

Refresherkurs Kopf-Hals-Tumoren



PD Dr. Marlen Haderlein
Strahlenklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. R. Fietkau
22.06.2023

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten:

Berater- und Gutachtertätigkeiten

Nein

Honorare

Nein

Forschungsfinanzierung

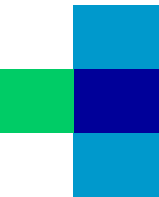
Deutsche Krebshilfe.

Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

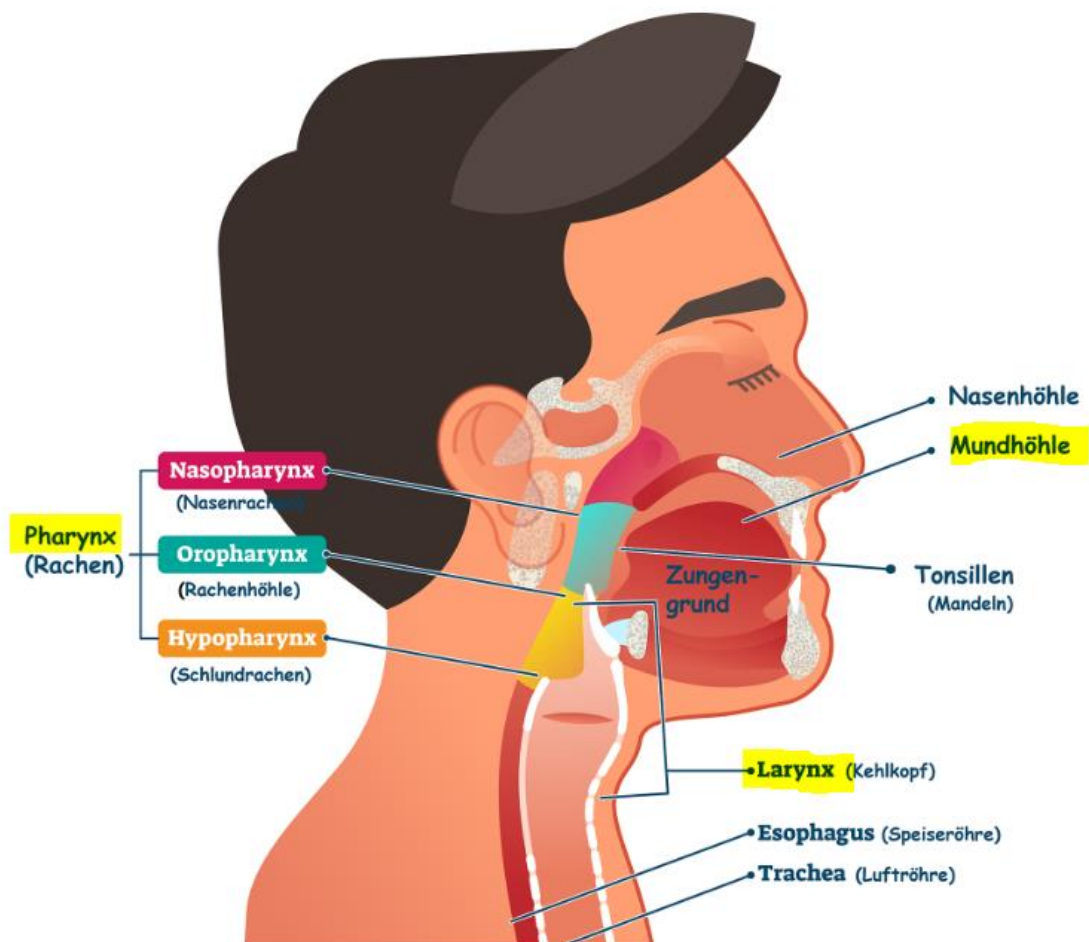
Nein

Geschäftsanteile, Aktien, Fonds

Nein



Kopf-Hals-Tumore



Nasopharynx

Oropharynx HPVpos

Oropharynx HPV-

Larynx

Hypopharynx

Mundhöhle

Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Nasopharynxkarzinom

WHO Klassifikation nach histologischen Subtypen:

Typ I: verhornendes Plattenepithelkarzinom

Typ II: nicht-verhornendes differenziertes Karzinom

Typ III: nicht-verhornendes undifferenziertes Karzinom



Journal Onkologie

i.d.R. funktionell inoperabel

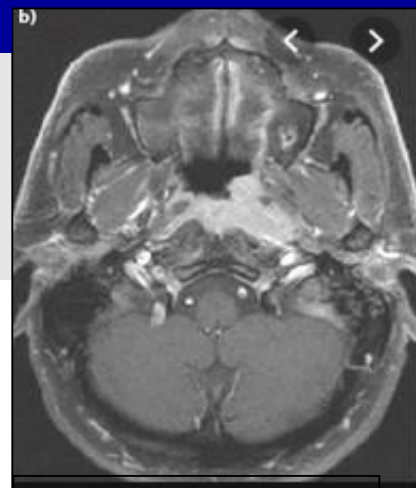
→ **definitive Radiochemotherapie** (+/Induktionschemo oder adjuvante Chemo)

Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline

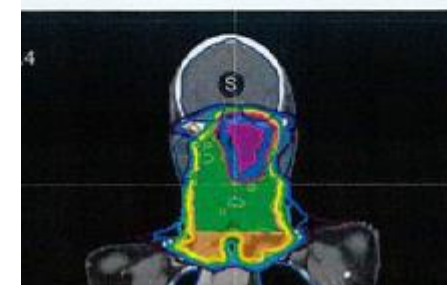
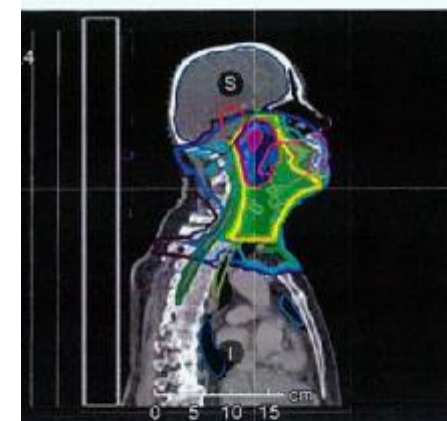
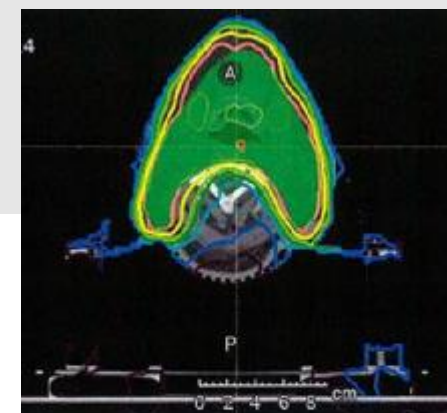
Yu-Pei Chen, MD¹; Nofisat Ismaila, MD²; Melvin L. K. Chua, MD PhD³; A. Dimitrios Colevas, MD⁴; Robert Haddad, MD⁵; Shao Hui Huang, MD, MRT(T)⁶; Joseph T. S. Wee, MD³; Alexander C. Whitley, MD⁷; Jun-Lin Yi, MD⁸; Sue S. Yom, MD⁹; Anthony T. C. Chan, MD¹⁰; Chao-Su Hu, MD¹¹; Jin-Yi Lang, MD¹²; Quynh-Thu Le, MD⁴; Anne W. M. Lee, MD¹³; Nancy Lee, MD¹⁴; Jin-Ching Lin, MD¹⁵; Brigitte Ma, MD¹⁰; Thomas J. Morgan, MR¹⁶; Jatin Shah, MD¹⁴; Ying Sun, MD¹; and Jun Ma, MD¹

Radiotherapie

- IMRT plus tägliche Lagerungskontrolle!!!!
- Sequentieller oder simultaner Boost möglich
- Dosisverschreibung: SD 70Gy (ED 2-2.12 Gy)
- Zwingend: MRT zur RT –Planung!!!
- Falls Induktionschemo erfolgt: zusätzlich Fusion von CT vor Induktionschemo
ZV-Definition soll sich am initialen GTV orientieren (knöcherne Strukturen)
- Elektive LAG: bilateral: RP LK bis Level IV/V, Level IB nur bei LK in Level II mit ECS oder LK >2cm , bilateralem Befall Level II oder Befall anteriore Nasenhöhle
- Ggfs Verzicht auf untere LK-Level, wann???



