

Therapiestudien zu Kopf-Hals-Karzinomen – Highlights der ASCO-Jahrestagung 2021

Trials in head and neck cancer – Highlights of the ASCO Annual Meeting 2021

Autoren

Susanne Wiegand, Gunnar Wichmann, Andreas Dietz

Institut

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Schlüsselwörter

ASCO, Kopf-Hals-Tumoren, Checkpoint-Inhibitoren, Chemotherapie

Key words

ASCO, head and neck cancer, checkpoint inhibitors, chemotherapy

online publiziert 01.09.2021

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100: 774–780

DOI 10.1055/a-1578-0281

ISSN 0935-8943

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Susanne Wiegand

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 12, 04103 Leipzig

Tel.: +49/3 41/9 72 17 20

Susanne.Wiegand@medizin.uni-leipzig.de

ZUSAMMENFASSUNG

Aktuell entwickeln sich die therapeutischen Möglichkeiten im Gebiet der Kopf-Hals-Onkologie, v. a. durch den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, rasch weiter. Momentan werden zahlreiche Studien zur medikamentösen Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen mit neuen molekularen Targets bzw. neuen Medikamentenkombinationen durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien, die bei der ASCO-Jahrestagung 2021 zu Kopf-Hals-Karzinomen vorgestellt wurden, sollen in dieser Arbeit vorgestellt werden.

ABSTRACT

The therapeutic options in head and neck oncology are rapidly developing, especially through the use of checkpoint inhibitors. Currently, numerous therapeutic studies with new molecular targets or new drug combinations are underway in patients with head and neck cancer. The most important results of the studies presented at the ASCO Annual Meeting 2021 on head and neck cancer will be presented in this paper.

Die auf der diesjährigen rein virtuellen wissenschaftlichen Tagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellten Daten zu Kopf-Hals-Karzinomen (HNSCC) waren nicht gänzlich praxisverändernd, aber es gab interessante neue Daten, vor allem zur Systemtherapie bei Nasopharynxkarzinomen und zur Checkpoint-Inhibition in verschiedensten klinischen Settings. Ebenfalls wichtig für die klinische Praxis sind die neuen Studien zur Desintensivierung der Therapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen. Dieser Artikel soll die relevantesten Studien zu HNSCC von der diesjährigen ASCO-Jahrestagung vorstellen.

1. Neue Therapieoptionen beim Nasopharynxkarzinom

Nasopharynxkarzinome sind in Deutschland selten, sie zeigen ein eigenes geografisches Verteilungsmuster sowie eine ethnische und familiäre Prädisposition. Über 70 % der Nasopharynxkarzinome treten in Ost- und Südostasien auf. Dementsprechend wurden auch die bei der ASCO-Jahrestagung vorgestellten Studien bezüglich der Therapie von Nasopharynxkarzinomen in Südostasien durchgeführt. Zwei Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie mit Capecitabin beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom und 2 Phase-III-Studien zur Therapie des rezidivierten und metastasierten Nasopharynxkarzinoms mit PD-1-Antikörpern ergänzend zur Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin sind von besonderer Bedeutung.

Adjuvante Capecitabin-Therapie beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom

Die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom ist die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin, in der Regel mit vorheriger Induktionstherapie mit Gemcitabin und Cisplatin. Der Nutzen einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie war bisher unklar. Ma et al. [1] randomisierten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen (Stadium III-IVA, ausgenommen T3–4N0 und T3N1) und ohne lokoregionäre Residuen oder Fernmetastasen nach definitiver Radiochemotherapie in 2 Gruppen, die entweder 12–16 Wochen nach der letzten Bestrahlung Capecitabin in einer Dosis von 650 mg/m² 2-mal täglich für ein Jahr (metronomische Capecitabin-Gruppe) erhielten oder alternativ nur beobachtet wurden (Standardtherapie-Gruppe). Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben. Insgesamt 406 Patienten wurden randomisiert, davon 204 in die Capecitabin-Gruppe und 202 in die Standardtherapie-Gruppe. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten (entsprechend 43 Monaten vom Beginn der Standardtherapie) betrug das 3-Jahres-rezidivfreie Überleben 85,9% in der Capecitabin-Gruppe im Vergleich zu 76,5% in der Standardtherapie-Gruppe (HR 0,51; 95%-Konfidenzintervall 0,32–0,81; p = 0,003). Die Inzidenz von Grad-3-Nebenwirkungen betrug 17,4% in der Capecitabin-Gruppe und 5,5% in der Standardtherapie-Gruppe. Während der Behandlung kam es zu keiner klinisch bedeutsamen Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zusammenhang mit der Anwendung von metronomischem adjuvanten Capecitabin. Der Zusatz von metronomischem Capecitabin als adjuvante Therapie zur Radiochemotherapie verbesserte das rezidivfreie Überleben bei lokoregionär fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom signifikant, mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil und ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität [1]. Die positiven Daten für eine zusätzliche Therapie mit Capecitabin wurden von Miao et al. [2] bestätigt, die eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (NCT02 143 388) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Toxizität einer adjuvanten Capecitabin-Therapie (1000 mg/m² 2-mal täglich für 14 Tage, jede 21 Tage für 8 Zyklen) zusätzlich zu einer primären Radiochemotherapie mit Cisplatin (100 mg/m² für 2–3 Zyklen) im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie bei Patienten mit lokoregional fortgeschrittenen Hochrisiko-Nasopharynxkarzinomen durchführten. Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium III-IVB (AJCC/UICC 7. Auflage) und einem der folgenden Merkmale: T3–4N2 oder T1–4N3, prätherapeutische EBV-DNA-Konzentration von > 20 000 Kopien/ml Plasma, Bruttoprimärtumorvolumen von > 30 cm³, maximaler Standard-Uptake-Wert von > 10,0 mittels 18FDG-PET/CT innerhalb des Primärtumors, mehrere Halslymphknotenmetastasen größer 4 cm. Primärer Endpunkt war das versagenfreie Überleben (FFS). Zwischen März 2014 und Juli 2018 wurden 180 Patienten rekrutiert, die die Radiotherapie und mindestens 2 Zyklen Cisplatin erhalten hatten. 85 Patienten erhielten anschließend Capecitabin, wobei 71 Patienten (78,9%) 8 Zyklen abschlossen; 19 Patienten (22,4%) erhielten eine Dosisreduktion. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,8 Monaten war das 3-Jahres-FFS in der Capecitabin-Gruppe signifikant besser als im Standardarm (87,7% vs.

