In einer multivariaten Analyse von gepoolten Daten aus neun Studien mit ReRT und Chemotherapie bei SCCHN Rezidiven war eine R1- oder R0-Resektion des Tumors mit einer niedrigeren Sterberate assoziiert. In unserer retrospektiven Analyse fanden wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der operierten und nicht operierten Gruppe. Nur 16 Patienten wurden operiert, daher hat es eine nur geringe statistische Aussagekraft. Außerdem fand bei allen Patienten eine R2 Resektion statt (Es blieb ein makroskopischer Tumor unterschiedlicher Größe zurück). Tanvetyanon T. et al zeigte in seiner Studie, dass die Größe des Resttumors nach einer Operation mit einer verminderten Überlebensrate verbunden war [52].

Ein weiterer negativer prognostischer Parameter war ein größeres GTV, allerdings nur in der univariaten Analyse, möglicherweise wegen der kleinen Patientenzahl. Die Lokalisation des Tumors konnte nur univariat als signifikanter Faktor für das Überleben nachgewiesen werden, allerdings waren solitäre Lymphknoten, nasopharyngeale und oropharyngeale Rezidive mit einem verbesserten Outcome assoziiert. Umgekehrt hatten die Patienten mit Mundhöhlenkarzinom eine schlechtere Überlebensrate in unserer Analyse, wie auch zuvor von Riaz et al. beschrieben [38]. Daher glauben wir, dass dieser Parameter (Rezidivlokalisierung) in Studien mit größeren Patientenzahlen untersucht werden sollte, da das Fehlen der Signifikanz multivariat in der vorliegenden Studie mit der geringen Stichprobengröße für jede einzelne Tumorlokalisierung zu tun haben könnte.

Insgesamt konnten wir einen prognostischen Score erstellen, der alle fünf klinisch-pathologischen Faktoren enthält und so vier prognostische Untergruppen aufteilen: Die 2-Jahresüberlebensrate ohne einen positiven Prädiktor betrug 0%, während ein oder eine Kombination von zwei, drei oder vier Faktoren zu einer 2-JÜR von jeweils 14%, 19%,

70% und 100% führten. Haupteinschränkung dieses prognostischen Scores ist die kleine Anzahl von Patienten in einigen Gruppen (z.B. in der besten prognostischen Gruppe mit 2 Patienten). Er kann aber als Leitfaden für die tägliche Patientenauswahl dienen. Die Entscheidung für oder gegen ReRT bei SCCHN Rezidiv ist eine Entscheidung, die auf Grund der geringen langfristigen Ansprechrates und der möglichen Toxizität stets bei jedem Patienten einzeln getroffen werden sollte. Tatsächlich denken wir, dass Patienten mit dem schlechtesten prognostischen Score (d.h. 0 Punkte) mit einer 2-JÜR von 0% keinen Nutzen von der ReRT haben und eher mit einer alleinigen Chemotherapie oder in einigen Fällen mit bester supportiver Therapie behandelt werden sollten, da ihre Chancen auf Heilung oder langjähriges Überleben äußerst begrenzt sind. Bei den übrigen Patienten könnte diese „letzte kurative Chance“ in Erwägung gezogen werden, da Langzeitüberlebende in allen anderen prognostischen Gruppen gefunden werden konnten. Diese Analyse hat mehrere Einschränkungen. Dazu gehören das retrospektive Design, die kleine Anzahl eingeschlossener Patienten und das kurze Follow-up. Darüber hinaus könnten andere wichtige Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben, allen voran der HPV-Status, den wir nicht erheben und auswerten konnten. Dennoch ist diese Arbeit von Bedeutung, da es die erste Studie ist, die Cetuximab mit Cisplatin in Kombination mit ReRT vergleicht und zeigt, dass zumindest einige prognostische Faktoren wie Anämie, Tumorzellen und Intervall zwischen den Bestrahlungen so stark sind, dass eine Signifikanz besteht, obwohl es sich nur um eine kleine Patientenzahl handelt.

Abschließend kann man sagen, dass sowohl die cetuximab- als auch die cisplatinbasierte ReRT von SCCHN Rezidiven eine mögliche und wirksame Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich Tumorkontrolle, Überleben und Spättoxizität ist. Akute Nebenwirkungen können leicht abweichen. Für ausgewählte Patienten könnte diese Strategie eine Langzeitkontrolle bieten und sollte als eine mögliche kurative Option in Betracht gezogen werden. Unser prognostischer Score könnte dazu beitragen, geeignete Patienten für ReRT zu identifizieren und Patienten in künftigen klinischen Studien zu stratifizieren.

5. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte bzw. Publikationen

Dornoff N, Weiß C, Rödel F, Wagenblast J, Ghanaati S, Nateghian A, Rödel C, Balermipas P, Re-irradiation with cetuximab or cisplatin-based chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck, *Strahlentherapie und Onkologie*, Volume 191, Issue 8, pp 656-664, 2015

6. Publikation

Re-irradiation with cetuximab or cisplatin-based chemotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Nicolas Dornoff · Christian Weiß · Franz Rödel ·
Jens Wagenblast · Shahram Ghanaati · Nateghian Atefeh ·
Claus Rödel · Panagiotis Balermpas

Received: 25 January 2015 / Accepted: 8 May 2015 / Published online: 25 May 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Purpose Locoregional recurrence remains the main pattern of failure after primary combined modality treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). We compared the efficacy and toxicity of either cisplatin or cetuximab in combination with re-irradiation (ReRT) for recurrent unresectable SCCHN. Various clinicopathological factors were investigated to establish a prognostic score.

Patients and methods Between 2007 and 2014, 66 patients with recurrent SCCHN originating in a previously irradiated area received cetuximab ($n=33$) or cisplatin-based chemotherapy ($n=33$) concomitant with ReRT. Toxicity was evaluated weekly and at every follow-up visit. Physi-

cal examination, endoscopy, CT or MRI scans were used to evaluate response and disease control.

Results With a mean follow-up of 18.3 months, the 1-year overall survival (OS) rates for Re-RT with cetuximab and cisplatin-based chemotherapy were 44.4 and 45.5% ($p=0.352$), respectively. At 1 year, local control rates (LCR) were 46.4 and 54.2% ($p=0.625$), freedom from metastases (FFM) rates 73.6 and 81% ($p=0.842$), respectively. Haematological toxicity \geq grade 3 occurred more often in the cisplatin group ($p<0.001$), pain \geq grade 3 was increased in the cetuximab group ($p=0.034$). A physiological haemoglobin level and a longer interval between primary RT and ReRT, proved to be significant prognostic factors for OS (multivariate: $p=0.003$, $p=0.002$, respectively). Site of the recurrence and gross target volume (GTV) did not show a significant impact on OS in multivariate analysis ($p=0.160$, $p=0.167$, respectively). A prognostic-score (1–4 points) based on these four variables identified significantly different subgroups: 1-year OS for 0/1/2/3/4 prognostic points: 10, 38, 76, 80 and 100%, respectively ($p<0.001$).

Conclusion Both cetuximab- and cisplatin-based ReRT of SCCHN recurrences are feasible and effective treatment options with comparable results in terms of tumour control and survival. Acute adverse events may differ slightly. Our prognostic score could help to identify appropriate patients for ReRT and stratify patients within future clinical trials.

Keywords Radiotherapy · Survival · Toxicity · Pain · Recurrence

P. Balermpas, M.D. (✉) · N. Dornoff · C. Weiß, M.D. ·
F. Rödel, Ph.D. · N. Atefeh · C. Rödel, M.D.
Department of Radiotherapy and Oncology, J. W. Goethe
University,
Theodor-Stern-Kai 7,
60590 Frankfurt a. M., Germany
e-mail: panagiotis.balermpas@kgu.de

C. Rödel, M.D. · N. Atefeh · P. Balermpas, M.D.
German Cancer Research Center (DKFZ),
Heidelberg, Germany

C. Rödel, M.D. · N. Atefeh · P. Balermpas, M.D.
German Cancer Consortium (DKTK) partner site: Frankfurt,
Frankfurt a. M., Germany

J. Wagenblast, M.D.
Department of Otorhinolaryngology, J. W. Goethe University,
Frankfurt a. M., Germany

S. Ghanaati, M.D.
Department of Maxillofacial Surgery, J. W. Goethe University,
Frankfurt a. M., Germany

Rebestrahlung mit Cetuximab oder cisplatinbasierter Chemotherapie bei rezidivierten Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

Zusammenfassung

Ziel Lokoregionäre Rezidive sind der Hauptgrund für ein Therapieversagen nach primärer multimodaler Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (SCCHN). Verglichen wurde die Effektivität und Toxizität von Cisplatin oder Cetuximab simultan zur Rebestrahlung (ReRT) bei inoperablen SCCHN-Rezidiven. Ein prognostischer Score sollte auf Grundlage verschiedener klinischer und pathologischer Faktoren etabliert werden.