Journal Onkologie



Nasopharynxkarzinom – Radiotherapie

MRT-Analysen: schrittweisen Befall zunächst der retropharyngealen Lymphknoten gefolgt von den Regionen II, III, Va und erst später der Level IV und Vb kommt. Wahrscheinlichkeit des „Überspringens“ einer Lymphknotenstation: 0,5 %

Prospektiv randomisierte Studie: *Standard RT vs. volumenreduzierte RT mit n=446 Pat.*

Einschluss: Pat. mit endemischen Nasopharynx-Ca Typ II und III bis Stadium cT4 cN1 nach TNM 7.Auflage

Im experimentellen Arm:

Verzicht auf Level IV und Vb beidseits, falls kein oder nur Befall der RP LK

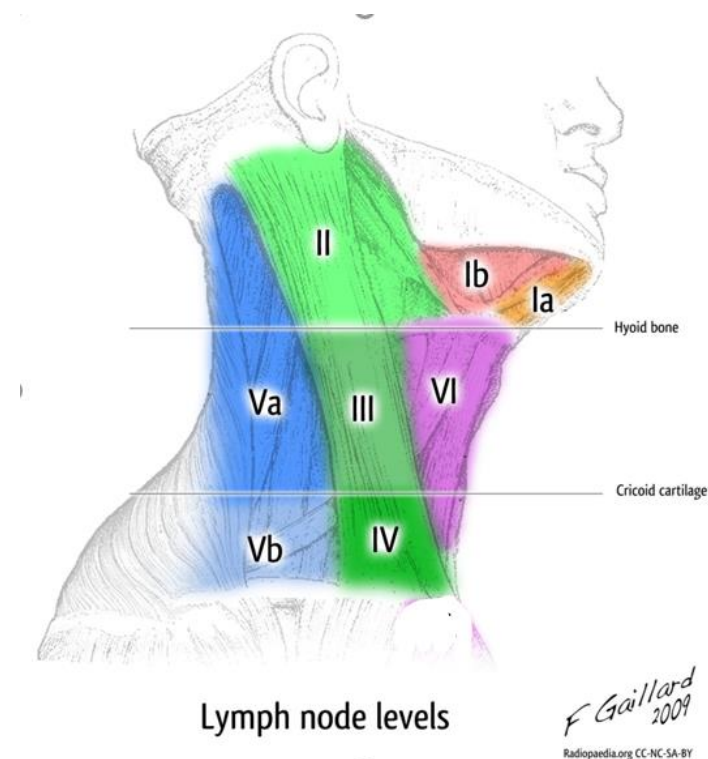
Verzicht auf Level IV und Vb einseits falls einseitiger Befall nicht-RP LK vorlag

LK-Rezidive 3% in beiden Gruppen

Überlebensdaten identisch

Spättox. niedriger:

- Dysphagie (17 % vs. 32 %)
- Hypothyreose (30 % vs. 39 %)
- Dermatitis (14 % vs. 25 %),
- Fibrose der Halsweichteile (23 % vs. 40 %)



Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline

Yu-Pei Chen, MD¹; Nofisat Ismaila, MD²; Melvin L. K. Chua, MD PhD³; A. Dimitrios Colevas, MD⁴; Robert Haddad, MD⁵; Shao Hui Huang, MD, MRT(T)⁶; Joseph T. S. Wee, MD³; Alexander C. Whitley, MD⁷; Jun-Lin Yi, MD⁸; Sue S. Yom, MD⁹; Anthony T. C. Chan, MD¹⁰; Chao-Su Hu, MD¹¹; Jin-Yi Lang, MD¹²; Quynh-Thu Le, MD⁴; Anne W. M. Lee, MD¹³; Nancy Lee, MD¹⁴; Jin-Ching Lin, MD¹⁵; Brigitte Ma, MD¹⁰; Thomas J. Morgan, MR¹⁶; Jatin Shah, MD¹⁴; Ying Sun, MD¹; and Jun Ma, MD¹

Chemotherapie:

- Simultane Chemotherapie zur RT: Cisplatin 100mg/m² KOF alle 3 Wochen, Cis weekly
- Induktionschemo: im Stadium III-IVA (außer bei T3N0)
- Mögliche Schemata Induktion: Cis/Gem, TPF (jeweils 3 Zyklen alle 3 Wochen)
- Falls im Stadium III-IVA (außer bei T3N0) keine Induktionschemo: adjuvante Chemo
- Mögliche Schemata adjuvant: Cisplatin/5-FU (3 Zyklen alle 4 Wochen)