73,3%; HR: 0,52; 95%-KI 0,29–0,77; p = 0,037). Das 3-Jahres-Gesamtüberleben, fernmetastasen- und lokoregionäre rezidivfreie Überleben betrug 92,6% vs. 88,9% (HR: 0,66; 95%-KI 0,28–1,59), 88,8% vs. 81,1% (HR: 0,67; 95%-KI 0,33–1,33) bzw. 91,5% vs. 80,0% (HR: 0,50; 95%-KI 0,25–1,00). Die Inzidenz von akuten G3–4-Toxizitäten betrug 57,8% im Capecitabin- und 51,1% im Standardarm mit einer höheren Inzidenz von Hand-Fuß-Syndromen (3,5% vs. 0%), Xerostomie (11,1% vs. 3,3%), Mukositis (23,3% vs. 16,7%) 16,7% und Anämie (5,6% vs. 2,2%) in der Capecitabin-Gruppe [2].

Die bessere Kontrolle des Nasopharynxkarzinoms durch eine adjuvante Capecitabin-Therapie, die in beiden Studien gezeigt wurde, wird voraussichtlich zur Veränderung des Therapiestandards bei der Behandlung von Nasopharynxkarzinomen führen.

Addition von Checkpoint-Inhibitoren zur Chemotherapie beim rezidierten und metastasierten Nasopharynxkarzinom

Die Therapie mit dem PD-1-Antikörper Camrelizumab ergänzend zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin zeigte vielversprechende Ergebnisse als Erstlinientherapie bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom in einer Phase-I-Studie, die bereits 2018 vorgestellt wurde [3]. Anhand einer randomisierten Phase-III-Studie konnte nun gezeigt werden, dass die Addition von Camrelizumab zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin als Firstline-Therapie bei rezidierten und metastasierten Nasopharynxkarzinomen das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert [4, 5]. 263 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Camrelizumab (200 mg d1) plus Gemcitabin (1000 mg/m² d1, 8) und Cisplatin (80 mg/m² d1) oder Placebo plus das gleiche Chemotherapie-Schema Q3W für maximal 6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Camrelizumab oder Placebo. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (NCT03 707 509). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 15,6 Monate (1,3–25,5 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,8 Monate (95%-KI 8,5–13,6) in der Camrelizumab-Gruppe und 6,9 Monate (95%-KI 5,9–7,9) in der Placebo-Gruppe (HR 0,51; 95%-KI 0,37–0,69; p < 0,0001). Die Ansprechrate betrug 88,1% (95%-KI 81,3–93,0) im Camrelizumab-Arm und 80,6% (95%-KI 72,7–87,1) im Placebo-Arm, mit einer medianen Ansprechdauer von 9,9 (95%-KI 7,7–12,5) bzw. 5,7 Monaten (95%-KI 5,2–6,9; HR 0,48, 95%-KI 0,34–0,68). Nach 18 Monaten waren 34,8% (95%-KI 25,7–44,1) im Camrelizumab- bzw. 12,7% der Patienten im Standardtherapiearm progressionsfrei (95%-KI 6,8–20,5). Es zeigte sich ein Vorteil bzgl. des Gesamtüberlebens im Camrelizumab-Arm gegenüber dem Placebo-Arm (Median nicht erreicht vs. 22,6 Monate; HR 0,67; 95%-KI 0,41–1,11). Behandlungsbedürftige Nebenwirkungen (Grad 3) traten bei 93% der Patienten im Camrelizumab-Arm und 90% im Placebo-Arm auf [4, 5].

