

Cetuximab (Erbitux®) bei Kopf- Hals-Tumoren in der Praxis

Dr. L. Müller, Leer

26. Februar 2010

Cetuximab (Erbix[®]) bei Kopf-Hals-Tumoren in der Praxis

Göhler/Dörfel, Dresden; Otremba/Reschke/Zippel/Kühn, Oldenburg; Schwindt, Plauen; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Harich/Kasper, Hof; Blumenstengel, Eisenach; Tschechne/Luft/Jordan, Hannover; Schulze, Zittau; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Rubanov, Hameln; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweigert, Berlin; Müller, Verden; Gaede/Ehlers/Rodewig/Königsmann, Hannover; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers, Münster; Strohbach/Speidel, Berlin; Franz-Werner, Otterstadt; Grundeis/Teich, Chemnitz; Kröger/Schütz, Bremerhaven; Elsel, Zwickau; Kingreen/Koschuth, Berlin; Mölle/Jacobasch, Dresden; Schardt, Gelsenkirchen; Prügl, Zwiesel; Schröder, Kassel; Stauch, Kronach; Tessen, Goslar; Möbius, Stollberg; Marquard, Celle; Reichert/Jansen, Westerstede; Uhlig, Nauenhof; Bartels, Hamburg
Projektleitung: Dr. Lothar Müller, Leer

Einleitung

Bei den Kopf-Hals-Tumoren findet man in nahezu allen Fällen eine EGF-Rezeptor-Expression¹. Mit dem neuen monoklonalen IgG1-Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) konnte eine Ansprechrate von 13% und weiteren 33% der Patienten eine Stabilisierung bei platinrefraktären rezidivierten oder metastasierten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erzielt werden². Das mediane Überleben lag in dieser Studie bei 5,9 Monaten, die 1-Jahres Überlebensrate bei 12,9%. In weiteren Phase-II-Studien³⁻⁵ mit einer platinrefraktären Situation lag die Ansprechrate einer Cetuximab/Platin-haltigen Kombination zwischen 6 und 20%, die Gesamtansprechrate bei 52-76% und das mediane Überleben bei 6,1-7,9 Monaten. In einer Phase-III-Studie wurde eine Kombination aus Cetuximab/Cisplatin mit Cisplatin/Placebo in der First-Line-Therapie verglichen und war mit einer Rate an kompletten bzw. partiellen Remissionen dem Kontrollarm signifikant (p=0,048) überlegen (25,5% versus 10,2%)⁶. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte jedoch nicht erreicht werden. Bonner et al. konnten durch die Hinzunahme von Erbitux zur Strahlentherapie die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen SCCHN von 29 auf 49 Monate verlängern (p=0,03)⁷.

Primäres Ziel

- Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandards

Sekundäre Ziele

- Bestimmung der progressionsfreien Überlebenszeit
- Erfassung des Gesamtüberlebens
- Messung und Dokumentation der Nebenwirkungen

Geeignete Patienten

- Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich
- mit einem Lokalrezidiv oder einer Fernmetastasierung oder einem primär refraktären Tumor nach einer Platin-haltigen Chemo- bzw. Radio-/Chemotherapie
- mit einem inoperablen Primärtumor und einer Fernmetastasierung, die nicht primär einer Strahlentherapie zugeführt werden können
- Die Patienten können chemotherapeutisch bzw. radio-/chemotherapeutisch vorbehandelt sein.
- Alter \geq 18 Jahre
- Allgemeinzustand \leq 2 ECOG

Ergebnisse

Seit März 2006 wurden 185 Patienten angemeldet und 96 Patienten ausgewertet. 51 Patienten sind bisher verstorben. 33 onkologische Schwerpunktpraxen beteiligten sich an der Erhebung.

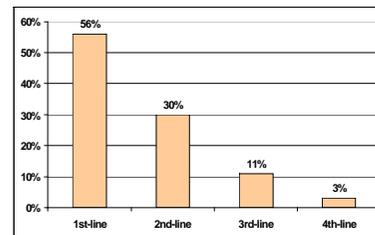
Patientencharakteristika

Geschlecht: 82 (85%) männlich, 14 (15%) weiblich
Alter bei Therapiebeginn: 56 Jahre (28-79 Jahre)
Allgemeinzustand: 1 (0-2) nach ECOG
Histologie: 90 (94%) Plattenepithelkarzinom
Metastasierung: 21 (22%) lokal fortgeschritten
 72 (75%) Rezidiv bzw. Fernmetastasierung
 3 (3%) Zweitneoplasie
Vorbehandlung: 59 (61%) palliativ
 45 (47%) Strahlentherapie / 59 (62%) Operation
 44 (46%) mit Platinderivat / 19 (20%) mit Taxan
 31 (32%) mit Antimetabolit