Patienten und Methoden Von 2007 bis 2014 wurden 66 Patienten mit in vorbestrahlten Regionen rezidivierten SCCHN simultan mit Cetuximab ($n=33$) oder cisplatinbasierter Chemotherapie ($n=33$) rebestrahlt. Die Toxizität wurde wöchentlich sowie bei jedem Nachsorgetermin erfasst. Klinische Untersuchung, Endoskopie, CT- oder MRT-Untersuchungen wurden zur Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitskontrolle eingesetzt.

Ergebnisse Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18,3 Monaten betrug das 1-Jahres-Überleben (OS) für ReRT mit Cetuximab 44,4% und mit cisplatinbasierter Chemotherapie 45,5% ($p=0,352$). Die lokalen Kontrollraten nach einem Jahr waren jeweils 46,4 und 54,2% ($p=0,625$); die Raten an Metastasenfreiheit 73,6 und 81% ($p=0,842$). Hämatologische Toxizität \geq Grad 3 kam in der Cisplatin-Gruppe häufiger vor ($p<0,001$), dagegen trat Schmerz \geq Grad 3 in der Cetuximab-Gruppe häufiger auf ($p=0,034$). Ein physiologischer Hb-Wert und ein längeres Intervall zwischen primärer RT und ReRT erwiesen sich als signifikante prognostische Faktoren für das OS (multivariat jeweils $p=0,003$ und $p=0,002$). Die Rezidivlokalisierung sowie das Gesamtzielvolumen (GTV) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das OS in der multivariaten Analyse (jeweils $p=0,160$ und $p=0,167$). Ein auf Grundlage dieser Variablen konstruierter Prognose-Score (0–4 Punkte) zeigte signifikante Überlebensunterschiede: 1-Jahres-OS für 0–4 Prognosepunkte: jeweils 10, 38, 76, 80 und 100% ($p<0,001$).

Schlussfolgerung Sowohl Cetuximab- als auch cisplatinbasierte ReRT für SCCHN-Rezidive sind gut durchführbare und effektive Behandlungsoptionen mit vergleichbaren Ergebnissen bezüglich Tumorkontrolle und Überleben. Die akuten Nebenwirkungen könnten gering variieren. Unser Prognose-Score könnte zur Identifizierung der für ReRT geeigneten Patienten sowie zur Stratifizierung in künftigen klinischen Studien dienen.

Schlüsselwörter Strahlentherapie · Überleben · Toxizität · Schmerz · Rezidiv

Background and purpose

Survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) has improved over the past two decades. This has mainly been accomplished through risk-adapted integration of multimodality strategies, including concomitant chemoradiation and molecular targeting [1–4]. Nevertheless, locoregional recurrence remains the main pattern of failure for initially successfully treated patients [3, 5]. Furthermore, this group of patients is at an increased risk of secondary malignancies, with an incidence of at least 3% de novo SCCHN per year [6–8]. Salvage surgery remains the primary curative option for treating patients with recurrent or de novo SCCHN originating in a previously irradiated area. Unfortunately, only about 20% of these patients are eligible for radical salvage surgery and even this selected group remains at a high risk of both locoregional and systemic tumour progression [9–11]. With best supportive care alone, survival for these patients is extremely limited. Palliative combination chemotherapy is often used in this situation; however, despite the promising combination with targeted therapies, the median overall survival (OS) is still limited to 8–10 months in the best cases [12–14].

The only potentially curative treatment for patients with unresectable or incompletely resected locoregional recurrences is a second course of radiotherapy (RT). Re-irradiation (ReRT) is not yet considered a standard treatment option in this situation, due to concerns of high RT-related acute and late toxicity. Although it is clear that the rates of adverse events with ReRT are higher than in the primary setting, many recent clinical trials have shown that ReRT is feasible and associated with survival times at least comparable to first-line combination chemotherapy regimens [15–17].

Advances in RT treatment planning and delivery techniques have helped to reduce toxicity during recent years [18]. Moreover, novel systemic cytotoxic and molecularly targeted agents have been used to enhance radiosensitivity, in an attempt to keep the RT dose at a moderate level [17, 19]. Unfortunately, no prospective trials comparing ReRT with the concomitant use of either systemic chemotherapy or EGFR-targeted agents (e.g. cetuximab) have yet been published.

The main goal of this retrospective, single centre study is to compare the efficacy and toxicity of the radiosensitising agents most commonly used in this situation—namely cisplatin and cetuximab—in combination with ReRT, in terms of the endpoint OS. Moreover, we attempted to identify the most relevant clinical and pathological prognostic factors, in order to establish a prognostic score that may help to better stratify patients for this challenging treatment concept.

Patients and methods

From July 2007 to June 2014, a total of 66 patients with histologically proven SCCHN locoregional recurrence originating in a previously irradiated area (≥ 50 Gy) were treated with ReRT combined with either cisplatin or cetuximab at our institution. We generally excluded “non-responding” patients with tumour persistence or progress at the first restaging visit, usually 2–3 months after completion of the primary treatment, so that the earliest recurrences considered for this study occurred at the second restaging visit, about 5–6 months after primary therapy. Furthermore, as in most clinical trials applying combined chemoradiation, we also excluded patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status > 2 , who are not considered suitable for an aggressive combined treatment. Of all the 66 patients, 62 could have been treated with both cisplatin and cetuximab. In these cases, treatment was decided according to patient or treating physician preferences. The remaining 4 patients were all treated with cetuximab, due to grade I renal impairment with baseline glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min. Pretreatment evaluation consisted of physical examination, complete blood count, a contrast enhanced MRI or CT scan of the head and neck region, as well as chest x-ray plus ultrasound of the abdomen or CT scans of the thorax and abdomen, to exclude patients with synchronous distant metastases. The unresectable nature of the tumour was confirmed by specialised head and neck surgeons during interdisciplinary tumour board meeting. This retrospective study was approved by the local, independent ethics committee (reference number 88/14) and all patients signed informed consent form (for both the treatment and the future use of their clinical data).

Conformal three-dimensional (3D) CT-based planning and thermoplastic immobilization masks were used for all patients. The planning target volume (PTV) consisted of the macroscopic tumour only (gross tumour volume, GTV) with a margin of 10–15 mm in all directions. The upper and lower borders of the organ at risk (OAR) “spinal cord” were defined as 10 mm above and below the PTV borders, respectively, for both RT series. As the dimensions of the PTV treated in primary RT and Re-RT differ, making the median doses less informative, we also evaluated the dose maxima in these volumes: the dose maxima in these volumes were summed and the summed maxima of both series had to be below the 67-Gy threshold. All of the calculations above were accomplished as 3D dose calculations in Oncentra External Beam Software (Elekta, Stockholm, Sweden) using pencil beam algorithms.

RT was delivered using multifield techniques with photon energies of 6 MeV. Conventional continuous fractionation (1.8 Gy/day) was used up to a median dose of 50.4 Gy (mean 52.2 Gy). For safety reasons and in order to mini-

mize the risk of severe toxicity, the cumulative dose to the spinal cord (calculated by summing the dose maxima) was limited to a maximum of 67 Gy. Conventional fractionation (once daily, five times weekly) was used, as this is a schedule commonly applied, with acceptable toxicity in previous trials [18, 20]. To date, there is no evidence that hyperfractionated or accelerated regimens lead to better results when concomitant cytostatic agents are applied together with (re) irradiation for head and neck cancer patients.

