

# De Condorstudie

**Een gerandomiseerde fase II-studie met chemotherapie met docetaxel/cisplatine/5-fluorouracil gevolgd door concomitante chemo-radiotherapie met conventionele radiotherapie óf met geaccelereerde radiotherapie bij patiënten met lokaal uitgebreide hoofd-halskanker, die in goede conditie zijn. Een studie van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals-Tumoren (NWHHT 08-01)**

**Auteurs** C.M.L. van Herpen, J.P. de Boer, C.R.N. Rasch en J.H.A.M. Kaanders

**Trefwoorden** concomitante chemo-radiotherapie, FDG-PET, inductiechemotherapie, lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom, TPF

## Samenvatting

De standaardbehandeling van het lokaal uitgebreide (stadium III of IV zonder metastasen op afstand) hoofd-halscarcinoom is in de meeste gevallen concomitante chemo-radiotherapie met cisplatine. Recentelijk is aangetoond dat de behandeling met docetaxel, cisplatine en 5-FU (TPF) de meest effectieve inductiechemotherapie is. In de Condorstudie, een gerandomiseerde fase II-studie, wordt de haalbaarheid van TPF-inductiechemotherapie gevolgd door concomitante chemo-radiotherapie met cisplatine, onderzocht bij fitte patiënten met een lokaal uitgebreid

hoofd-halscarcinoom. Na de behandeling met TPF worden de patiënten gerandomiseerd tussen 2 schema's van chemo-radiotherapie, te weten conventionele radiotherapie met cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 22 en 43 versus geaccelereerde radiotherapie met wekelijks cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup>. Naast gegevens over de haalbaarheid, zal ook uitgebreid gekeken worden naar de acute en late toxiciteit en de kwaliteit van leven. Daarnaast zal een translationeel onderzoek met FDG-PET plaatsvinden.

*(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:40-2)*

## Inleiding

De standaardbehandeling van het lokaal uitgebreide (stadium III of IV zonder metastasen op afstand) hoofd-halscarcinoom is in de meeste gevallen concomitante chemo-radiotherapie.<sup>1</sup> Van cisplatine bevattende inductiechemotherapie is ook aangetoond dat het effectief is. De standaardinductiechemotherapie bestond in het verleden uit een combinatie van cisplatine en 5-FU (PF). Recentelijk is in de TAX323- en TAX324-studies aangetoond dat het toevoegen van docetaxel aan deze beide middelen (TPF) een winst geeft in overleving en ziektevrije overleving.<sup>2,3</sup> In deze studies werd echter na de

neoadjuvante chemotherapie niet de standaard cisplatine bevattende, concomitante chemo-radiotherapie toegediend. In de TAX323-studie werd alleen radiotherapie gegeven en in de TAX324-studie werd chemo-radiotherapie met een lage dosis carboplatine gegeven. Het schema van de 'Radiation Therapy Oncology Group' (RTOG) waarin cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> wordt toegediend op dag 1, 22 en 43 gedurende conventionele radiotherapie wordt gezien als de standaardchemo-radiotherapie.<sup>4</sup>

In het UMC St Radboud te Nijmegen is de afgelopen jaren ervaring opgedaan met chemo-radiotherapie, waarin geaccelereerde radiotherapie gecombineerd

wordt met wekelijks cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup>. De reden om chemotherapie te combineren met geaccelereerde radiotherapie is gebaseerd op de observatie dat geaccelereerde radiotherapie een verbetering geeft van de lokale controle en enigszins van de overleving. Het is een haalbaar en effectief schema gebleken en heeft als voordeel dat de behandeling poliklinisch kan plaatsvinden. De totale dosis cisplatine die tijdens de geaccelereerde radiotherapie gegeven wordt, is 240 mg/m<sup>2</sup>; over het algemeen wordt aangehouden dat een totale dosis van 200 mg/m<sup>2</sup> of meer nodig is om een optimaal radiosensitizerend effect van de cisplatine te krijgen.

Deze 2 chemo-radiotherapieschema's zijn nog nooit rechtstreeks met elkaar vergeleken in een studie. Of er verschil is in toxiciteit en/of effectiviteit is dus onduidelijk.