Intergroup Study 0099 (Al-Sarraf et al, 1999):

RT vs RT plus simultan Cisplatin und adjuvant 3 Kurse Cisplatin, 5-FU:

Rate 3-J-PFS: 24% versus 69% (P < .001)

Rate 3y-OS: 47% versus 78% (P = .005)

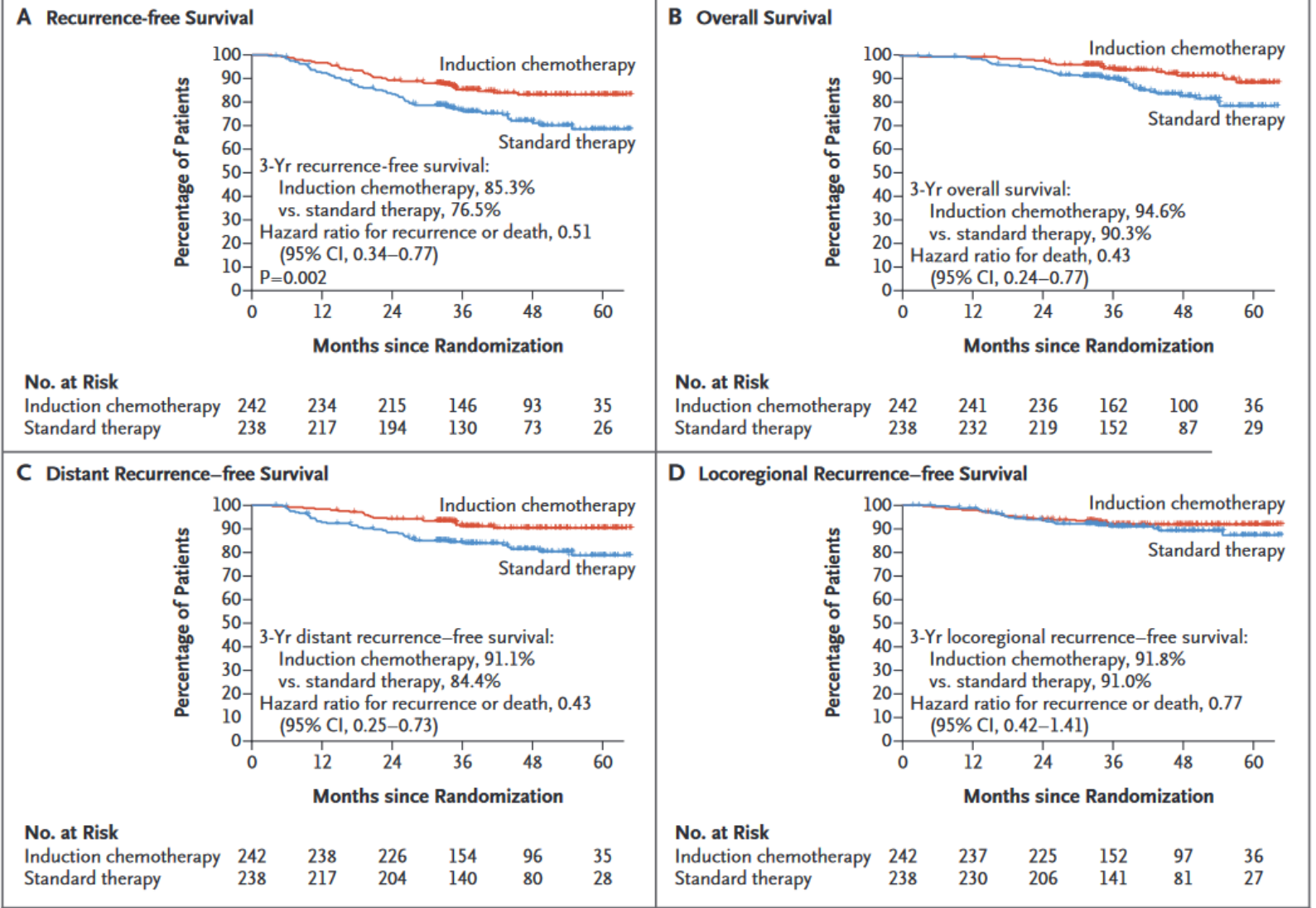
! Es gibt keine Studien, die Induktionschemo und adjuvante Chemo vergleichen!