The cumulative ReRT dose routinely prescribed in our institution at the beginning of this analysis (2007) was 50 Gy, as evidence for a further dose escalation did not exist at that time. As trials showing a clear dose–response relationship became more common, with doses > 58 Gy improving survival [17, 21], we changed our institutional practice to aim at a cumulative dose of 59.4 Gy for most patients. However, as this change was only established in the second half of 2011, the median dose for the patients in this analysis remains lower.

The maximum tolerated cumulative spinal cord dose of 67 Gy (which was never reached in any of our 66 patients) was chosen according to the recommendations of Nieder and Grosu et al. [22]. These authors showed that, calculated from a presumed spinal cord maximum exposure of 50 Gy (normofractionated, i.e. $BED = 100 \text{ Gy}_{(2)}$) for primary treatment, a cumulative dose of $BED = 135 \text{ Gy}_{(2)}$ (i.e. $EQD2 = 67.75 \text{ Gy}$), for both RT series could be applied safely.

Chemotherapy mostly consisted of two 5-day courses of cisplatin (20 mg/m²/day, median cumulative dose for all patients 200 mg/m²), with or without 5-fluorouracil (600 mg/m²/day), during the first and fifth week of RT. Cetuximab was administered as a 2-hour infusion, with a loading dose of 400 mg/m² and then 250 mg/m² once weekly during the whole course of RT. Adverse events and blood values (metabolic panel inclusive) were documented at baseline, once weekly during treatment and at every follow-up examination (i.e. every 3 months during the first 3 years and every 6 months for the next 2 years). Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 were used to evaluate toxicity. As CTCAE 4.0 was only published in 2009, toxicity evaluation in our institution prior to 2009 was conducted with the help of version 3.0. During the final analysis, we endeavoured to transfer older data collections into the latest version. Physical examination, contrast enhanced CT or MRI scans, and endoscopy, where needed, were used to evaluate response and tumour control.

Follow-up intervals were defined as the time from the beginning of ReRT to the date of last contact or death. Death from any cause was counted as an event for the endpoint OS, locoregional progression as an event for the local control rate (LCR) endpoint and distant metastases as an event for the freedom from metastases (FFM) endpoint.

Table 1 Patients and tumour characteristics

| | ReRT with cetuximab <i>n</i> (%) | ReRT with cisplatin <i>n</i> (%) | <i>p</i> -value |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Age | | | |
| ≤ Median (62.3 years) | 13 (39.4) | 20 (60.6) | 0.085 |
| > Median | 20 (60.6) | 13 (39.4) | |
| Gender | | | |
| Male | 22 (66.7) | 28 (84.8) | 0.085 |
| Female | 11 (33.3) | 5 (15.2) | |
| Localisation | | | |
| Oral cavity | 17 (51.5) | 12 (36.4) | 0.266 |
| Oropharynx | 5 (15.2) | 5 (15.2) | |
| Hypopharynx/larynx | 3 (9.1) | 10 (30.3) | |
| Nasopharynx | 4 (12.1) | 3 (9.1) | |
| Lymph node | 4 (12.1) | 2 (6.1) | |
| Other | 0 (0) | 1 (3) | |
| Interval between RT sessions | | | |
| ≤ Median (24.5 months) | 18 (54.5) | 15 (45.5) | 0.460 |
| > Median | 15 (45.5) | 18 (54.5) | |
| Smoking habits | | | |
| Non smoker | 14 (42.2) | 11 (33.3) | 0.497 |
| Past smoker | 6 (18.2) | 10 (30.3) | |
| Current smoker | 13 (39.4) | 12 (36.4) | |
| ReRT dose PTV | | | |
| < Median (50.4 Gy) | 3 (9.1) | 4 (12.1) | 1.000 |
| ≥ Median | 30 (90.9) | 29 (87.9) | |
| GTV ReRT | | | |
| ≤ Median (35 cm ³) | 16 (48.5) | 17 (51.5) | 1.000 |
| > Median | 17 (51.5) | 16 (48.5) | |
| PTV ReRT | | | |
| ≤ Median (159.5 cm ³) | 18 (54.5) | 15 (45.5) | 0.623 |
| > Median | 15 (45.5) | 18 (54.5) | |
| Haemoglobin (Hb) | | | |
| Anemia | 28 (84.8) | 26 (78.8) | 0.523 |
| Normal Hb (male 13 g/dl, female 11.5 g/dl) | 5 (15.2) | 7 (21.2) | |
| Salvage (R2) surgery before ReRT | | | |
| No | 27 (81.8) | 23 (69.7) | 0.251 |
| Yes | 6 (18.2) | 10 (30.3) | |
| Previous concomitant chemotherapy (primary treatment) | | | |
| Yes | 28 (84.4) | 22 (66.7) | 0.150 |
| No | 5 (15.2) | 11 (33.3) | |
| Recurrent T category | | | |
| reT0 + T1 + T2 | 11 (33.3) | 12 (36.3) | 0.779 |
| reT3 + T4 | 22 (66.7) | 21 (63.6) | |
| Recurrent N category | | | |
| reN0 | 23 (69.7) | 15 (45.5) | 0.167 |
| reN1 | 3 (9.1) | 5 (15.2) | |
| reN2 | 7 (21.2) | 11 (33.3) | |
| reN3 | 0 (0) | 2 (6.1) | |
| UICC stage of recurrence | | | |
| I–III | 13 (39.4) | 10 (31.3) | 0.509 |
| IV | 20 (60.6) | 23 (69.7) | |

RT radiotherapy, ReRT re-irradiation, PTV planning target volume, GTV gross target volume, UICC Union for International Cancer Control

Time to treatment failure (TTF) was calculated from the beginning of ReRT to the date of last contact or any progress, and any form of progression was counted as an event. Time to local failure (TLF) was calculated from the beginning of ReRT to the date of last contact or locoregional progression (only locoregional progression was counted as an event) and time to distant failure (TDF) was calculated from the beginning of ReRT to the date of last contact or distant metastasis (only distant metastasis was counted as event). Univariate analysis was conducted in order to evaluate the impact of possible prognostic factors on the various endpoints. The Kaplan–Meier method was used to estimate time data and Fisher's exact test for the analysis of categorical data. The Cox regression model (and a forward selection method) was used for multivariate analysis of clinicopathological factors with a prognostic impact on OS. Bootstrapping was conducted to evaluate the stability of the regression model. *P*-values ≤ 0.05 were considered significant. All statistics were performed using of IBM-SPSS version 21 (IBM Corp. Armonk, NY, USA).

Results

Patients and tumour characteristics

Altogether 66 patients, 50 male and 16 female, with a median age of 62.3 years (range 41.7–82.6 years) at the start of ReRT were analysed in this study. The most common site of recurrence was the oral cavity (44%), followed by hypopharyngeal tumours (20%). A total of 41 patients (62%) were smokers and the vast majority (82%) had a normal haemoglobin value before ReRT. For their primary tumour, 50 patients (76%) had received combined cisplatin-based chemoradiotherapy and 16 patients (24%) RT alone. Particularly, 28 patients (84%) in the cetuximab group and 22 (67%) in the cisplatin group had already received cisplatin during their primary treatment (*p*=0.167). No patients had received cetuximab concomitant to the first irradiation. The median dose applied in the recurrence region during the previous RT was 64 Gy. Macroscopically incomplete salvage surgery (R2) before ReRT was undergone by 16 patients (24%), i.e. an unresectable (residual) tumour could be clinically and pathologically identified in all cases. The median interval between the two RT series was 24 months (range 5–281 months). The median GTV of the recurrent tumour was 35 cm³ (range 2.9–213 cm³), resulting in a median PTV of 159.5 cm³ (range 22.8–1345 cm³). No significant differences were found between the treatment groups in terms of the distribution of these clinicopathological characteristics (Table 1).