### De Condorstudie

In de Condorstudie, een gerandomiseerde fase II-haikbaarheidsstudie wordt TPF als inductiechemotherapie gecombineerd met chemo-radiotherapie met cisplatine. De naam Condor, een sterke vogel, is geen acroniem; patiënten die aan deze studie participeren zijn fit en zullen hun stem (associatie met zingen van vogel) behouden. Het primaire eindpunt is het vaststellen van de haalbaarheid van de 2 behandelarmen; secundaire eindpunten zijn acute en late toxiciteit, kwaliteit van leven, tumorrespons en ziektevrije en totale overleving. Alle patiënten worden voorafgaand aan de chemo-radiotherapie behandeld met 2 of 4 cycli TPF, afhankelijk van de respons, waarna ze gerandomiseerd worden tussen cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 22 and 43 gecombineerd met conventionele radiotherapie (70 Gy in 35 fracties, 5 fracties per week, met een totale behandelduur van 47-49 dagen) versus cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 8, 15, 22, 29, 35 gecombineerd met geaccelereerde radiotherapie (70 Gy in 35 fracties, 6 fracties per week, met een totale behandelduur van 39-40 dagen). Geïnccludeerd worden niet eerder behandelde patiënten met een lokaal uitgebreid plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied, die vanwege irresectabiliteit of orgaanpreservatie in aanmerking komen voor concomitante chemo-radiotherapie. Alleen jonge patiënten (≤65 jaar) in een goede conditie komen in aanmerking. In deze studie zal zeer uitgebreid de acute toxiciteit zoals mucositis, dysfagie en dermatitis, geanalyseerd worden. Of de behandeling in zijn geheel en op tijd gegeven kan worden, zal uitgebreid gedocumenteerd worden. Ook de kwaliteit van leven

zal worden gemeten. Daarnaast zal ook een uitgebreide analyse naar langetermijnslijklachten en eventuele gehoorschade plaatsvinden.

Tevens zal op diverse momenten een FDG-PET/CT-scan worden verricht om te onderzoeken of vroege veranderingen (al na de eerste TPF-toediening) in het FDG-sigitaal voorspellend zijn voor de tumorrespons aan het einde van de inductiechemotherapie en voor de uiteindelijke ziektevrije overleving. Daarnaast zullen op basis van deze PET/CT-scans virtuele dosisplanningen voor radiotherapie gegenereerd worden. Het doel hiervan is te onderzoeken in hoeverre TPF-inductiechemotherapie potentieel het doelvolume en de dosisverdeling van de radiotherapie kan beïnvloeden.

In totaal zullen 70 patiënten, 35 per arm, geïnccludeerd worden. Dit aantal is als volgt statistisch onderbouwd: de beide studiearmen worden niet rechtstreeks met elkaar vergeleken, maar van beide wordt afzonderlijk vastgesteld of ze haalbaar zijn. De beide studiearmen zijn haalbaar als 85-95% van de patiënten minstens 90% van de totale radiotherapiedosis heeft ontvangen. Als van de 35 patiënten per behandelarm bijvoorbeeld 30, 32 of 33 patiënten de behandeling compleet ontvangen, kan met 95% zekerheid geconcludeerd worden dat de behandeling haalbaar is bij tenminste 73%, 80% of 83% van de patiënten. Mede afhankelijk van de acute en late toxiciteit, de andere secundaire eindpunten en het translationele onderzoek, kan daarna de beste behandelarm in toekomstige fase II/III-studies verder onderzocht worden.

Deelnemende centra zijn het Universitair Medisch Centrum St Radboud, het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis en het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De studie is goedgekeurd door de CMO Regio Arnhem-Nijmegen en de eerste patient is geïnccludeerd in december 2008. Naar schatting zal het aantal van 70 patiënten in juni 2010 bereikt zijn.

### Conclusie

De Condorstudie is een recentelijk gestarte, gerandomiseerde fase II-studie waarin de haalbaarheid van TPF-inductiechemotherapie gevolgd door concomitante chemo-radiotherapie met cisplatine, onderzocht wordt bij fitte patiënten met een lokaal uitgebreid hoofd-halscarcinoom. Na de behandeling met TPF worden de patiënten gerandomiseerd tussen 2 schema's van chemo-radiotherapie. Naast gegevens over de haalbaarheid, zal ook uitgebreid gekeken

worden naar de acute en late toxiciteit en de kwaliteit van leven. Daarnaast zal een translationeel onderzoek met FDG-PET/CT-scan plaatsvinden.

## Referenties

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355: 949-55.
2. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 1695-1704.
3. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
4. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.

Ontvangen 16 december 2008, geaccepteerd 12 januari 2009.

## Correspondentieadres

Mw. dr. C.M.L. van Herpen, internist-oncoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud  
Afdeling Medische Oncologie  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
Tel.: 024 361 03 53  
E-mailadres: C.vanherpen@onco.umcn.nl

Dhr. prof. dr. J.H.A.M. Kaanders, radiotherapeut-oncoloog

Afdeling Radiotherapie

Dhr. dr. J.P. de Boer, hemato-oncoloog

Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis  
Afdeling Medische Oncologie  
Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam

Dhr. dr. C. Rasch, radiotherapeut-oncoloog

Afdeling Radiotherapie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: deze studie wordt financieel ondersteund door Sanofi-Aventis en het datamanagement door het CKTO (KWF).