Therapien	n	%	Gaben Cetuximab (median)
Cetuximab	36	38	13,5
Cetuximab/RT	28	29	7
Cetuximab/Carboplatin	15	16	12
Cetuximab/Cisplatin/RT	9	9	7
Cetuximab/Cisplatin	3	3	18
Cetuximab/Cisplatin/5-FU	3	3	7
Cetuximab/Carboplatin/RT	2	2	15,5
Gesamt	96	100	9

Die Gesamtdosis von Cetuximab lag im median bei 2.400 mg/m² (2.541 – 16.550 mg/m²) und im mittel bei 3.319 mg/m² für alle Therapien. Für die Cetuximab-Monotherapie betrug die mediane Gesamtdosis 3.400 mg/m² (3.090-16.550 mg/m²).

Art des Therapieeinsatzes



Eine Immun-/Strahlentherapie wurde hauptsächlich als 1st-line-Therapie verabreicht (n = 35), 2nd-line (n = 4).

Ansprechen

alle Patienten		IT bzw. IT/CT		IT/RT		
n	%	n	%	n	%	
CR	6	7,8	1	2,0	5	17,9
PR	21	27,2	10	20,4	11	39,2
NC	30	39,0	23	47,0	7	25,0
PD	20	26,0	15	30,6	5	17,9

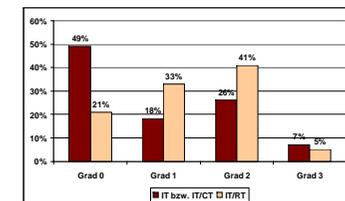
n = 19 nicht beurteilbar

Nebenwirkungen

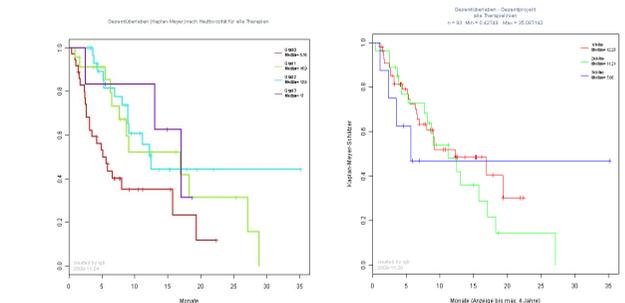
hämatologisch	IT bzw. IT/CT		IT/RT	
	Grad 1-4	Grad 3/4	Grad 1-4	Grad 3/4
Anämie	36 (63%)	6 (11%)	25 (64%)	0
Leukopenie	18 (32%)	4 (7%)	14 (36%)	1 (3%)
Thrombopenie	14 (25%)	1 (2%)	2 (5%)	0

nicht-hämatologisch	IT bzw. IT/CT		IT/RT	
	Grad 1-4	Grad 3/4	Grad 1-4	Grad 3/4
Schmerzen	13 (23%)	1 (2%)	17 (44%)	0
Übelkeit	19 (33%)	2 (4%)	3 (8%)	0
Mukositis	7 (12%)	0	28 (72%)	9 (23%)

Hauttoxizität



Überleben



Das Gesamtüberleben beträgt 11,2 Monate (8,1 Monate für IT bzw. IT/CT; 16,9 Monate für IT/RT), das progressionsfreie Überleben 5,2 Monate (4,2 Mo. IT bzw. IT/CT; 9,7 Mo. IT/RT). Patienten mit einer Fernmetastasierung hatten eine Überlebenszeit von 15,2 Monaten, während Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung im median 16,9 Monate überlebten.

Schlussfolgerung

Mit einer Cetuximab-haltigen Therapie konnte eine Gesamtansprechrate von 69,4%, mit einer kombinierten Cetuximab-/Strahlentherapie von 82,1% erreicht werden, wobei letztere hauptsächlich bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungen angewendet wurde. Das Überleben lag bei 8,1 Monaten für die Cetuximab-haltige Therapie und bei 16,9 Monaten für die Immun-/Strahlentherapie. Die Ergebnisse von Studien konnten somit im klinischen Alltag reproduziert werden.