Diese Daten werden durch die Jupiter-02-Studie [6] (NCT03581786) bestätigt. Patienten mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom ohne vorherige Chemotherapie erhielten den PD-1-Antikörper Toripalimab 240 mg (d1) oder Placebo in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m² (d1, d8) und Cisplatin 80 mg/m² (d1) alle 3 Wochen (Q3W) für bis zu 6 Zyklen, gefolgt

von einer Monotherapie mit Toripalimab oder Placebo Q3 W bis zum Fortschreiten der Erkrankung, intolerabler Toxizität oder Abschluss der 2-jährigen Behandlung. 289 Patienten wurden randomisiert: 146 in den Toripalimab-Arm und 143 in den Placebo-Arm. Bis zum Stichtag der Zwischenanalyse betrug die mediane Behandlungsdauer 39 Wochen im Toripalimab-Arm und 36 Wochen im Placebo-Arm. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für den Toripalimab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,52; 95 %-KI 0,36–0,74; $p = 0,0003$), mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 11,7 vs. 8,0 Monaten und 1-Jahres-PFS-Raten von 49 % bzw. 28 %. Eine Verbesserung des PFS wurde in allen relevanten Untergruppen, einschließlich aller PD-L1-Untergruppen, beobachtet. Die Ansprechrate lag bei 77,4 % vs. 66,4 % ($p = 0,033$) und die mediane Ansprechdauer bei 10,0 vs. 5,7 Monaten (HR 0,50; 95 %-KI 0,33–0,78). Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (AE) 3. und 4. Grades (89,0 % vs. 89,5 %), AEs, die zum Absetzen von Toripalimab/Placebo führten (7,5 % vs. 4,9 %), und tödlicher AEs (2,7 % vs. 2,8 %) war in beiden Armen ähnlich; jedoch waren immunbedingte Nebenwirkungen (irAEs) (39,7 % vs. 18,9 %) und Grad-3- und -4-irAEs im Toripalimab-Arm häufiger [6]. Diese Ergebnisse unterstützen die Addition von Toripalimab bzw. Camrelizumab zur GP-Chemotherapie als neue Standardbehandlung für diese Population. Da Camrelizumab und Toripalimab aktuell in Deutschland nicht erhältlich sind, stellt sich die Frage, ob man diese durch einen anderen PD-1-Antikörper ersetzen kann, wobei es sich dann aufgrund von fehlender Zulassung von Nivolumab und Pembrolizumab in der Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin um eine *Off-label*-Therapie handelt.

2. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Nachdem die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie und in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zu einem neuen Therapiestandard beim R/M-HNSCC geworden ist, wurden zahlreiche Studien zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zu verschiedenen Therapiezeitpunkten bei der ASCO-Jahrestagung vorgestellt.

Neoadjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Uppaluri et al. konnten bereits 2017 zeigen, dass eine neoadjuvante einmalige Pembrolizumab-Gabe zu einem hohen pathologischen Tumoransprechen bei Patienten mit chirurgisch resektablen, HPV-negativen HNSCC im Stadium III/IV führt (Ansprechen von mehr als 50 % bei 22 % der Patienten und von mehr als 10 % bei 44 %) [7]. Im Rahmen der diesjährigen ASCO-Jahrestagung zeigten Uppaluri et al. [8] die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, in der Patienten mit lokal fortgeschrittenen, HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs präoperativ (42 bzw. 21 Tage vor Operation) 2 Zyklen Pembrolizumab (200 mg) verabreicht wurden (NCT02 296 684). Das Ansprechen wurde am Resektat von 2 unabhängigen Pathologen untersucht. 29 Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren wurden eingeschlossen und behandelt, wobei die Tumoren wie folgt eingeteilt waren: T2 (n = 6), T3 (n = 5), T4 (n = 18) und N0/1 (n = 17), N2 (n = 12). Alle behandelten Patienten erhielten 2 neoadjuvante Pembrolizu-

mab-Gaben, die gut vertragen wurden (nur ein Patient mit Grad-3-Toxizität [Hautausschlag]). Die Daten von 25 Patienten konnten schließlich ausgewertet werden. Ein Ansprechen wurde bei 50 % der Patienten gesehen, bei 44 % (11 von 25 Patienten) zeigte sich als Behandlungseffekt nach neoadjuvanter 2-facher Pembrolizumab-Therapie eine mehr als 50 %ige Reduktion des resezierten Tumor- oder Lymphknotengewebes, bei 4 (16 %) dieser Patienten eine mehr als 90 %ige Reduktion, darunter ein Patient mit einer kompletten Remission des Primärtumors. Zusammenfassend konnte durch Erhöhung der Zyklenzahl von einem Zyklus auf 2 Zyklen eine Verdopplung des Ansprechens (Tumorreduktion > 50 %) erzielt werden (44 % vs. 22 %) [8]. Weitere Studien werden zeigen müssen, wie viele Zyklen einer neoadjuvanten Therapie sinnvoll sind, wobei der Nachweis noch aussteht, dass sich das Gesamtüberleben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die eine neoadjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, signifikant verbessert.