Table 2 dose exposure of the spinal cord

| | ReRT + cetuximab | ReRT + cisplatin |
|---|------------------|------------------|
| ReRT spinal cord maximum dose (Gy) | | |
| Min-max | 0.94–36.09 | 0.17–54.29 |
| Median | 9.28 | 9.70 |
| ReRT spinal cord median dose (Gy) | | |
| Min-max | 0.09–24.57 | 0.02–53.38 |
| Median | 0.35 | 0.66 |
| PrRT spinal cord maximum dose (Gy) | | |
| Min-max | 12.90–54.14 | 7.05–56.40 |
| Median | 44.61 | 44.60 |
| PrRT spinal cord Median dose (Gy) | | |
| Min-Max | 4.80–50.40 | 0.74–48.50 |
| Median | 28.41 | 22.64 |

ReRT reirradiation, PrRT primary radiotherapy

The median radiation dose applied to the PTV for all patients was 50.4 Gy (range 1.8–72 Gy) and only 7 patients—3 (9.1%) in the cetuximab-group and 4 (12.1%) in the cisplatin group—received a lower dose ($p=1.000$). Concomitant to ReRT, 33 patients (50%) were treated with cetuximab and 33 with simultaneous cisplatin-based chemotherapy. In combination with cisplatin, 5-fluorouracil (600 mg/m²) was applied to 23 of the 33 patients treated with chemotherapy (70%). The median cumulative cisplatin dose applied was 200 mg/m² (range 10–300 mg/m²) and the median cetuximab dose 1650 mg/m² (range 400–2400 mg/m²), which includes the loading dose of 400 mg/m² and five further administrations of 250 mg/m² each.

Furthermore, we analysed the maximum and median spinal cord doses during both RT series: RT exposure to this sensitive region could be kept at very low levels, with a median for all patients of 0.46 Gy and a median maximum dose (D_{max}) of 9.43 Gy (range 0.17–54.29; Table 2).

Toxicity

The overall acute toxicity did not differ significantly between the two treatment groups: 57.6 and 51.5% ($p=0.805$) of patients experienced at least one grade 3 or higher toxicity when ReRT was combined with cetuximab or cisplatin, respectively (Table 3). Four grade 4 events occurred, including one leukocytopenia, one mucositis and one emergency tracheotomy in the cisplatin group; and one gastrostomy-associated peritonitis in the cetuximab group. In all, 2 patients died during ReRT (one in each group); 1 patient of acute heart failure and 1 most likely due to a stroke. Haematological toxicity (leukocyto- and thrombocytopenia) occurred more often in the cisplatin group ($p<0.001$ and $p=0.001$, respectively) and pain was more frequent in the cetuximab group ($p=0.034$). As expected, an acneiform rash was only observed after EGFR inhibition: 24.2% of these patients developed grade 3 acne.

The most frequent late adverse event was chronic dysphagia: 46 patients (70%) developed some form of permanent swallowing dysfunction that was completely new or aggravated compared to baseline before ReRT. No significant difference in the overall dysphagia rates could be found between the groups (82% versus 58% for cetuximab and cisplatin, respectively; $p=0.118$). Grade 2 chronic lymphedema occurred in 6 patients (18%) treated with ReRT and cetuximab, and in 5 patients (15%) in the cisplatin group. Grade 3 lymphedema was restricted to 1 patient in the cisplatin group. Trismus grade 2–3 occurred in 3 patients (4.5%, all in the cetuximab-group; 1 patient with grade 2, 2 with grade 3 events). Other late sequelae were infrequent and occurred only in isolated cases (2 patients with grade 3 sialadenitis/xerostomia).

Survival data and prognostic score

The median survival for all patients was 10.7 months (range 0.13–80.6 months); 1- and 2-year OS rates were 45% and 22%, respectively. The median TTF was 7.8 months (95% confidence interval, CI 5.667–9.982); median TLF was 14.9 months (95% CI 6.981–22.739 months). No median has been calculated for the TDF endpoint, as there were too few events (12). Survival rates after ReRT were independent of the concomitant drugs used: 1- and 2-year OS rates for cetuximab and cisplatin were 44.4 vs. 45.5% and 11.9 vs. 30.3%, respectively ($p=0.352$; Fig. 1a). Disease control rates (DCR) were 36.8 vs. 45.1% ($p=0.834$), LCR 46.4 vs. 54.2% ($p=0.625$) and FFM 73.6 vs. 81% ($p=0.842$) at 1 year for the cetuximab and cisplatin groups, respectively (Fig. 1b–d).

Four clinicopathological factors with a significant impact on OS could be identified in univariate analysis: (1) GTV in ml \leq first quartile, i.e. 19 ml ($p=0.027$); (2) site of the recurrent tumour ($p=0.007$, with isolated lymph node, nasopharynx and oropharynx being the most favourable); (3) baseline haemoglobin level (\geq / $<$ physiological value, $p<0.001$) and (4) a longer interval between the two RT series ($>$ median, i.e. longer than 24.5 months, $p=0.001$). Conversely, age ($p=0.39$), gender ($p=0.75$), smoking habits ($p=0.89$), previous concomitant chemotherapy ($p=0.35$) and (incomplete) surgery of the recurrence before ReRT ($p=0.26$) did not have any prognostic influence. The development of acne \geq grade 3 was only predictive for OS in the cetuximab group ($p=0.032$).

In multivariate analysis, baseline haemoglobin level and a longer interval between RT and ReRT remained significant ($p=0.003$ and $p=0.002$, respectively), whereas the site of the recurrence and the GTV did not reach significance ($p=0.160$ and $p=0.167$, respectively). We then constructed a prognostic score for OS after ReRT, where each of the four favourable factors (that were significant in univariate anal-

Table 3 Toxicity (other than baseline)

| Acute toxicity | ReRT with cetuximab <i>n</i> (%) | ReRT with cisplatin <i>n</i> (%) | <i>p</i> -value |
|---|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Anaemia | | | |
| grade 2 | 10 (30.3) | 13 (39.4) | 0.388 |
| grade 3 | 1 (3) | 3 (9.1) | |
| Leukocytopenia | | | |
| grade 1 | 4 (12.1) | 10 (30.3) | <0.001* |
| grade 2 | 1 (3) | 9 (27.3) | |
| grade ≥3 | 2 (6.1) | 6 (18.2) | |
| Thrombocytopenia | | | |
| grade 1 | 4 (12.1) | 14 (77.8) | 0.001* |
| grade 2 | 0 (0) | 4 (12.1) | |
| grade 3 | 0 (0) | 1 (3) | |
| Creatinine elevation | | | |
| grade 1 | 6 (18.2) | 4 (12.1) | 0.497 |
| grade 2 | 1 (3) | 3 (9.1) | |
| Pain | | | |
| grade 1 | 6 (18.2) | 8 (24.2) | 0.034* |
| grade 2 | 10 (30.3) | 3 (9.1) | |
| grade 3 | 6 (18.2) | 2 (6.1) | |
| Acne (rash) grade 3 | 8 (24.2) | – | – |
| Mucositis | | | |
| grade 2 | 13 (39.4) | 8 (24.2) | 0.147 |
| grade ≥3 | 4 (12.1) | 3 (9.1) | |
| Nausea | | | |
| grade 2 | 1(3) | 5(15.2) | 0.103 |
| grade 3 | 0 | 1(3) | |
| Dermatitis | | | |
| grade 1 | 17(51.5) | 13(39.4) | 0.084 |
| grade 2 | 5(15.2) | 1(3) | |
| grade 3 | 3(9.1) | 2(6.1) | |
| Other acute adverse events grade 3–5 | 3(9.1) | 3(9.1) | 1.000 |
| Late toxicity | | | |
| Lymphedema | | | |
| grade 2 | 6(18.2) | 5(15.2) | 0.351 |
| grade 3 | 0 | 1(3.1) | |
| Dysphagia | | | |
| grade 1 | 4(12.1) | 4(12.1) | 0.118 |
| grade 2 | 16(48.5) | 8(24.2) | |
| grade 3 | 7(21.2) | 7(21.2) | |
| Trismus | | | |
| grade 2 | 1(3) | 0(0) | 0.208 |
| grade 3 | 2(6.1) | 0(0) | |
| Sialadenitis/xerostomia | | | |
| grade 3 | 2(6.1) | 0 | 0.492 |

*Statistically significant *p*-value

ysis) scores 1 point, resulting in a possible summed score between 0 and 4 points. As depicted in Fig. 2, the 1-year OS rates for patients with a score of 0, 1, 2, 3 and 4 points were 10, 38, 76, 80 and 100%, respectively ($p < 0.001$). The numbers of patients in each of the five prognostic groups (0–4) were 20, 21, 13, 10 and 2.