Cetuximab wird erfolgreich in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren in onkologischen Praxen angewendet. Insbesondere Patienten mit einer Hauttoxizität profitieren von einer Cetuximab-Therapie, was sich in einem längeren Überleben widerspiegelt. Die Datenerhebung wird

Literatur:
¹Grandis, Cancer 1996; ²Trigo, ASCO 2004; ³Chan, JCO 2005; ⁴Herbst, JCO 2005; ⁵Baselga, JCO 2005;
⁶Burtness, International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2003; ⁷Bonner, NEJM 2006

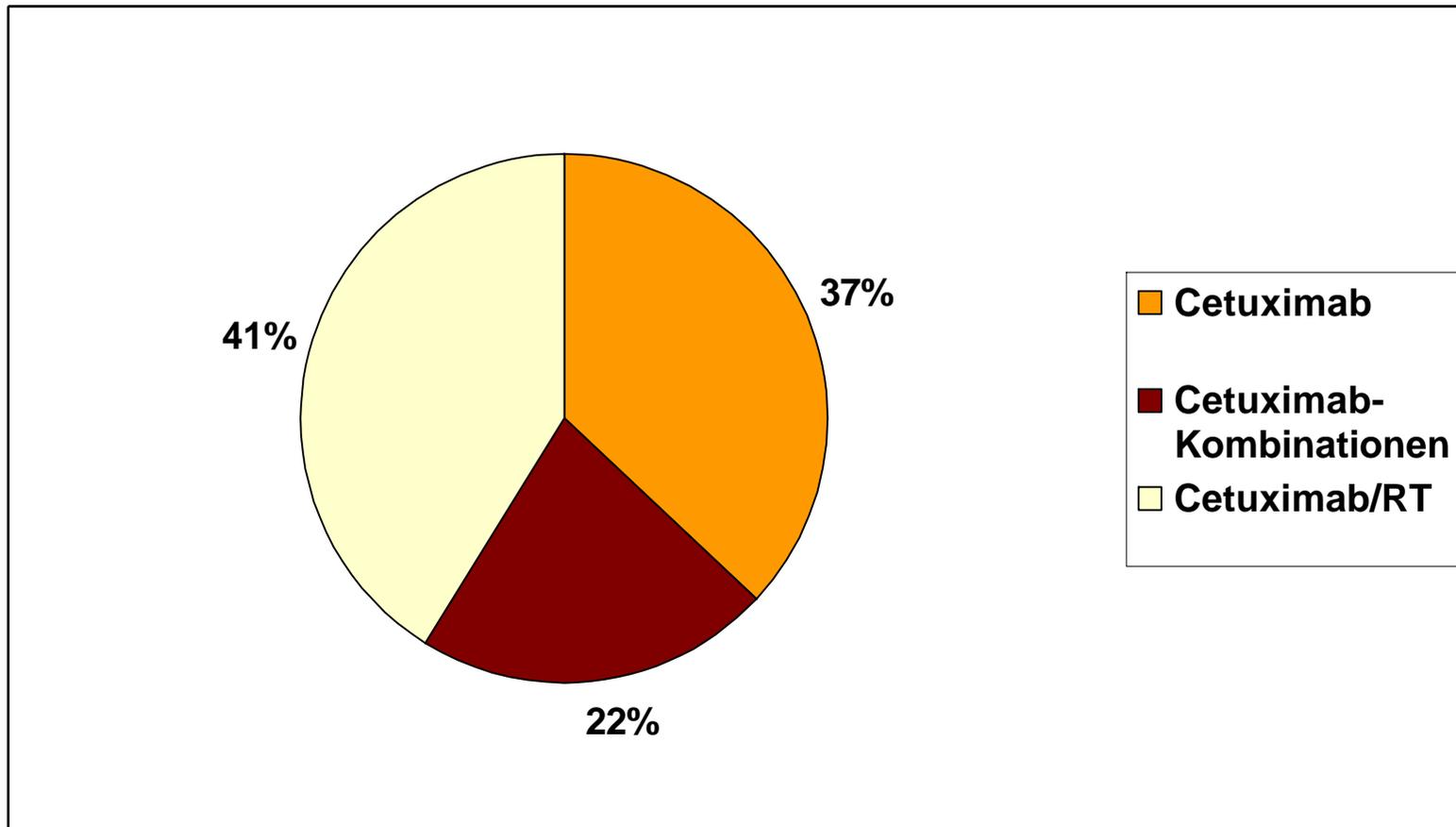
Erbix[®] - Hersteller: Merck Pharama GmbH, Darmstadt
 Logistik und Unterlagen zu diesem Projekt: rbg GmbH, Sarstedt
 Homepage: www.rbg-onkologie.de, E-mail: info@rbg-onkologie.de, Tel.: 05066/692071, Fax: 05066/692064
 Posterpräsentation: Hannover-Meeting 22./23.01.2010