Eine neoadjuvante und adjuvante Therapie mit Pembrolizumab wurde von Wise-Draper et al. [9] (NCT02641093) bei Patienten mit resektablen, lokoregional fortgeschrittenen (klinisches T3/4 und/oder 2 Lymphknotenmetastasen) HNSCC untersucht. Die Patienten erhielten 1–3 Wochen vor der Tumorresektion eine neoadjuvante Therapie mit 200 mg Pembrolizumab. Nach Operation erfolgte in Abhängigkeit von der Risikokonstellation eine adjuvante Radio-(Chemo-)Therapie und zusätzlich eine adjuvante Pembrolizumab-Therapie (alle 3 Wochen, insgesamt 6 Dosen). Der primäre Endpunkt war das 1-Jahres-krankheitsfreie Überleben. Das pathologische Ansprechen auf die neoadjuvante Pembrolizumab-Therapie wurde durch Vergleich der prä- und postoperativen Tumorproben hinsichtlich des Behandlungseffekts analysiert und in 3 Gruppen eingeteilt (kein Ansprechen (< 20 %), partielles Ansprechen (20–< 90 %) und starkes Ansprechen (> 90 %). 76 Patienten (88 % Mundhöhlenkarzinome, 8 % Larynxkarzinome und 3 % HPV-negative Oropharynxkarzinome) wurden ausgewertet; 64 % hatten PD-L1 CPS ≥ 1 . Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten betrug das 1-Jahres-krankheitsfreie Überleben 67 % (95 %-KI 0,52–0,85) in der Hochrisikogruppe und 93 % (95 %-KI 0,84–1) in der Gruppe mit mittlerem Risiko. Verglichen mit einer historischen Kohorte der RTOG-9501 (1-Jahres-krankheitsfreies Überleben mit Hochrisikomerkmale [positive Ränder, extrakapsuläres Wachstum] 65 % bzw. mit mittlerem Risiko 69 %) bestand ein deutlich besseres krankheitsfreies Überleben für Patienten mit mittlerem Risiko. Bezüglich des pathologischen Ansprechens zeigten sich 48 Patienten ohne Ansprechen, 26 mit partiellem und 6 Patienten mit starkem Ansprechen. Patienten mit mittlerem und starkem Ansprechen hatten ein signifikant verbessertes 1-Jahres-krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten, die nicht angesprochen haben (100 % vs. 68 %; $p = 0,01$; HR 0,23). PD-L1 CPS > 1 war nicht mit 1-Jahres-Überleben assoziiert, aber mit dem Ansprechen auf Induktionstherapie ($p = 0,0007$). Das mittlere und starke Ansprechen betrug bei PD-L1-CPS < 1 20 %, CPS ≥ 1 55 % und CPS ≥ 20 90 %. Nebenwirkungen > Grad 3 traten bei 62 % der Patienten auf, am häufigsten Dysphagie (15 %), Neutropenie (15 %), Haut-/Wundinfektionen (10 %) und Mukositis (9 %). Interessant ist hier die signifikante Korrelation des CPS mit der Ansprechrate, wobei 90 % der Patienten mit einem CPS ≥ 20 ein

pathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Pembrolizumab-Therapie zeigten [9]. Ein Vorteil der neoadjuvanten Therapie besteht in der Möglichkeit, den In-vivo-Effekt einer Blockade der PD-1/PD-L1-Achse auf die Mikroumgebung im Gewebe (Primärtumor/Lymphknotenmetastasen) und im Blut zu untersuchen sowie Informationen über potenzielle prognostische und prädiktive Biomarker zu erhalten.

Radiotherapie mit Checkpoint-Blockade

Erste Ergebnisse von Studien bzgl. des Überlebens nach einer Kombination von Checkpoint-Inhibitoren mit primärer Radio-(Chemo-)Therapie waren wenig vielversprechend. So untersuchte die JAVELIN-Head-and-Neck-100-Studie in der Phase II bei 697 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen die Addition des Anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab zu einer primären Radiochemotherapie [10]. Avelumab wurde für insgesamt 12 Monate appliziert und gegen Placebo untersucht. Der Kombinationsarm mit Avelumab war schlechter als die Standardtherapie mit Placebo. In der vorgestellten Zwischenanalyse zeigte sich ein besseres progressionsfreies Überleben in der Kontrollgruppe (Radiochemotherapie + Placebo; HR 1,21; 95 %-KI 0,93–1,57; einseitiger $p = 0,920$). Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens gingen in ähnlicher Weise zugunsten von Placebo + Radiochemotherapie aus (HR 1,31; 95 %-KI 0,93–1,85; 1-seitiger $p = 0,937$) [10]. Eine im Rahmen des ASCO 2021 vorgestellte multizentrische Phase-II-Studie von Hecht et al. [11] untersuchte Patienten mit zuvor unbehandeltem HNSCC im Stadium III-IVB (AJCC 8. Auflage). Die Behandlung bestand aus einem einzelnen Zyklus Cisplatin 30 mg/m² d1–3, Docetaxel 75 mg/m² d1, Durvalumab 1500 mg d5 und Tremelimumab 75 mg d5. Patienten mit mindestens 20 % Anstieg der intratumoralen CD8 +-Immunzell-dichte oder pathologischem kompletten Ansprechen in der Re-Biopsie (durchgeführt an d22–26) erhielten eine Radioimmuntherapie (RIT) bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy. Die Patienten erhielten weitere 3 Zyklen Durvalumab/Tremelimumab (q4w), gefolgt von 8 Zyklen Durvalumab mono (q4w). Zwischen September 2018 und Mai 2020 wurden 79 Patienten behandelt und ausgewertet, wobei knapp ein Drittel (29,1 %) HPV-positive Oropharynxkarzinome waren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,5 Monate. Nach der Induktionschemoimmuntherapie hatten 41 Patienten eine komplette pathologische Remission und 31 einen intratumoralen CD8 +-Immunzellenanstieg. Die Durchführbarkeitsrate der Radioimmuntherapie bis Zyklus 6 betrug 82 %. Die RIT-Kohorte hatte eine progressionsfreie Überlebensrate nach einem Jahr von 79 % (95 %-KI 69–90 %) und nach 2 Jahren von 73 % (95 %-KI 61–87 %) und eine Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr von 89 % (95 %-KI 81–98 %) und nach 2 Jahren von 86 % (95 %-KI 77–97 %). In der gesamten Studienkohorte überlebten 75 % progressionsfrei nach einem Jahr (95 %-KI 65–85 %) und 68 % nach 2 Jahren (95 %-KI 58–81 %), die Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr betrug 86 % (95 %-KI 78–95 %) und nach 2 Jahren 80 % (95 %-KI 70–91 %). Zusammenfassend konnten Hecht et al. [11] zeigen, dass eine Patientenselektion durch Re-Biopsie nach Induktionschemoimmuntherapie und Analyse des Ansprechens bzw. des intratumoralen Anstiegs der CD8 +-Zellen Patienten identifiziert, die vielversprechende Überlebensraten nach Chemotherapie-freier Radioimmuntherapie aufweisen. Damit wurde ein interessanter prädiktiver Marker ge-

