



Neoadjuvante Chemoimmuntherapie gefolgt von einer dosis- und volumenreduzierten Chemoradiotherapie bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen

Justus Kaufmann^{1,2} · Sophia Drabke^{1,2} · Heinz Schmidberger¹

Eingegangen: 22. August 2025 / Angenommen: 22. August 2025 / Online publiziert: 20. Oktober 2025
© The Author(s) 2025

Hintergrund der Arbeit Im Gegensatz zu HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren (KHT) ist die definitive Chemoradiotherapie (CRT) lokal fortgeschrittener nicht-HPV-assoziiertes KHT weiterhin mit hoher Toxizität und verbesserbarer lokaler Kontrolle verbunden. Während die alleinige Immuntherapie in der palliativen Situation zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose führt, konnten verschiedene Phase-III-Studien zur Kombination von Radio- und Immuntherapie keine Verbesserung bezüglich der Nebenwirkungen und der lokalen Kontrolle zeigen. Die hier diskutierte Studie testet eine Deeskalation der Radiotherapie zugunsten einer intensivierten Chemoimmuntherapie.

Patienten und Methodik In dieser einarmigen monozentrischen Phase-II-Studie wurden 36 Patienten behandelt. Nach einer neoadjuvanten Chemoimmuntherapie mit 3 Zyklen Nivolumab und Carboplatin/Paclitaxel (N+CP) wurden die Patienten auf Basis des bildmorphologischen Tumoransprechens stratifiziert. Patienten mit einer „deep response“ (über 50 %ige Tumorreduktion nach RECIST v1.1) erhielten eine deeskalierte CRT mit einer Schonung der elektiven Lymphabflusswege (entweder 66 Gy in 33 Fraktionen mit Cisplatin oder 66 Gy in 44 Fraktionen zweimal täglich und Paclitaxel,

5-FU und Hydroxyurea [TFHX]). Patienten ohne ausreichendes Therapieansprechen erhielten die Standardtherapie (entweder 70 Gy in 35 Fraktionen mit Cisplatin oder 75 Gy in 50 Fraktionen zweimal täglich mit TFHX).

Ergebnisse 35 Patienten erhielten 3 Zyklen N+CP. Nach Neoadjuvanz zeigten 86 % der Patienten ein Ansprechen nach RECIST, 53 % zeigten eine „deep response“ und wurden mit einer deeskalierten CRT behandelt. Nach 2 Jahren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen progressionsfreiem (69 % in beiden Gruppen) und Gesamtüberleben (deeskalierte CRT: 74 %, Standard-CRT: 79 %). Die Patienten mit deeskalierter CRT hatten signifikant weniger Akuttoxizität, wobei es keine Unterschiede in der Rate an Grad-3-Toxizität gab.

Schlussfolgerungen der Autoren der Originalarbeit Die neoadjuvante Chemoimmuntherapie zeigte ein gutes Ansprechen. Eine deeskalierte CRT war mit einem guten Überleben und einer etwas geringeren Rate an Akuttoxizität verbunden.

Kommentar

Die seit den 1980er-Jahren praktizierte elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege hat das onkologische Outcome von Patienten mit lokal fortgeschrittenen KHT maßgeblich verbessert, ist jedoch auch mit einer hohen Akut- und Spättoxizität verbunden [1]. Die aktuelle Grundlagenforschung legt nahe, dass die großvolumige Bestrahlung der zervikalen Lymphabflusswege eine Ursache für die negativen Ergebnisse der letzten Phase-3-Studien zur kombinierten Radioimmuntherapie sein könnte [2–5]. Die kürzlich publizierten Ergebnisse der KEYNOTE-689-Studie sowie die Beantragung der Zulassung für die perioperative Gabe von Pembrolizumab sprechen dafür, dass neoadjuvante Ansätze

Originalpublikation Rosenberg AJ, Juloori A, Jelinek MJ et al (2025) Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy Followed by Response-Stratified Chemoradiation Therapy in HPV-Negative Head and Neck Cancer: The DEPEND Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0081>.

✉ Justus Kaufmann
Justus.Kaufmann@unimedizin-mainz.de

¹ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

² Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland

– ähnlich wie bei Lungenkarzinomen – bei den KHT in absehbarer Zeit eine immer größere Rolle spielen werden [6].

Die optimale Integration der Radiotherapie in immuntherapeutische Therapieschemata wird damit auch in der kurativen Primärsituation zunehmend an Bedeutung gewinnen. Ein möglicher Ansatz wird in der hier diskutierten DEPEND-Studie aufgezeigt [7]. Im Gegensatz zum aktuellen internationalen Standard erfolgt in der DEPEND-Studie eine ausgeprägte Deeskalation des Bestrahlungsvolumens, nämlich ausschließlich die Bestrahlung der makroskopischen Tumormanifestationen mit 1,5 cm Ausdehnung in das umgebende Gewebe.