Nasopharynxkarzinom

Induktionschemotherapie

Prospekt, multizentrische Phase
3-Studie
N=480Pat
3 Zyklen Cis/Gem plus def RCT
Vs def RCT

*„histologic confirmation
of nonkeratinizing
nasopharyngeal carcinoma“*



Nasopharynx-CA

Zusammenfassung

- i.d.R. definitive komb. Radiochemotherapie, cisplatin-basiert
- Ab Stadium III (außer T3N0) Induktionschemo oder adjuvante Chemo
- MRT zur Bestrahlungsplanung!

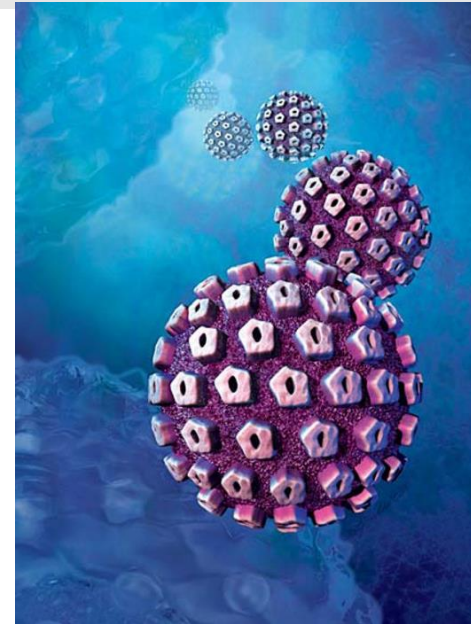
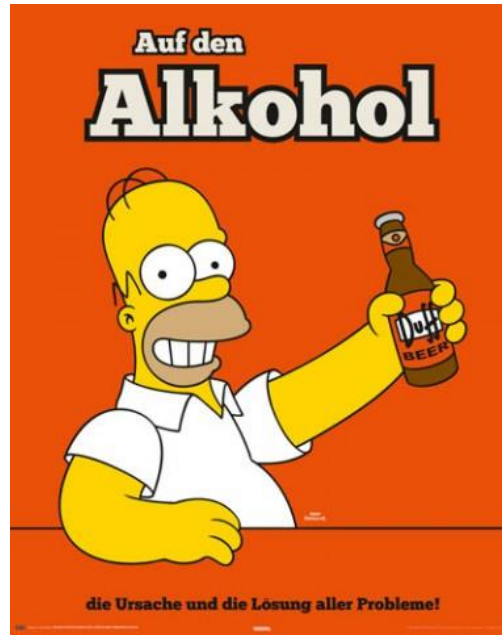
FRAGEN????



Karzinome von Oro/Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle - Ursachen



Bei **Nikotin- und Alkoholabusus** oft Feldkanzerisierung bzw. Zweitkarzinom



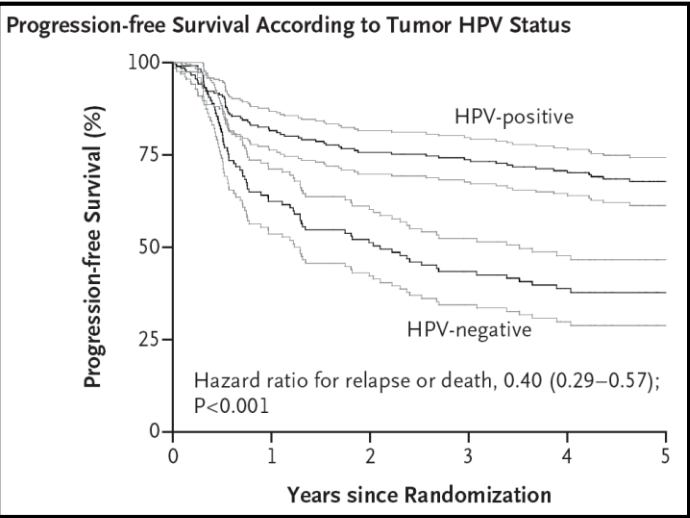
HPV:
v.a. bei
Oropharynxkarzinom
relevant
Aerzteblatt.de