wählt, um eine Subpopulation zu definieren, die von der Addition einer Immuntherapie zur Radiotherapie profitieren kann. Andererseits ist durch die Kombination der verschiedenen Therapieverfahren (Chemotherapie + Immuntherapie + Radiotherapie) unklar, welcher Effekt auf welche Therapie zurückzuführen ist. Leider bewegte sich die Studie außerhalb des Standards, sodass sie lediglich interessante Hypothesen generieren konnte. Praktische Implikationen ergeben sich aktuell nicht.

Neue Medikamentenkombinationen zur Behandlung des R/M-HNSCC

Viele Studien zu neuen Medikamentenkombinationen wurden bei der ASCO-Jahrestagung präsentiert. Eine Auswahl hiervon soll im Folgenden vorgestellt werden.

Afatinib, ein irreversibler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, hat in In-vitro- und Tierstudien gezeigt, dass er die Anti-PD-1-Aktivität verstärkt. In der ALPHA-Studie (Phase II, NCT03695510) wurden 29 Patienten mit platinrefraktärem, rezidiertem oder metastasiertem HNSCC mit Afatinib (40 mg oral, täglich) und Pembrolizumab (200 mg, alle 3 Wochen) behandelt. Die Ansprechrate betrug 41,4 %, bei CPS > 20 sogar 63 % [12].

Die EphB4-Rezeptor-Tyrosinkinase und ihr Ligand EphrinB2 werden in Tumorzellen und Gefäßen insbesondere von HPV-negativen HNSCC induziert und sind Prädiktoren für schlechtes Überleben. Lösliches EphB4-Alb (sEphB4-Alb) blockiert die bidirektionale Signalübertragung und verstärkt die Rekrutierung von Immunzellen. In eine Phase-II-Studie wurden 14 HNSCC-Patienten nach Versagen einer oder mehrerer vorheriger Therapien mit einer Kombination von sEphB4-Alb und Pembrolizumab behandelt (NCT03 049 618) [13]. sEphB4-Alb war in Kombination mit dem PD-1-Antikörper gut verträglich. Die Ansprechrate betrug bei HPV-negativen Patienten 43 %. Das mediane Gesamt- und progressionsfreie Überleben aller Patienten betrug 12,6 Monate bzw. 8,6 Monate [13].

Eftilagimod alpha ist ein lösliches LAG-3-Protein, das an eine Untergruppe von MHC-Klasse-II-Molekülen bindet, um die Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen und CD8-T-Zellen zu vermitteln. Die Stimulierung des dendritischen Zellnetzwerks und die anschließende T-Zell-Rekrutierung mit Eftilagimod alpha kann in Kombination zu stärkeren Antitumorantworten führen, als sie mit einem PD-1-Inhibitor allein beobachtet werden. In einer Phase-II-Studie (NCT03 625 323) wurde 38 Patienten mit R/M HNSCC in der Zweitlinie Eftilagimod alpha als 30 mg subkutane Injektion alle 2 Wochen für 8 Zyklen verabreicht und dann alle 3 Wochen für 9 Zyklen mit Pembrolizumab (200 mg intravenöse Infusion alle 3 Wochen für bis zu 2 Jahre). Die Ansprechrate betrug 31,4 % (95 %-KI 16,9–49,3 %), das mediane Gesamtüberleben betrug 12,6 Monate [14].

Die Kombination von Cetuximab (500 mg/m²) und Nivolumab (240 mg) wurde in einer Phase-II-Studie bei 54 Patienten mit R/M-HNSCC analysiert (NCT03 370 276) [15]. Das mediane progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben betragen 7,8 und 14,5 Monate, während das 1-Jahres-PFS und 1-Jahres-OS bei 39 % bzw. 61 % lagen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im PFS und OS basierend auf dem p16- oder PD-L1-Status des Tumors [15].

Eine duale Immun-Checkpoint-Inhibition mit Nivolumab und dem anti-KIR-Antikörper Lirilumab wurde vor und nach Salvage-Operation bei HNSCC untersucht (NCT03 341 936) [16]. 29 Patienten erhielten 7–21 Tage vor der Operation eine Einzeldosis Nivolumab und Lirilumab gefolgt von 6 Zyklen adjuvanter Therapie. Ein pathologisches Ansprechen wurde bei 43 % der Patienten beobachtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,2 Monaten betrug das 1-Jahres-krankheitsfreie Überleben 70 % (95 %-KI 48–84 %) und das 1-Jahres-Gesamtüberleben 85 % (95 %-KI 65–94 %) [16].