Discussion

Both cetuximab and cisplatin are well established systemic agents for combined treatment [3–4], although no prospective head-to-head randomised comparison has yet been published for the treatment of primary or recurrent SCCHN. In a retrospective analysis, Koutcher et al. suggested a superiority of cisplatin for the primary treatment of SCCHN with respect to tumour control and survival rates, without differences in terms of acute grade 3/4 toxicity [23]. A recent matched-pair comparison of 93 patients with primary SCCHN also confirmed the superiority of RT with cisplatin over cetuximab in terms of OS, but only for patients younger than 65 years; for older individuals, no difference could be found between the two cohorts [24]. Some investigators found a significant difference in favour of cisplatin for LCR and DFS, but not for OS, and also demonstrated different toxicity profiles [25, 26]. On the other hand, other studies failed to identify any differences in disease control and survival [27, 28]. Interestingly, Pajares et al. observed a survival benefit in favour of cetuximab for the subgroup of patients with HPV p16-positive SCCHN [29]. The contrasting observation (in favour of cisplatin) was reported for a group of 174 patients after accounting for HPV status [30].

To date, no consensus has been reached regarding the patient selection criteria for ReRT as a treatment for a locoregional recurrence. Even less consensus exists regarding the drug that should be used in this setting as a radiosensitizer. Concurrent application of cetuximab with ReRT has been shown to be feasible and effective in several studies, irrespective of the radiation technique used [19, 31–34]; however, to the best of our knowledge, no comparison of ReRT with cetuximab versus cisplatin has yet been published. In our retrospective analysis, no significant difference could be found between the two cohorts with respect to tumour response, tumour control and survival endpoints (Fig. 1b–d). The 2-year OS for all 66 patients was 22%, which is in line with several other studies concerning ReRT for recurrent SCCNH [35]. The median survival of 10.7 months (for both arms) can withstand a comparison with any of the best randomised trials on palliative combination chemotherapy, e.g. 10.1 months in the EXTREME trial [13].

Haematological toxicity was, as expected, more common in the group receiving cisplatin; whereas grade 2 and 3 pain occurred more often in the group receiving cetuximab as radiosensitizer. A possible explanation for the latter finding could be the higher rate of mucositis as well as dermatitis in this group (each alone was not significantly higher: grade 2/3 dermatitis was 24% in the cetuximab group versus 9% in the cisplatin-group; mucositis ≥ grade 2 was 51.5 versus 33.3%, respectively). Similar observations were made in a recently published study comparing toxicity in the primary treatment of SCCHN [36]. The development

Fig. 1 Overall survival (a), time to treatment failure (b), local control rate (c) and distant control rate (d) for cetuximab versus cisplatin

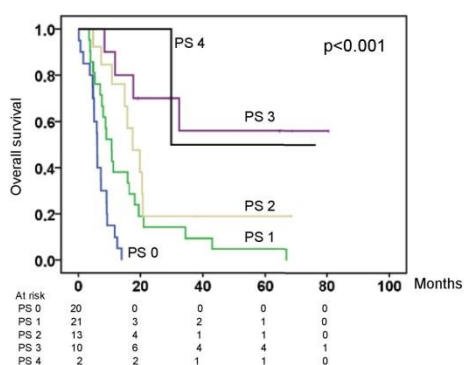
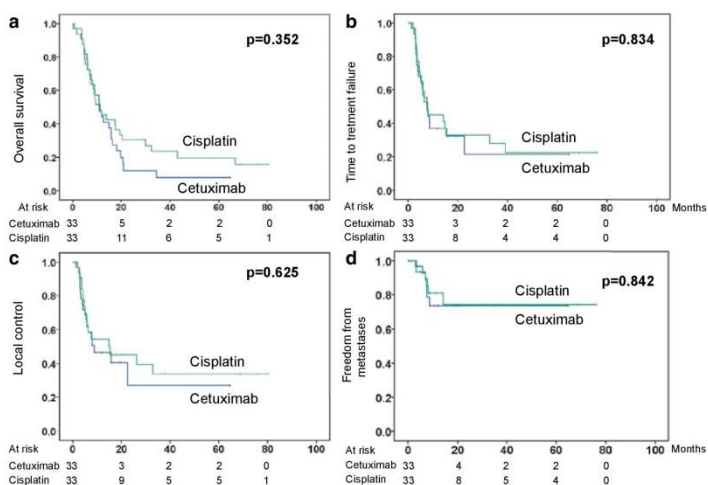


Fig. 2 Prognostic score (PS) for 0, 1, 2, 3 and 4 points correlated with the overall survival

of a rash was predictive for response to ReRT with cetuximab, as described previously [4]. Dysphagia was the most frequent late adverse event and occurred almost in 70% of patients, with severe dysphagia requiring permanent percutaneous gastrostomy feeding restricted to 14 patients (21.2%). Other severe (\geq grade 3) late side effects such as lymphedema, trismus and sialadenitis occurred only rarely (altogether 7.5%), or not at all (e.g. carotid blowout, tissue necrosis), which is consistent with the literature [35].

In this study, we have shown that the clinicopathological factors helpful for identifying the most appropriate patients for ReRT include the interval between primary RT and

ReRT, the haemoglobin level before ReRT, the GTV and the site of the recurrent tumour. The positive prognostic impact of a longer interval between RT and ReRT has also been reported in similar studies [37, 38] and may reflect a less aggressive biology or a de novo secondary primary in the preirradiated area. The pretreatment haemoglobin level is a well-established predictor of survival for patients undergoing primary RT for SCCHN (e.g. [39, 40]) and is here confirmed for ReRT as well. Anaemia may indicate comorbidity and organ dysfunction [30, 38], as well as hypoxia as a mechanism of radioresistance. A larger GTV was also a negative prognostic parameter, but only in univariate analysis, perhaps due to the small numbers of patients. Finally, tumour site did not prove to be a significant factor for survival, whereas solitary lymph node, nasopharyngeal and oropharyngeal recurrences were associated with improved outcomes. Conversely, the oral cavity subsite had poorer survival rates in our analysis, as also previously reported by Riaz et al. [30]. Therefore, we are of the opinion that this parameter (site of recurrence) should be further analysed in studies with larger patient numbers, as the lack of significance in the present trial may have to do with the small sample size for each individual tumour location. Taken together, a prognostic score that integrates these four clinicopathological factors was able to separate four prognostic subgroups: the 2-year survival for 20 patients without any positive predictor was 0%, whereas one, or a combination of two, three or four of these factors, resulted in 2-year survival rates of 14, 19, 70 and 100%, respectively. The main limitation of this prognostic score is the small number of patients in some groups (for example in the best prognostic group with

2 patients). However, it can still serve as a general guide for daily patient selection. The decision for or against ReRT for recurrent SCCHN is one that should always be taken on a strictly individual basis, considering the relatively small benefit for most patients and the possible toxicities. Since patients in the worst prognostic group (i.e. 0 points) have a 2-year survival of 0%, they do not seem to benefit from ReRT at all. These patients could be treated with chemotherapy, or in some cases even with best supportive care, as their chances for cure or long-term survival are extremely limited. For other patients, this last chance at curative treatment should always be considered, as long-term survivors could be found in all other prognostic groups.

This analysis has several limitations. These include the retrospective design, the small number of patients included and the short follow-up. Moreover, important data which may have affected results, most prominently the HPV status, could not be gathered and analysed. Nevertheless, this work is of importance, as it is the first trial that compares cetuximab with cisplatin in the ReRT setting, and shows that at least some prognostic factors—such as anaemia, tumour volume and the interval between radiation treatments—are so stable that they remain significant even for this small number of patients.