Zusätzlich:
Lippenkarzinome:
Sonneneinstrahlung

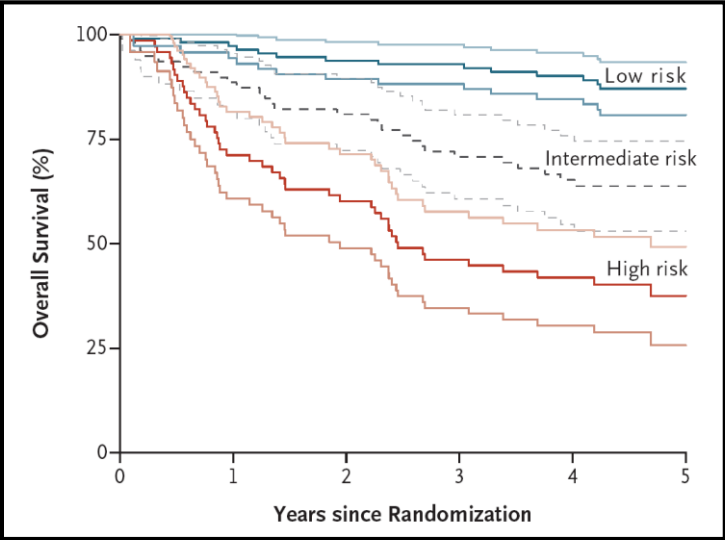
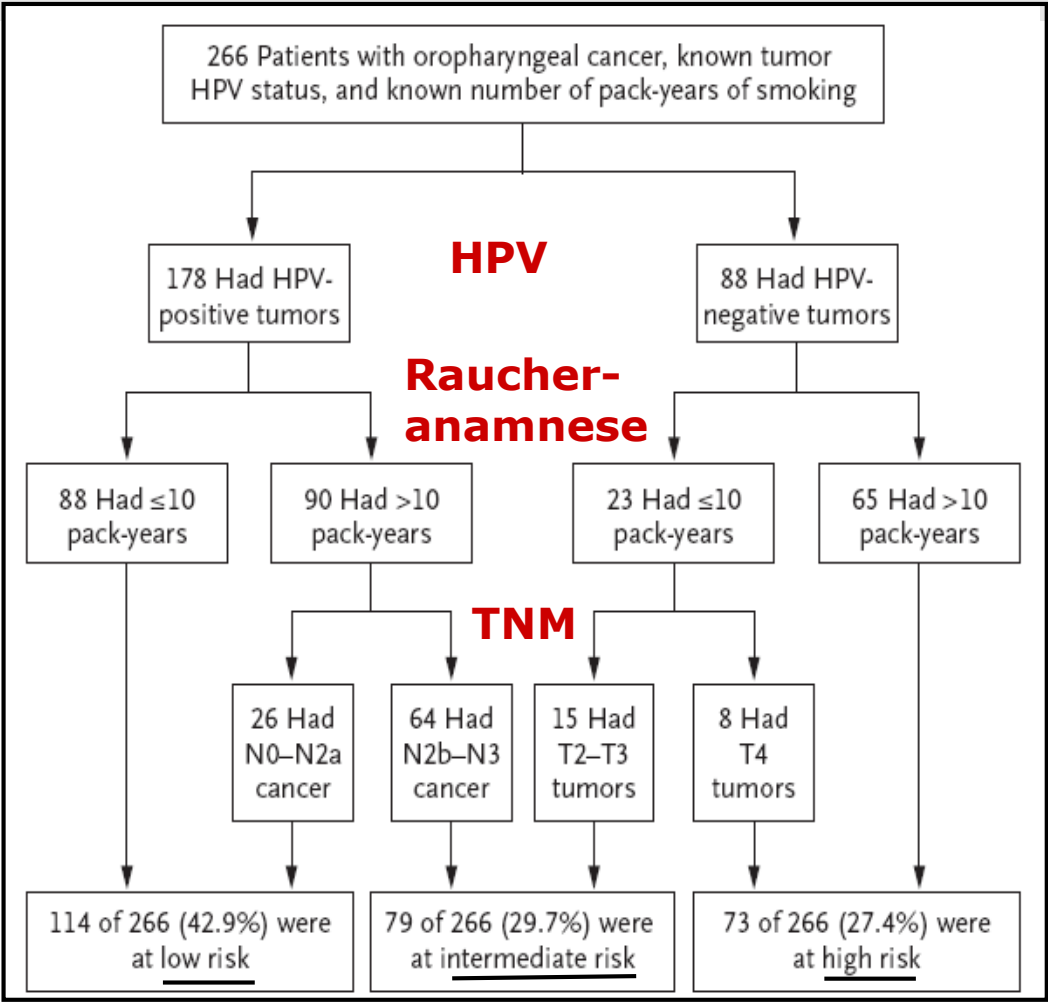
Mundhöhlenkarzinome:
Schlechte Mundhygiene,
mechanische Einflüsse durch
schlecht sitzende Prothesen
oder abgebrochene Zähne

HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome

Inzidenz steigt!!!
Nach definitiver Radiochemotherapie:



3-J-OS:
HPV+: **82,4%**
HPV-: **57,1%**



3-J-OS:
Low: **93%**
Intermediate: **70,8%**
High: **46,2%**

Kopf-Hals-Tumore

TNM-Klassifikation

N – Regionäre Lymphknoten

(p16-negative Oropharynxkarzinome und Hypopharynxkarzinome)

Klinische Klassifikation

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- N2 Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben:
 - N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
 - N2b Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
 - N2c Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- N3a Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
- N3b Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung *oder* in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

N – Regionäre Lymphknoten (p16-positive Oropharynxkarzinome)

Klinische Klassifikation

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2 Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N3 Metastasen in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

CAVE:
bei Bewertung von Studienergebnissen beachten!

Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Therapieansätze

■ **Postoperativ/adjuvant**

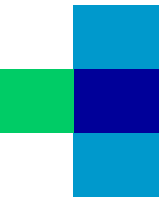
■ **Definitiv**

- bei funktioneller Inoperabilität
- zum Organ/Funktionserhalt

■ **Rezidiv**

■ **Palliativ**

Verhinderung/Kontrolle von Symptomen



Adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

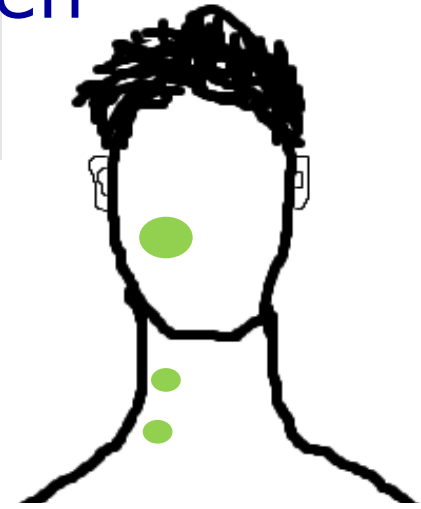
Ziel: Elimination möglicher verbliebener mikroskopischer Tumorzellen

■ Indikation zur postoperativen RT:

pT3/4-Tumor, pN+ (umstritten bei 1 Lk-Filia) ,
Perineuralscheideninfiltration Pn1, Lymphangiosis L1,
Hämangiosis V1

■ Indikation zur postoperativen Radiochemotherapie

- R1 (<1mm RR), (knapper Resektionsrand <5mm)
- LK mit extrakapsulärem/perinodalem Wachstum



istock

Adjuvante **Radio**(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Der Standard

Table 3. Main prospective trials on CT/RT in a postoperative setting

CT/RT studies	Pa-tients	LRC, %			OS, %			DFS, %		
		RT	CT/RT	p	RT	CT/RT	p	RT	CT/RT	p
EORTC 22931, Bernier et al. [6], 2004	334	69	83	0.007	40	53	0.02	36	47	0.04
RTOG 9501, Cooper et al. [7], 2004	459	72	82	0.01	57	64	0.19	45	54	
Bachaud et al. [29], 1996	83	55	70	0.0014	13	36	<0.01	23	45	<0.02
Smid et al. [32], 2003	114	69	86	0.037	64	74	0.036	60	76	0.099
Laramore et al. [33], 1992	442	71	74	NS	44	48	NS	38	46	NS
Haffty et al. [34], 1997	113	67	87	0.015	44	67	<0.03	16	13	NS
Bernier and Bentzen [35], 2003	334	64	83	0.0014	49	65	0.0057	41	59	0.096
ARO 96-3, Fietkau et al. [36], 2006	440	72.2	88.6	0.00259	50.1	62.4	0.024	48.6	58.1	

OS = Overall survival; DFS = disease-free survival; NS = not significant.