Die vorgestellten neuen Kombinationen mit Checkpoint-Inhibitoren sind vielversprechend, Langzeitdaten und Resultate aus randomisierten Phase-III-Studien fehlen jedoch noch. Die hohen Ansprechraten lassen jedoch hoffen, dass auch eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden könnte.

3. Desintensivierung der Therapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen

Durch humane Papillomaviren ausgelöste Plattenepithelkarzinome des Oropharynx nehmen weltweit zu. Derzeit sind über 70 % der Oropharynxkarzinome in Europa HPV-16-positiv, in Deutschland sind es ca. 30 %. Der HPV-Status ist ein starker und unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben: ein HPV-positives Oropharynxkarzinom reduziert das Sterberisiko um 58 % im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren (Hazard Ratio 0,42; 95 %-KI 0,27–0,66) [17]. Aktuelle Behandlungen für HPV-positive Oropharynxkarzinome sind mit hohen Überlebensraten verbunden, führen aber oft zu signifikanten Langzeittoxizitäten, insbesondere bei der Schluckfunktion, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Verschiedene Studien haben auf dem ASCO 2021 Deeskalationsstrategien beim HPV-positiven Oropharynxkarzinom vorgestellt.

Bereits in der RTOG-1016-Studie zeigte sich die Kombination aus primärer Radiotherapie und Cetuximab bzgl. des Überlebens gegenüber einer primären platinbasierten Radiochemotherapie mit Cisplatin unterlegen [18]. Dies wurde jetzt durch die TROG-12.01-Studie an 15 Zentren in Australien und Neuseeland bestätigt (NCT01 855 451) [19]. Patienten mit HPV-assoziiertem oropharyngealem Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IV (UICC 7. Auflage) wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Strahlentherapie (70 Gy in 35 Fraktionen) mit wöchentlichem Cisplatin (7 Dosen von 40 mg/m²) oder Cetuximab (400 mg/m² gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 250 mg/m²). Von 182 auswertbaren Patienten wurden 92 im Cisplatin-Arm und 90 im Cetuximab-Arm behandelt. Das mediane Follow-up betrug 4,1 Jahre (0,4–5,3). Die Strahlentherapie mit Cetuximab führte im Vergleich zur Strahlentherapie mit Cisplatin zu einem schlechteren versagensfreien Überleben (nach 3 Jahren 80 % vs. 93 %) ohne Verbesserung der Symptomlast oder Toxizität [19]. Damit bleibt die Radiochemotherapie mit Cisplatin Standard.

Andere Studien zur Desintensivierung der Therapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen sind vielversprechender. Ferris et al. (NCT 01 898 494) untersuchen im Rahmen der Phase-II-Studie E3311 eine desintensierte adjuvante Therapie nach transora-

ler Chirurgie von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [20]. Patienten mit T1-T2-N1-N2b-Tumoren erhielten im Rahmen dieser Studie eine transorale Resektion und Neck-Dissection, gefolgt von einer risikobasierten adjuvanten Therapie, wobei bei intermediärem Risiko (negative Ränder, N2 ± extranodale Ausdehnung [ENE] ≤ 1 mm) eine Randomisierung in die Gruppen Radiotherapie mit 50 Gy vs. Radiotherapie mit 60 Gy erfolgte. Von 360 behandelten Patienten wurden 11 % in Arm A (Beobachtung, n = 38), 58 % in Arm B (50 Gy, n = 100) oder C (60 Gy, n = 109) und 31 % in Arm D (66 Gy + wöchentliches Cisplatin, n = 113) behandelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,1 Monaten betrug das 3-Jahres-progressionsfreie Überleben 96,9 % (90 %-KI 91,9–100 %) für Arm A, 94,9 % (90 %-KI 91,3–98,6 %) für Arm B, 93,5 % (90 %-KI 89,4–97,9 %) für Arm C und 90,7 % (90 %-KI 86,2–95,4 %) für Arm D. Ein explorativer Vergleich zwischen den Armen B und C bzgl. der Lebensqualität, gemessen mit dem Fact-H&N-Fragebogen, zeigte eine Verbesserung 6 Monate nach Therapie (63 % in Arm B vs. 49 % in Arm C hatten einen stabilen/verbesserten Score; p = 0,056) [20]. Die Daten zeigen, dass eine primäre transorale Chirurgie mit reduzierter postoperativer Radiotherapie bei intermediärem Risiko zu guten onkologischen und funktionellen Ergebnissen nach 35 Monaten Nachbeobachtungszeit führt [14].