Conclusion

Cetuximab and cisplatin-based chemotherapy administered concomitantly with ReRT represent feasible and effective treatment options for SCCHN recurrences, with comparable results in terms of tumour control, survival and late toxicity. Acute adverse events may differ slightly. We have developed a prognostic score to help to identify patients appropriate for ReRT who may achieve long-term control, and for whom this should be considered as a possible curative option. This study indicates that future clinical trials are warranted and the prognostic score developed here may help to stratify patients within such trials.

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interest: Drs. Weiss and C. Rödel received payments for lectures and Dr. C. Rödel grants from Merck Serono Darmstadt for past investigations. N. Dornhoff, F. Rödel, J. Wagenblast, S. Ghanaati, N. Atefeh and P. Balermipas state that there are no conflicts of interest.

All studies on humans described in the present manuscript were carried out with the approval of the responsible ethics committee and in accordance with national law and the Helsinki Declaration of 1975 (in its current, revised form). Informed consent was obtained from all patients included in studies.

References

- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al (2013) Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–28
- Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW et al (2004) Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 15:1179–1186
- Cooper JS, Pajak TF, Rubin P et al (1989) Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449–456
- Lin K, Patel SG, Chu PY et al (2005) Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 27:1042–1048
- Chuang SC, Scele G, Tonita JM et al (2008) Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 123:2390–2396
- Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP et al (1999) Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 21:591–594
- Ridge JA (1993) Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol* 20:419–429
- Tausky D, Rufibach K, Huguenin P et al (2005) Risk factors for developing a second upper aerodigestive cancer after radiotherapy with or without chemotherapy in patients with head-and-neck cancers: an exploratory outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:684–689
- Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W et al (2005) Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:8646–8654
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116–1127
- M. Knoedler, T.C. Gauler, A. Dietz et al (2014) Cetuximab (C), fluorouracil (F) and cisplatin (P) alone or with docetaxel (D) for recurrent/metastatic (RM) head and neck cancer (HNSCC). Final analysis of AIO trial # 1108-CeFCID. *Ann Oncol* 25(Suppl 4):iv340–iv356. 10.1093/annonc/mdl340
- De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C et al (1998) Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 16:3556–3562

16. Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J et al (2005) Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck* 27:406–414
17. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ et al (2006) Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:382–391
18. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al (2009) IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:399–409
19. Balermipas P, Keller C, Hambek M et al (2012) Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e377–e383
20. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR et al (2006) A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 78:306–312
21. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE et al (2009) Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* 31:493–502
22. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH et al (2006) Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1446–1449
23. Koutcher L, Sherman E, Fury M et al (2011) Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:915–922
24. Huang J, Baschnagel AM, Chen P et al (2014) A matched-pair comparison of intensity-modulated radiation therapy with cetuximab versus intensity-modulated radiation therapy with platinum-based chemotherapy for locally advanced head neck cancer. *Int J Clin Oncol* 19:240–246
25. Ye AY, Hay JH, Laskin JJ et al (2013) Toxicity and outcomes in combined modality treatment of head and neck squamous cell carcinoma: cisplatin versus cetuximab. *J Cancer Res Ther* 9:607–612
26. Levy A, Blanchard P, Bellefgh S et al (2014) Concurrent use of cisplatin or cetuximab with definitive radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Strahlenther Onkol* 190:823–831
27. Hu MH, Wang LW, Lu HJ et al (2014) Cisplatin-based chemotherapy versus cetuximab in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer treatment. *Biomed Res Int* 2014:904341
28. Levy AR, Johnston KM, Sambrook J et al (2011) Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Med Res Opin* 27:2253–2259
29. Pajares B, Trigo JM, Toledo MD et al (2013) Differential outcome of concurrent radiotherapy plus epidermal growth factor receptor inhibitors versus radiotherapy plus cisplatin in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer. *BMC Cancer* 13:26
30. Riaz N, Sherman E, Koutcher L et al (2014) Concurrent Chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* (in press). doi:10.1097/COC.0000000000000006
31. Zwicker F, Roeder F, Thieke C et al (2011) IMRT reirradiation with concurrent cetuximab immunotherapy in recurrent head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 187:32–38
32. Milanović D, Jeremić B, Grosu AL et al (2013) Reirradiation plus EGFR inhibition in locally recurrent and unresectable head and neck cancer: final results from a single institution. *Strahlenther Onkol* 189:842–848
33. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J et al (2013) Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 109:281–285
34. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK et al (2011) Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 34:165–172
35. Strojjan P, Corry J, Eisbruch A et al (2015) Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* 37:134–150
36. Walsh L, Gillham C, Dunne M et al (2010) Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol* 98:38–41
37. Choe KS, Haraf DJ, Solanki A et al (2011) Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 117:4671–4678
38. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J et al (2009) Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 27:1983–1991
39. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. (2012) Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma—a prospective study. *Radiother Oncol* 103:38–44
40. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP et al (2011) Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol* 187:626–632

7. Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

Um das Patientenkollektiv herauszufiltern, das für unsere Studie in Frage kommt, stellten wir eine Liste aller Patienten zusammen, die zwischen Juli 2007 und Juni 2014 in unserer Klinik auf Grund eines malignen Tumors im Kopf-Hals- Bereich in

Behandlung waren. Diese Liste umfasste ca. 2000 Patienten. Im Anschluss prüften wir in den Patientenakten ob unsere Kriterien für die Studie bei dem jeweiligen Patienten erfüllt waren. Zu diesen Kriterien zählten das Auftreten des Malignoms als Rezidiv oder zweiter Primarius in einer vorbestrahlten Region (Dosis ≥ 50 Gy der ersten RT Serie), die Histologie des Tumors (plattenepithelial), das Alter des Patienten (> 18 Jahre) sowie die simultane Chemotherapie mit Cisplatin oder Cetuximab. Ein Ausschlusskriterium waren Fernmetastasen. Außerdem hatten alle Patienten einen ECOG-Performance-Status \leq II.

Die Zielgrößen wurden durch Einsicht in Patientenakten der Klinik für Strahlentherapie erhoben. (Tabelle 4)

Von 7/2007 bis 6/2014 wurden 66 Patienten in unserem Haus mit einem histologisch gesichertem lokalem SCCHN Rezidiv in einem vorbestrahlten Gebiet (≥ 50 Gy) mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt, wobei entweder Cisplatin oder Cetuximab verwendet wurden. Wir haben grundsätzlich „non responder“ Patienten mit Progress im ersten Restaging nach primärer Therapie, der für gewöhnlich zwei bis drei Monate nach Therapieende auftrat, ausgeschlossen, sodass die frühesten Rezidive, die für unsere Studie in Frage kommen, im zweiten Restaging, fünf bis sechs Monate nach Primärtherapie, auftraten. 62 der 66 Patienten hätten sowohl mit Cisplatin als auch mit Cetuximab behandelt werden können. In diesen Fällen wurde die Therapieentscheidung gemäß des Patientenwunsches oder der Präferenz des behandelnden Arztes getroffen. Die übrigen vier Patienten wurden alle auf Grund eingeschränkter Nierenfunktion ersten Grades (GFR < 60 ml/min) mit Cetuximab behandelt. Die Dokumentation der Vorbehandlung, bestehend aus klinischer Untersuchung, Differentialblutbild, kontrastmittelverstärktem MRT oder CT der Kopf-Hals Region, Thoraxröntgen und Sonographie des Abdomens oder CT des Thorax und Abdomens wurden herangezogen um Patienten mit Fernmetastasen von der Studie auszuschließen. Die Inoperabilität des Tumors wurde durch einen spezialisierten Kopf-Hals Chirurgen im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards bestätigt. Diese Studie wurde von der hiesigen unabhängigen Ethikkommission geprüft (Referenznummer 88/14) und alle Patienten haben ein Formblatt zur schriftlichen Einwilligung in die Therapie unterzeichnet.