Datenbanktechnologie und Biometrie: Kersting/Bartels

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

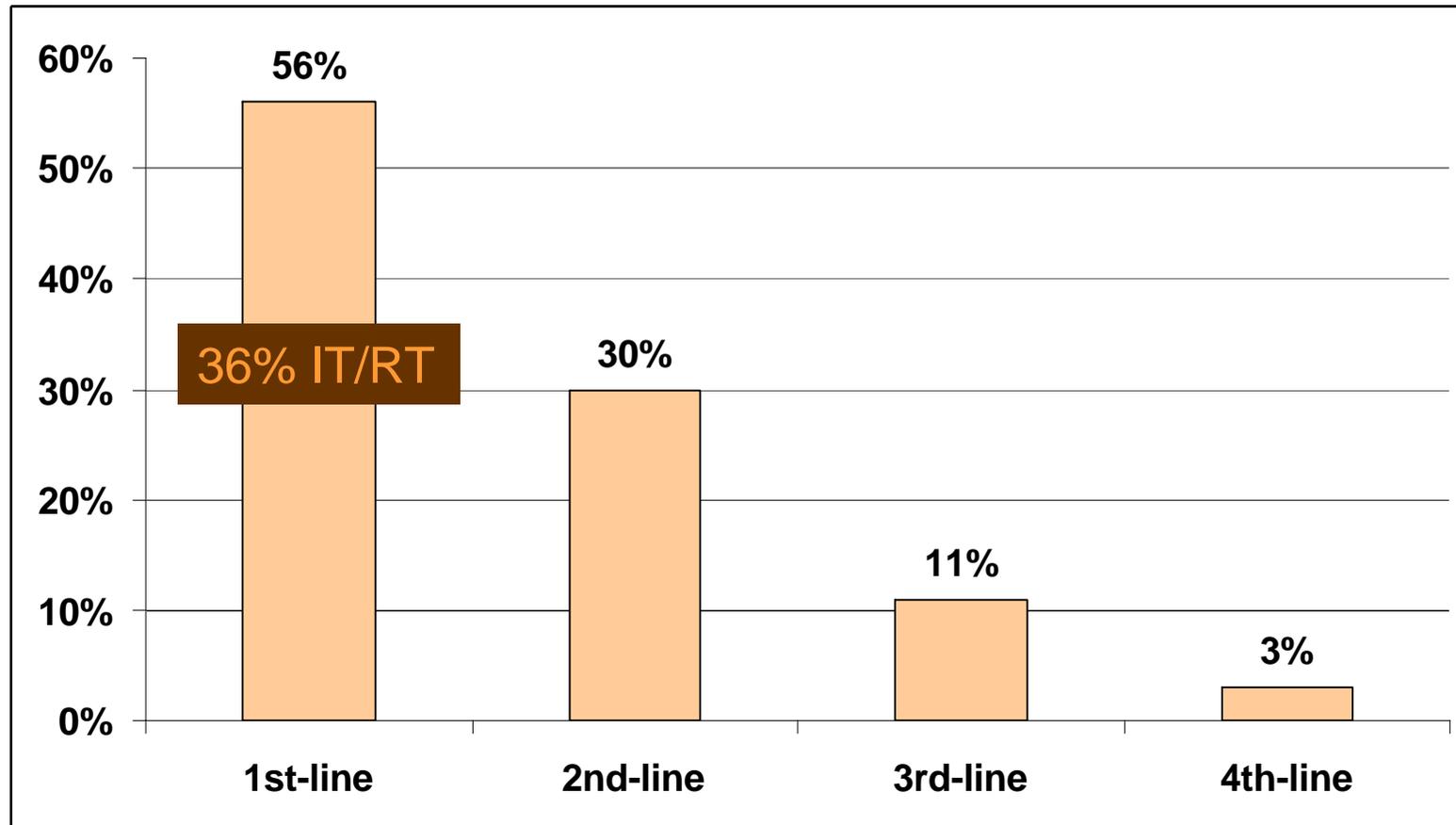
- Start: März 2006
- 33 beteiligte Praxen
- 203 gemeldete Patienten (26.01.2010)
- 96 auswertbar
- 51 Patienten verstorben