Mit dieser Reduktion des Bestrahlungsvolumens wird eine Frage aufgegriffen, deren aktuelle Relevanz zu Beginn der Studie noch gar nicht absehbar war: die immunsuppressive Wirkung der Lymphabflussbestrahlung. Die Sorge vor einer schlechteren lokalen Kontrolle kann in dieser Studie jedoch nicht bestätigt werden, da in der Gruppe mit deeskaliertem Volumen der CRT alle lokoregionären Rezidive im Hochdosisbereich beobachtet wurden.

Ein ähnlicher Ansatz der Volumendeeskalation wurde auch in einer anderen Studie getestet. Hier wurde eine neoadjuvante Immuntherapie um eine stereotaktische Radiotherapie makroskopischer Tumormanifestationen ergänzt, bevor diese reseziert wurden [8]. Bei pathologischer Komplettremission wurde auf eine adjuvante normofraktionierte Radiotherapie verzichtet. Nach dieser neoadjuvanten Radioimmuntherapie zeigte sich eine hohe Rate pathologischer Komplettremissionen, das progressionsfreie Überleben unterschied sich nicht von historischen Kontrollen. Die Verträglichkeit der neoadjuvanten Therapie war jedoch deutlich besser.

Bei der Zusammenschau der verschiedenen Studien zur Radioimmuntherapie bei lokal fortgeschrittenen KHT zeigt sich, dass auch die Patientenselektion für solche Studien relevant ist. In Subgruppenanalysen zeigten Patienten mit einem negativen PD-L1-Status in sämtlichen Studien ein schlechteres Ansprechen. Dieser Trend setzt sich auch in der DEPEND-Studie fort. Der PD-L1-Status könnte daher durchaus in Einschlusskriterien zukünftiger Studien aufgenommen werden.

Es müssen jedoch auch kritische Punkte dieser Studie diskutiert werden. Mit 35 behandelten Patienten handelt es sich um eine Studie mit kleiner Fallzahl. Rückschlüsse auf ein deutlich größeres Kollektiv lassen sich hieraus nur schwierig ableiten. Hinzu kommt, dass verschiedene CRT-Konzepte genutzt wurden. Etwa die Hälfte der Patienten wurde mit einer studienzentrumsspezifischen Therapie, dem TFHX-Protokoll, behandelt. Außerhalb der von Chicago publizierten Daten gibt es dazu quasi keine Evidenz [9].

Zuletzt muss auch darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine von der Industrie gesponserte Studie handelt. Natürlich ist dies ein häufiger Standard, es bleibt jedoch auffällig, dass sämtliche Details zur Toxizität in den Anhang der Studie verschoben wurden. Im Haupttext wird zu Nebenwirkungen der Immuntherapie keine Aussage gemacht. Die Nebenwirkungsraten der CRT entsprechen den Erwartungen, wobei sich eine deutlich niedrigere Rate an Grad-3-Toxizität im deeskalierten Kollektiv zeigt.

Zusammenfassend untermauern die Ergebnisse der DEPEND-Studie aktuelle Ergebnisse der Grundlagenforschung und sollten in der Planung neuer Studien zur Radioimmuntherapie bei KHT bedacht werden. Ein kleines Kollektiv, die kurze Nachbeobachtungszeit sowie heterogene Behandlungsprotokolle sind jedoch klare Gründe, die gegen die verfrühte Implementation eines solchen Protokolls außerhalb einer klinischen Studie sprechen.

Justus Kaufmann, Sophia Drabke, Heinz Schmidberger, Mainz

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Kaufmann, S. Drabke und H. Schmidberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Literatur

1. Fletcher GH (1972) Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 29:1450–1454. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197206\)29:6%3C1450::aid-cnrc2820290605%3E3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197206)29:6%3C1450::aid-cnrc2820290605%3E3.0.co;2-q)
2. Telarovic I, Yong CSM, Kurz L et al (2024) Delayed tumor-draining lymph node irradiation preserves the efficacy of combined radiotherapy and immune checkpoint blockade in models of metastatic disease. *Nat Commun* 15:5500. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49873-y>
3. Saddawi-Konefka R, O'Farrell A, Faraji F et al (2022) Lymphatic-preserving treatment sequencing with immune checkpoint inhibition unleashes cDC1-dependent antitumor immunity in HNSCC. *Nat Commun* 13:4298. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31941-w>
4. Machiels J-P, Tao Y, Licitra L et al (2024) Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, dou-

- ble-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 25:572–587. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00100-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00100-1)
5. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al (2021) Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:450–462. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30737-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30737-3)
 6. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y et al (2025) Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 393:37–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415434>
 7. Rosenberg AJ, Juloori A, Jelinek MJ et al (2025) Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy followed by response-stratified chemoradiation therapy in HPV-negative head and neck cancer: the DEPEND phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.0081>
 8. Darragh LB, Knitz MM, Hu J et al (2022) A phase I/II trial and biological correlate analysis of neoadjuvant SBRT with single-dose durvalumab in HPV-unrelated locally advanced HNSCC. *Nat Cancer* 3:1300–1317. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00450-6>
 9. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR et al (2003) Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:320–326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.006>

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.