8. Literaturverzeichnis

- [1] "Mallen-St Clair J, Alani M, Wang MB, Srivatsan ES. Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jul 31;1866(2):141-150".
- [2] "Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952".
- [3] "Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al (2013) Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 31(7):845-52".
- [4] "Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, et al (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4-14".
- [5] "Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21-8".
- [6] "Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al (2004) Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann*".
- [7] "Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al (1989) Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449-456".
- [8] "Lin K, Patel SG, Chu PY, et al (2005) Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 27:1042-1048".
- [9] "Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al (2008) Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 123:2390-2396".
- [10] "Mabanta SR, Mendenhall WM, Stringer SP, et al (1999) Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 21:591-594".
- [11] "Ridge JA (1993) Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol* 20:419-429".
- [12] "Tausky D, Rufibach K, Huguenin P, et al (2005) Risk factors for developing a second upper aerodigestive cancer after radiotherapy with or without chemotherapy in patients with head-and-neck cancers: an exploratory outcomes analysis. *Int J Radiat Oncol Bi*".
- [13] "Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al (2005) Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:8646-86".
- [14] "Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-1127".
- [15] "M. Knoedler, T.C. Gauler, A. Dietz, et al (2014) Cetuximab (C), fluorouracil (F)

and cisplatin (P) alone or with docetaxel (D) for recurrent/metastatic (RM) head and neck cancer (HNSCC). Final analysis of AIO trial # 1108-CeFCiD. *Ann Oncol* 25 (suppl_4): i".

- [16] "De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C, et al (1998) Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 16:3556-3562".
- [17] "Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al (2005) Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective".
- [18] "Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al (2006) Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:382-391".
- [19] "Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al (2009) IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:399-409".
- [20] "Balermipas P, Keller C, Hambek M, et al (2012) Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results".
- [21] Frampton JE (2010) Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck *Drugs* 0(15):1987-2010. doi: 10.2165/11205010.
- [22] "Merck (2014)Fachinformation Erbitux 5mg/Infusionslösung 009483-5725," [Online].
- [23] "Treskes M, Holwerda U, Klein I, Pinedo HM, van der Vijgh WJ. The chemical reactivity of the modulating agent WR2721 (ethiofos) and its main metabolites with the antitumor agents cisplatin and carboplatin. *Biochem Pharmacol.* 1991 Nov 6;42(11):2125-30."
- [24] "Medac Cisplatin 0,5mg/ml Lösung medac Fachinformation Rote Liste".
- [25] "Ho GY, Woodward N, Coward JI. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jun;102:37-46."
- [26] "Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, et al (2006) Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1446-9".
- [27] "Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, et al (2006) A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 78:306-12".
- [28] "Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al (2009) Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* A31:493-".
- [29] "Rudzianskas V et al (2014) Reirradiation for patients with recurrence head and neck squamous cell carcinoma; *Medicina* 50: 92-99".
- [30] "Rwigyama J-CM et al (2011) AM- J. Clin. Oncol. The Impact of Tumor and Radiation Dose on Outcome in Previously Irradiated Recurrent Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck treated with Stereotactic Body Irradiation; 34(4): 372-379;".

- [31] "Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al (2011) Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:915-22".
- [32] "Huang J, Baschnagel AM, Chen P, et al (2014) A matched-pair comparison of intensity-modulated radiation therapy with cetuximab versus intensity-modulated radiation therapy with platinum-based chemotherapy for locally advanced head neck cancer. *Int J Clin*".
- [33] "Ye AY, Hay JH, Laskin JJ, et al (2013) Toxicity and outcomes in combined modality treatment of head and neck squamous cell carcinoma: cisplatin versus cetuximab. *J Cancer Res Ther* 9:607-12".
- [34] "Levy A, Blanchard P, Bellefgh S, et al (2014) Concurrent use of cisplatin or cetuximab with definitive radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Strahlenther Onkol* 190:823-31".
- [35] "Hu MH, Wang LW, Lu HJ, et al (2014) Cisplatin-based chemotherapy versus cetuximab in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer treatment. *Biomed Res Int* 2014:904341".
- [36] "Levy AR, Johnston KM, Sambrook J, et al (2011) Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Med Res Opin* 27:2253-9".
- [37] "Pajares B, Trigo JM, Toledo MD, et al (2013) Differential outcome of concurrent radiotherapy plus epidermal growth factor receptor inhibitors versus radiotherapy plus cisplatin in patients with human papillomavirus-related head and neck cancer. *BMC Cancer*".
- [38] "Riaz N, Sherman E, Koutcher L, et al (2014) Concurrent Chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* (in press). DOI 10.1097/COC.0000000000000006".
- [39] "Magrini SM, Buglione M, Corvò R, Pirtoli L ;Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial.*J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):427-35. doi: 10".
- [40] "Giralt J; Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial.*Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):221-32".
- [41] "Zwicker F, Roeder F, Thieke C, et al (2011) IMRT reirradiation with concurrent cetuximab immunotherapy in recurrent head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 187:32-8".
- [42] "Milanović D, Jeremić B, Grosu AL, et al (2013) Reirradiation plus EGFR inhibition in locally recurrent and unresectable head and neck cancer: final results from a single institution. *Strahlenther Onkol* 189:842-8".
- [43] "Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al (2013) Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 109:281-5".
- [44] "Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, et al (2011) Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 34:165-172".
- [45] "Strojan P, Corry J, Eisbruch A, et al (2015) Recurrent and second primary

squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. *Head Neck* 37:134-50".

- [46] "Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al (2010) Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol* 98:38-41".
- [47] "Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al (2011) Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 117:4671-8".
- [48] "Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al (2009) Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 27:1983-1991".
- [49] "Hoff CM, Grau C, Overgaard J. (2012) Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiother Oncol* 103:38-44".
- [50] "Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, et al (2011) Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol* 187:626-32".
- [51] "Varlotto J. et al (2005) Anemia, Tumor, Hypoxemia, and the Cancer Patient; *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.* 63(1): 25-36".
- [52] "Tanvetyanon T et al. 2009 Procnostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer; *j. Clin. Oncol.* 27(12): 1983-1991".

9. Anhang

9.1 Tabelle 1: Patienten- und Tumoreigenschaften

| | Cetuximab n(%) | Cisplatin n(%) | p-value |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Age | | | |
| ≤Median | 13(39.4) | 20(60.6) | 0.085 |
| >Median | 20(60.6) | 13(39.4) | |
| Sex | | | |
| Male | 22(66.7) | 28(84.8) | 0.085 |
| Female | 11(33.3) | 5(15.2) | |
| Localisation | | | |
| Oral cavity | 17(51.5) | 12(36.4) | 0.266 |
| Oropharynx | 5(15.2) | 5(15.2) | |
| Larynx,Hypopharynx/Oesophagus | 3(9.1) | 10(30.3) | |
| Nasopharynx | 4(12.1) | 3(9.1) | |
| Lymphnode | 4(12.1) | 2(6.1) | |
| Others | 0 | 1(3) | |
| Intervall between RT-Sessions | | | |
| ≤Median | 18(54.5) | 15(45.5) | 0.460 |
| >Median | 15(45.5) | 18(54.5) | |
| Smoking habits | | | |
| Non smoker | 14(42.2) | 11(33.3) | 0.497 |
| Past smoker | 6(18.2) | 10(30.3) | |
| Current smoker | 13(39.4) | 12(36.4) | |
| GTVReRT | | | |
| ≤Median | 16 (48.5) | 17 (51.5) | 1.000 |
| >Median | 17 (51.5) | 16 (48.5) | |
| PTVReRT | | | |
| ≤Median | 18(54.5) | 15(45.5) | 0.623 |
| >Median | 15(45.5) | 18(54.5) | |
| Hb | | | |
| Anemia | 28(84.8) | 26(78.8) | 0.523 |
| Normal Hb | 5(15.2) | 7(21.2) | |
| Surgery before RT | | | |
| No | 27(81.8) | 23(69.7) | 0.251 |
| Yes | 6(18.2) | 10(30.3) | |
| Previous Chemotherapy | | | |
| Yes | 28(84.4) | 22(66.7) | 0.150 |
| No | 5(15.2) | 11(33.3) | |
| Recurrent T Stage | | | |
| T0+T1+T2 | 11(33.3) | 12(36.3) | 0.779 |
| T3+T4 | 22(66.7) | 21(63.6) | |
| Recurrent N Stage | | | |
| N0 | 23(69.7) | 15(45.5) | 0.167 |
| N1 | 3(9.1) | 5(15.2) | |
| N2 | 7(21.2) | 11(33.3) | |
| N3 | 0(0) | 2(6.1) | |

| | | | |
|------------------------------------|----------|----------|-------|
| Overall Stage of recurrence | | | |
| I-III | 13(39.4) | 10(31.3) | 0.509 |
| IV | 20(60.6) | 23(69.7) | |