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren Therapien



Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

Therapielinien



Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

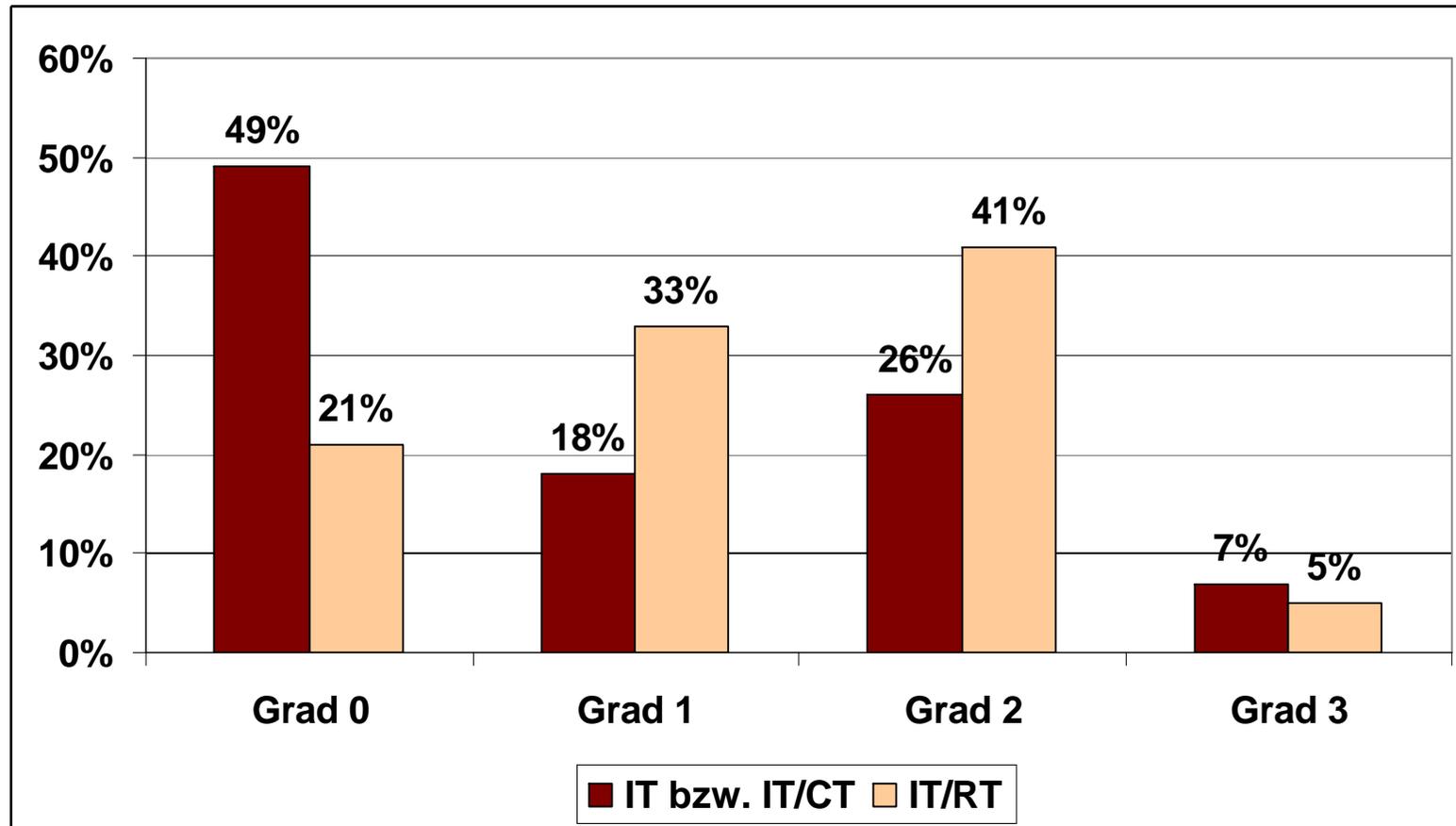
- Cetuximab-Gaben im Median
 - 9 Gaben alle Patienten
 - 12 Gaben IT bzw. IT/CT
 - 7 Gaben IT/RT
- mediane Gesamtdosis
 - 2.400 mg/m² alle Patienten
 - 3.400 mg/m² Cetuximab-Monotherapie