Die OPTIMA-2-Studie (NCT03107182) untersuchte eine Induktion mit Nivolumab, nab-Paclitaxel und Carboplatin (insgesamt 3 Zyklen), gefolgt von einer risiko-/response-adaptiven desintensivierten Therapie bei lokal fortgeschrittenen HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [21]. Nach Induktionstherapie erfolgte die weitere Therapie in 3 Gruppen abhängig vom Ansprechen auf die Induktion und die Risikokonstellation, wobei T4, N2c-N3 (AJCC 7. Auflage), Rauchen > 20 Pack Years und Nicht-HPV-16-Subtyp als *high-risk* definiert wurden, alle anderen Patienten als *low-risk*. Patienten mit *low-risk* und > 50 % Tumorschrumpfung nach Induktion erhielten eine Radiotherapie mit 50 Gy oder alleinige transorale Roboterchirurgie (Arm A). Hochrisikopatienten mit einer Tumorreduktion von mehr als 50 % oder *Low-risk*-Patienten mit einer Tumorreduktion zwischen 30 und 50 % erhielten eine Radiochemotherapie mit 45–50 Gy (Arm B). Hochrisikopatienten mit weniger als 50 % Tumorreduktion nach Induktion, stabiler oder progressiver Erkrankung erhielten die Standardtherapie (Radiochemotherapie mit 70–75 Gy). Alle Patienten erhielten zusätzlich eine adjuvante Nivolumab-Therapie für 6 Monate. 73 Patienten wurden behandelt, wobei ein Patient während der Induktion verstarb. 70,8 % der Patienten hatten eine mehr als 50 %ige Tumorreduktion nach Induktion (95 %-KI 60,3–81,3 %). Das mediane Follow-up betrug 23,1 Monate. Eine deeskalierte Behandlung wurde bei 84,9 % der Patienten durchgeführt (Arm A: n = 28, Arm B: n = 34, Arm C: n = 10). Das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben für die gesamte Kohorte betrug 90,4 %. Das 2-Jahres-PFS für die Arme A, B und C betrug 96,3 %, 85,8 % bzw. 100,0 %. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben (OS) für die gesamte Kohorte betrug 93,3 % (95 %-KI 82,4–97,5 %). Das 2-Jahres-OS für Arm A, B und C betrug 96,0 %, 91,9 % bzw. 100,0 %. Bei den Patienten, die mittels transoraler Chirurgie behandelt wurden, betrug die Rate des pathologischen kompletten Ansprechens 66,7 %. Die Rate der Ernährung über PEG betrug in den Armen A, B und C 7,1 %, 44,1 % bzw. 75,0 % (p = 0,0001). Eine Grad-4-Toxizität wurde in den Armen A, B und C bei 7,1 %, 8,8 % bzw. 10,0 % der Patienten beobachtet. Die

Autoren schlussfolgerten, dass die Therapie mit Nivolumab/nab-Paclitaxel/Carboplatin, gefolgt von einer risiko-/response-adaptiven deeskalierten Behandlung bei lokal fortgeschrittenen HPV-positiven Oropharynxkarzinomen exzellente Überlebensergebnisse bei reduzierter Toxizität und enteraler Ernährung zeigt, Gesamt- und progressionsfreies Überleben waren jedoch im Radiochemotherapie-Arm (D) am besten [21].

Eine neue Stratifikationsmethode, um eine Therapiedeeskalation zu indizieren, wurde von Lee et al. [22] (NCT03 323 463) vorgestellt, die nach positiver Proof-of-concept-Studie eine Deeskalation der Radiotherapie bei ausgewählten Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen auf 30 Gy (+Chemotherapie) untersuchten. In diese Studie wurden Patienten mit T0–2-N1-N2c-M0-Tumoren (AJCC 7. Auflage) eingeschlossen. Die Patienten mussten eine Resektion des Primärtumors (negativer Schnittrand nicht erforderlich) oder eine Kernbiopsie eines Lymphknotens bei unbekanntem Primärtumor erhalten haben. Zusätzlich zur Standard-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) wurde vor der Bestrahlung eine dynamische 18F-FMISO (Fluoromisonidazol)-PET durchgeführt, um Hypoxie in den Lymphknoten zu erkennen. Es erfolgte dann eine Stratifikation der Therapie anhand des Hypoxie-Status. Bei Patienten mit Anzeichen einer Hypoxie (> 1,2 Tumor-zu-Muskel-Standard-Aufnahme-Wert [SUV] bei 18F-FMISO) wurde etwa 2 Wochen nach Beginn der Bestrahlung eine erneute 18F-FMISO-PET durchgeführt. Patienten ohne Hypoxie vor der Bestrahlung oder mit Auflösung der Hypoxie (nachgewiesen durch 18F-FMISO-PET) erhielten eine Radiotherapie mit 30 Gy und 2 Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 100 mg/m² oder Carboplatin AUC 1,25 × 4 mit 5-Fluorouracil 2400 mg/m²). 158 Patienten mit T0- (n = 26), T1- (n = 77), T2 (n = 55) -Tumoren und N1- (n = 19), N2a- (n = 15), N2b- (n = 95), N2c (n = 29) -Status wurden in die Studie eingeschlossen. Von den 114 Patienten mit Hypoxie vor der Radiotherapie hatten 24 eine persistierende Hypoxie und erhielten 70 Gy. 128 Patienten wurden auf 30 Gy und Chemotherapie (86 % Cisplatin) deeskaliert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten zeigte sich eine exzellente Tumorkontrolle nach deeskalierter Strahlentherapie (1-Jahres-Raten für lokoregionale Kontrolle und fernmetastasenfreies Gesamtüberleben 94 % bzw. 100 % verglichen mit Standardtherapie 100 % bzw. 100 %). Es zeigten sich geringe Mukositis- (11 % Grad 0, 59 % Grad 1 und 30 % Grad 2) und Xerostomie-Raten (92 % Grad 1 bzw. 8 % Grad 2). Kein Patient benötigte eine PEG-Sonde. Unter den mit 30 Gy deeskalierten Patienten kam es zu keinem Rezidiv in der Primärlokalisation, 8 Patienten hatten erneute Lymphknotenmetastasen und wurden einer Salvage-Operation unterzogen [22]. Zusammenfassend führte die Deeskalation auf 30 Gy unter Verwendung des patientenspezifischen Therapieansprechens basierend auf der Hypoxieauflösung zu einer guten lokoregionalen Kontrolle mit signifikanter Toxizitätsreduktion und ist ein interessantes Konzept, das in randomisierten Studien überprüft werden sollte.