9.2 Tabelle 2: Statistik über die Dosen des Rückenmarks

| | Cetuximab | Cisplatin |
|---|------------------|------------------|
| ReRT spinal cord Maximum(Gy) | | |
| Min-Max | 0.94-36.09 | 0.17-54.29 |
| Median | 9.28 | 9.7 |
| ReRT spinal cord Median(Gy) | | |
| Min-Max | 0.09- 24.57 | 0.02-53.38 |
| Median | 0.35 | 0.66 |
| PrRT spinal cord Maximum(Gy) | | |
| Min-Max | 12.9-54.14 | 7.05-56.4 |
| Median | 44.61 | 44.6 |
| PrRT spinal cord Median(Gy) | | |
| Min-Max | 4,8-50.4 | 0.74-48.5 |
| Median | 28.41 | 22.64 |

9.3 Tabelle 3: Nebenwirkungen (other than baseline)

| | Cetuximab n(%) | Cisplatin n(%) | p-value |
|--|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Anemia | | | |
| °II | 10(30.3%) | 13(39.4%) | 0.388 |
| °III | 1(3%) | 3(9.1%) | |
| Leucocytopenia | | | |
| °I | 4(12.1%) | 10(30.3%) | <0.001 |
| °II | 1(3%) | 9(27.3%) | |
| ≥°III | 2(6.1%) | 6(18.2%) | |
| Thrombocytopenia | | | |
| °I | 4(12.1%) | 14(77.8%) | 0.001 |
| °II | 0(0%) | 4(12.1%) | |
| °III | 0(0%) | 1(3%) | |
| Creatinine elevation | | | |
| °I | 6(18.2%) | 4(12.1%) | 0.497 |
| °II | 1(3%) | 3(9.1%) | |
| Pain | | | |
| °I | 6(18.2%) | 8(24.2%) | 0.034 |
| °II | 10(30.3) | 3(9.1%) | |
| °III | 6(18.2%) | 2(6.1%) | |
| Acne (rash)°III | 8(24.2%) | - | - |
| Mucositis | | | |
| °II | 13(39.4%) | 8(24.2%) | 0.147 |
| ≥°III | 4(12.1%) | 3(9.1%) | |
| Nausea | | | |
| °II | 1(3%) | 5(15.2%) | 0.103 |
| °III | 0 | 1(3%) | |
| Dermatitis | | | |
| °I | 17(51.5%) | 13(39.4%) | 0.084 |
| °II | 5(15.2%) | 1(3%) | |
| °III | 3(9.1%) | 2(6.1%) | |
| Late toxicity | | | |
| Lymphedema | | | |
| °II | 6(18.2%) | 5(15.2%) | 0.351 |
| °III | 0 | 1(3.1%) | |
| Dysphagia | | | |
| °I | 4(12.1%) | 4(12.1%) | 0.118 |
| °II | 16(48.5%) | 8(24.2%) | |
| °III | 7(21.2%) | 7(21.2%) | |
| Trismus | | | |
| °II | 1(3%) | 0(0%) | 0.208 |
| °III | 2(6.1%) | 0(0%) | |
| Cumulative toxicity | | | |
| Other Adverse Events≥°III | 5(15.2%) | 3(9.1%) | 0.708 |
| Patients with at least one Adverse Event≥°III | 19(57.6%) | 17(51.5%) | 0.805 |

9.5 Abbildung 1

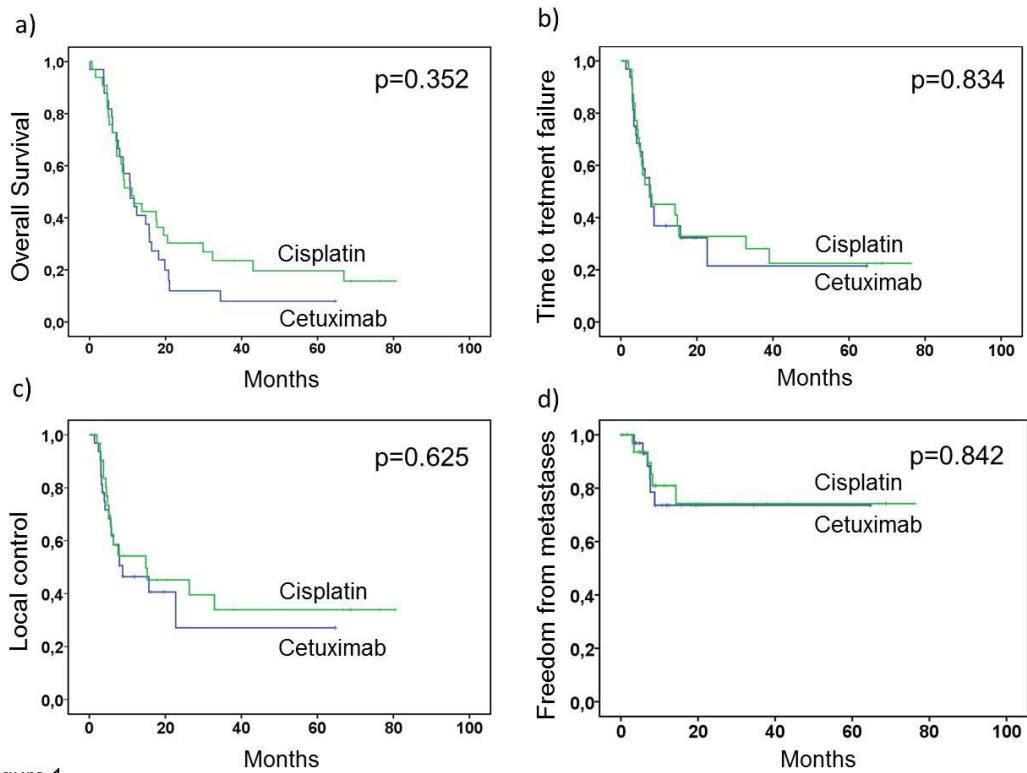


Figure 1

9.6 Abbildung 2

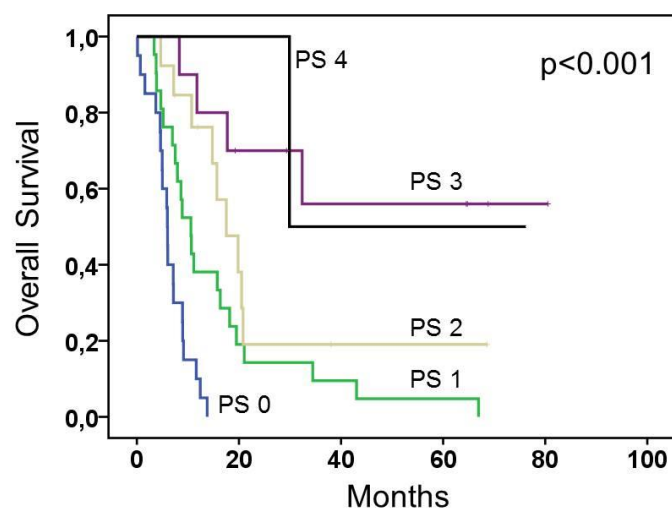


Figure 2

10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Platinbasierte Chemotherapie versus Cetuximab simultan zur Re-Bestrahlung bei rezidierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Eine retrospektive Analyse

in der Klinik für Strahlentherapie unter Betreuung und Anleitung von Dr. Panagiotis Balermpas ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Dornoff N, Weiß C, Rödel F, Wagenblast J, Ghanaati S, Nateghian A, Rödel C, Balermpas P, Platinbasierte Chemotherapie versus Cetuximab simultan zur Re-Bestrahlung bei rezidierten Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Eine retrospektive Analyse, Strahlentherapie und Onkologie, Volume 191, Issue 8, pp 656-664, 2015

(Ort, Datum)

(Unterschrift)