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren Ansprechen

	alle Patienten		IT bzw. IT/CT		IT/RT	
	n	%	n	%	n	%
CR	6	7,8	1	2,0	5	17,9
PR	21	27,2	10	20,4	11	39,2
NC	30	39,0	23	47,0	7	25,0
PD	20	26,0	15	30,6	5	17,9
CR/PR/NC		75,0%		69,4%		82,1%

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

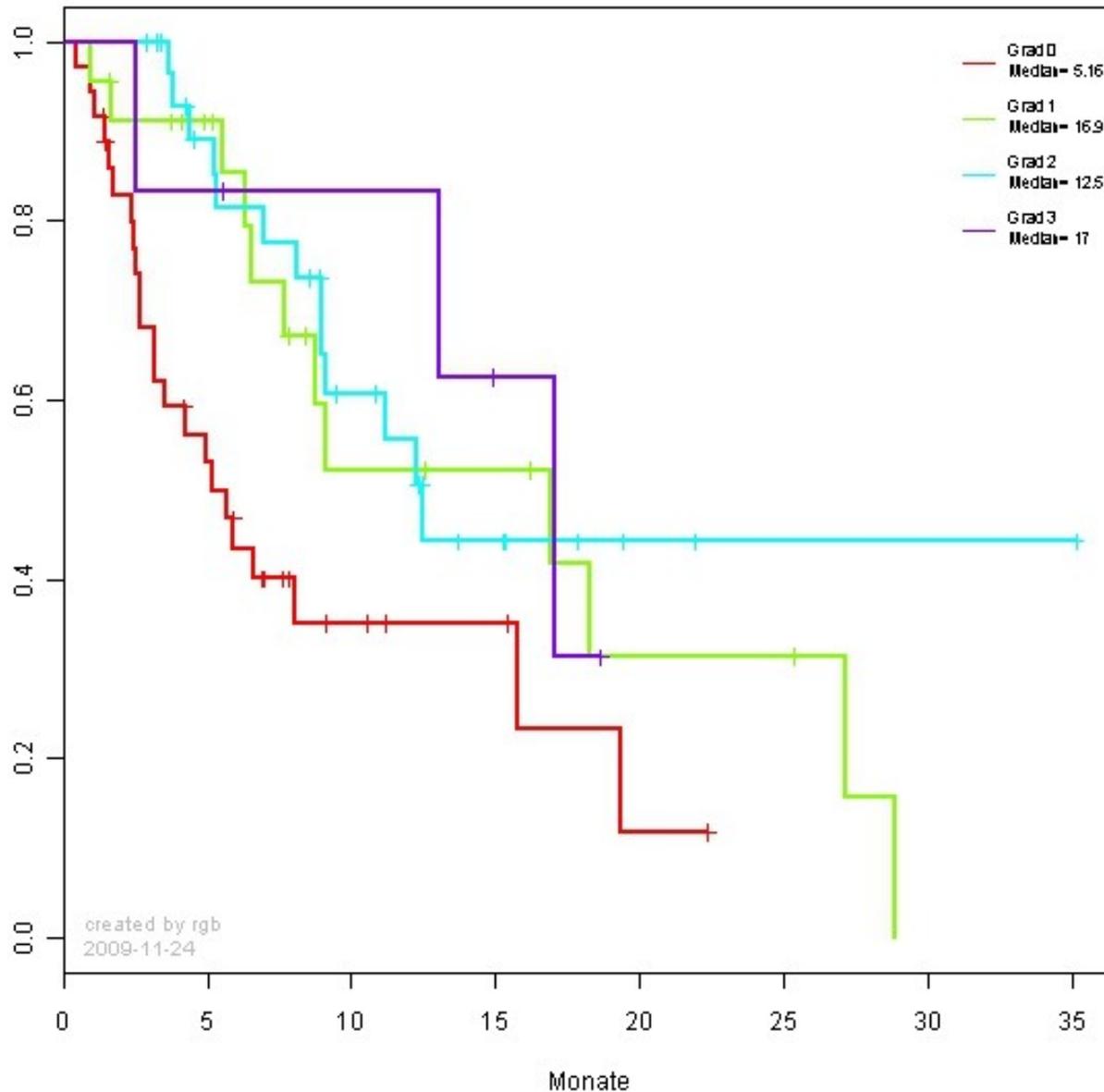
Hauttoxizität



Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

Gesamtüberleben nach Hauttoxizität

Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) nach Hauttoxizität für alle Therapien



Grad 0: 5,2 Mo.

Grad 1: 16,9 Mo.