Aktuell wird noch eine Reihe von großen Deeskalationsstudien (ADEPT, PATHOS, NRG HN002, Quarterback) durchgeführt, deren Ergebnisse ausstehen, sodass abschließende Bewertungen zur Therapiedeeskalation bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen noch warten müssen.

Schlussfolgerung

Die aktuelle Situation bzgl. der Entwicklungen der medikamentösen Therapie von Kopf-Hals-Tumoren ist äußerst spannend. Die Studien zur PD-1-Inhibition und Capecitabin-Therapie beim Nasopharynxkarzinom werden die onkologischen Behandlungskonzepte bei dieser Entität verändern. Es wurden vielversprechende neue Kombinationstherapien mit Checkpoint-Inhibitoren vorgestellt, die das Potenzial haben, zukünftig in systemische Therapiekonzepte aufgenommen zu werden. Es konnte bestätigt werden, dass die Radiotherapie mit Cetuximab der Radiochemotherapie mit Cisplatin beim HPV-positiven Oropharynxkarzinom unterlegen ist. Die Ergebnisse weiterer Deeskalationsstudien zu HPV-positiven Oropharynxkarzinomen sollten abgewartet werden.

Interessenkonflikt

Wiegand: Wissenschaftliche Präsentationen bzw. Mitarbeit in Advisory Boards: Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, MSD, Nanobiotix, Roche, Sanofi Genzyme
 Wichmann: keine
 Dietz: Wissenschaftliche Präsentationen bzw. Mitarbeit in Advisory Boards: Merck Serono, Roche, Astra Zeneca, MSD, BMS, Sanofi, Novartis, Norgine, GSK, Nanobiotix Forschungsunterstützung: Roche, Merck Serono, MSD

Literatur

- [1] Ma J, Chen YP, Sun Y et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6003
- [2] Miao J, Wang L, Tan SH et al. Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6005
- [3] Fang W, Yang Y, Ma Y et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1338–1350
- [4] Zhang L, Yang Y, Qu S et al. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6000
- [5] Yang Y, Qu S, Li J et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (8): S1470-2045(21)00302-8
- [6] Xu R, Mai HQ, Chen QY et al. JUPITER-02: Randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): LBA2
- [7] Uppaluri R, Zolkind P, Lin T et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl.): abstr 6012
- [8] Uppaluri R, Chernock R, Mansour M et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6008

- [9] Wise-Draper TM, Takiar V, Mierzwa ML et al. Association of pathological response to neoadjuvant pembrolizumab with tumor PD-L1 expression and high disease-free survival (DFS) in patients with resectable, local-regionally advanced, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6006
- [10] Cohen EEW, Ferris RL, Psyrri A et al. Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S599–S628
- [11] Hecht M, Eckstein M, Rutzner S et al. Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T-cell infiltration. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6007
- [12] Kao HF, Liao BC, Huang YL et al. Afatinib and pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ALPHA Study): A phase II study with biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6024
- [13] Jackovich A, Gitlitz BJ, Wong Tiu-lim JM et al. Phase II trial of soluble EphB4-albumin in combination with PD-1 antibody (pembrolizumab) in relapsed/refractory head neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6016
- [14] Brana I, Forster M, Lopez-Pousa A et al. Results from a phase II study of eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in patients with PD-L1 unselected metastatic second-line squamous head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6028
- [15] Chung CH, Saba NF, Steuer CE et al. Efficacy of concurrent cetuximab (CTX) and nivolumab (NIVO) in previously untreated recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6017
- [16] Hanna GJ, O'Neill AM, Jo VY et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab and lirilumab in patients with recurrent, resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6053
- [17] Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (1): 24–35
- [18] Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393: 40–50
- [19] Rischin D, King MT, Kenny LM et al. Randomized trial of radiotherapy with weekly cisplatin or cetuximab in low risk HPV associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01): A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6012
- [20] Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Updated report of a phase II randomized trial of transoral surgical resection followed by low-dose or standard postoperative therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E3311). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6010
- [21] Rosenberg A, Agrawal N, Pearson AT et al. Nivolumab, nabpaclitaxel, and carboplatin followed by risk/response adaptive de-escalated locoregional therapy for HPV-associated oropharyngeal cancer: OPTIMA II trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6011
- [22] Lee NY, Sherman EJ, Schöder H et al. The 30 ROC trial: Precision intra-treatment imaging guiding major radiation reduction in human papillomavirus related oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 15): 6019