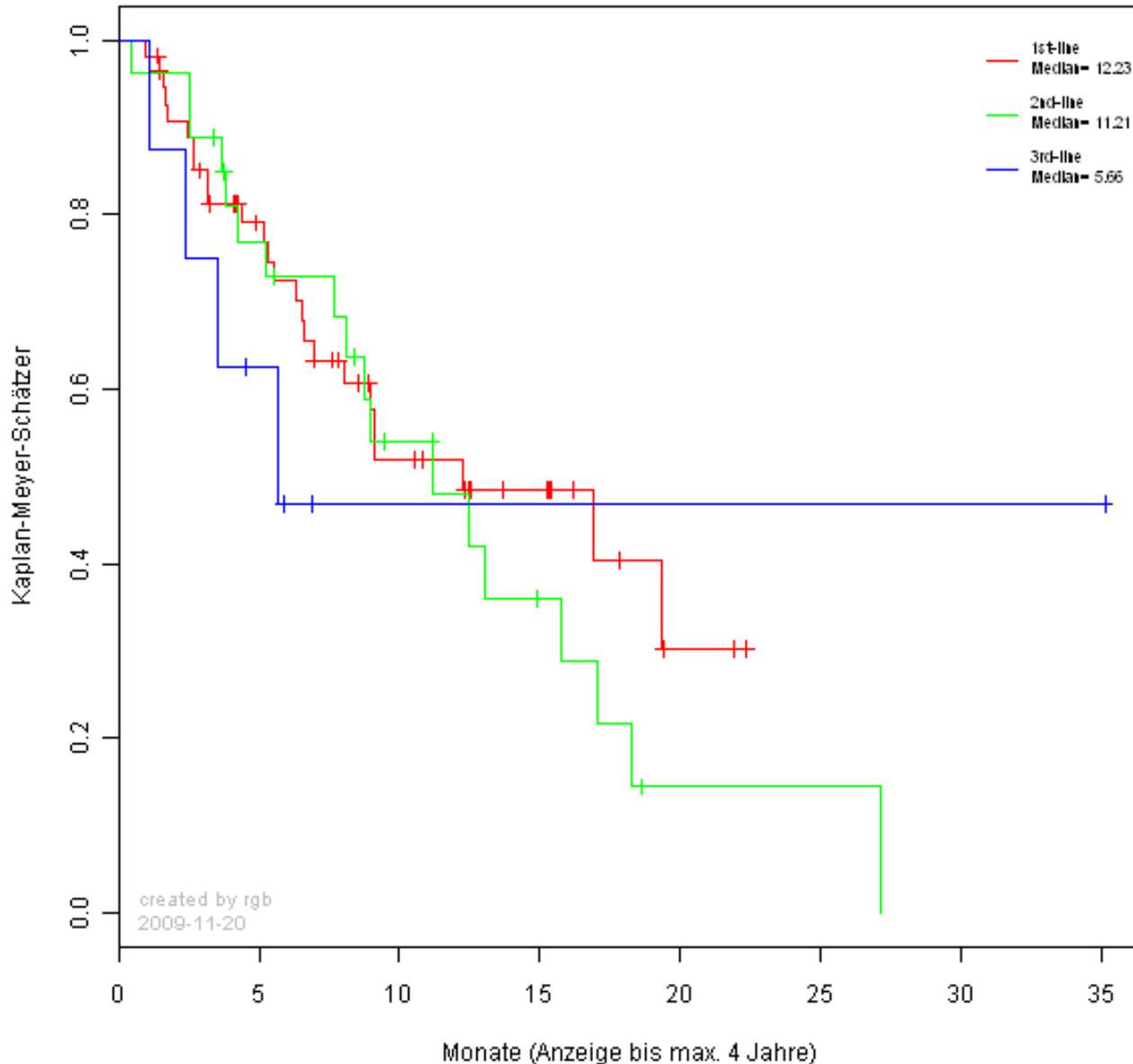
Grad 2: 12,5 Mo.

Grad 3: 17,0 Mo.

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

Gesamtüberleben nach line

Gesamtüberleben - Gesamtprojekt
alle Therapielinien
n = 93 Min = 0.42749 Max = 35.087142



1st-line: 12,2 Mo.

2nd-line: 11,2 Mo.

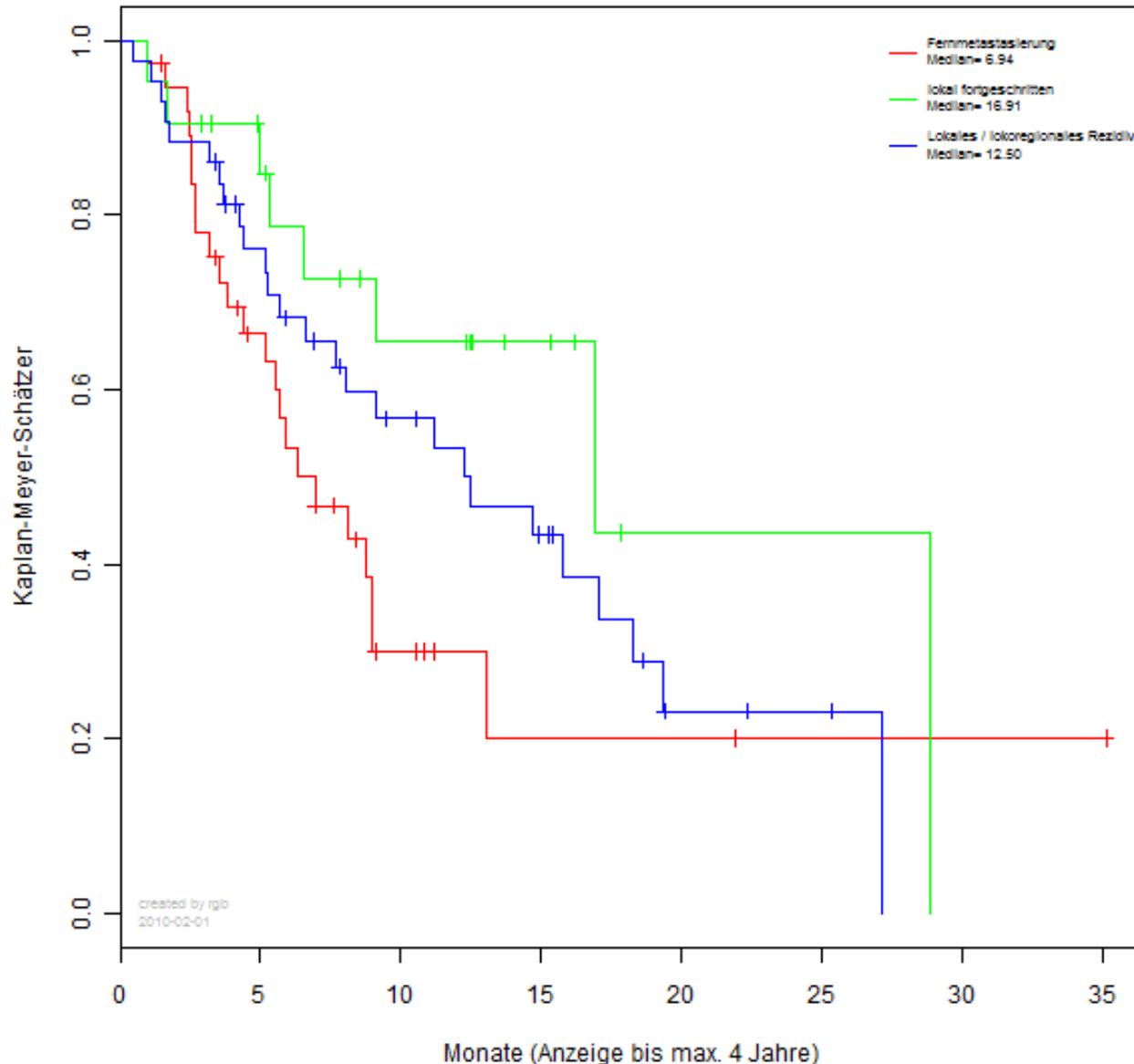
3rd-line: 5,7 Mo.

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

Gesamtüberleben

Gesamtüberleben ab Therapiebeginn - Alle Tumorausprägungen im Projekt

n = 102



Fernmetastasen:
6,9 Monate

lokal fortgeschritten:
16,9 Monate

Lokalrezidiv:
12,2 Monate

Cetuximab bei Kopf-Hals-Tumoren

Schlussfolgerung

- Gesamtansprechrate
 - 69,4% Cetuximab-haltige Therapie
 - 82,1% Cetuximab/Strahlentherapie
 - Studien: 52-76%
- Überleben
 - 8,1 Monate Cetuximab-haltige Therapie
 - 16,9 Monate Cetuximab/Strahlentherapie
 - Studien: 6,1-7,9 Monate IT/CT, 49 Monate IT/RT