EORTC 22931

pT₃, pT₄
 pT₁ pT₂ pN2 – 3
 extrakapsuläres Wachstum
 R1-Resektion
 perineurale Infiltration
 vaskulärer Befall

RTOG 9501

≥ 2 LKs positiv
 extrakapsuläres Wachstum
 R1-Resektion

ARO-Studie

≥ 3 LKs positiv
 extrakapsuläres Wachstum
 pT₃ R1, pT₄

Adjuvante Radio(**chemo**)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Chemoschemata der 1. Wahl:

Cisplatin 100mg/m² KOF (Bourhis, Cooper)

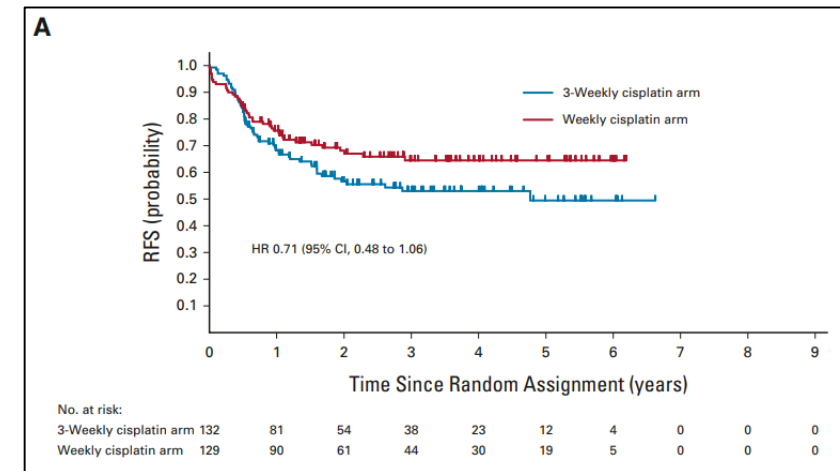
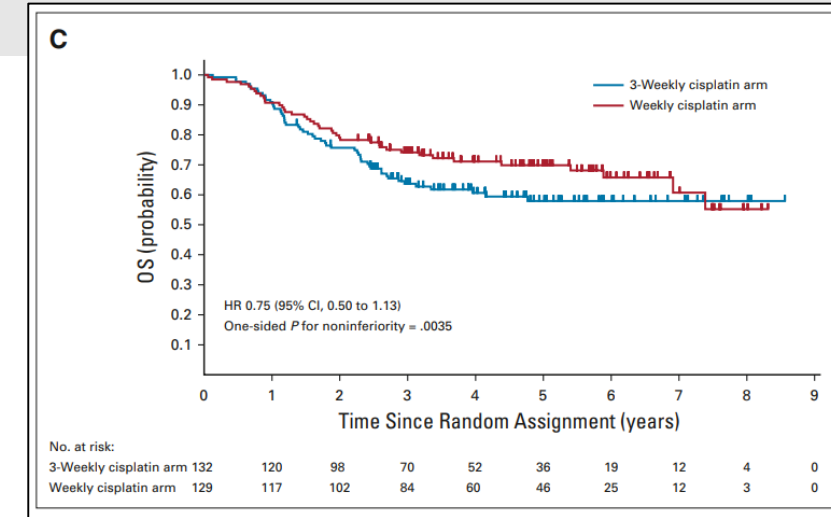
Cisplatin 40mg/m² KOF weekly (Kiyota)

5-FU 800mg/m² KOFd1-5 /Cisplatin 20mg/m² Kof d1-5 (ARO96-3)

Kiyoata et al: Prospektiv randomisierte Phase II/III Studie:
Cisplatin 100mg/m² KOF triweekly vs Cis 40mg/m² KOF weekly

→ *weekly cisplatin is noninferior to 3-weekly cisplatin
for patients with postoperative high-risk LA-SCCHN*

3-weekly vs weekly:
Neutropenie: 49% v 35%
Infektion: 12% v 7%



Adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Dosisverschreibung/Zielvolumenkonzept

Zielvolumen/Dosiskonzept ARO96-3 Studie

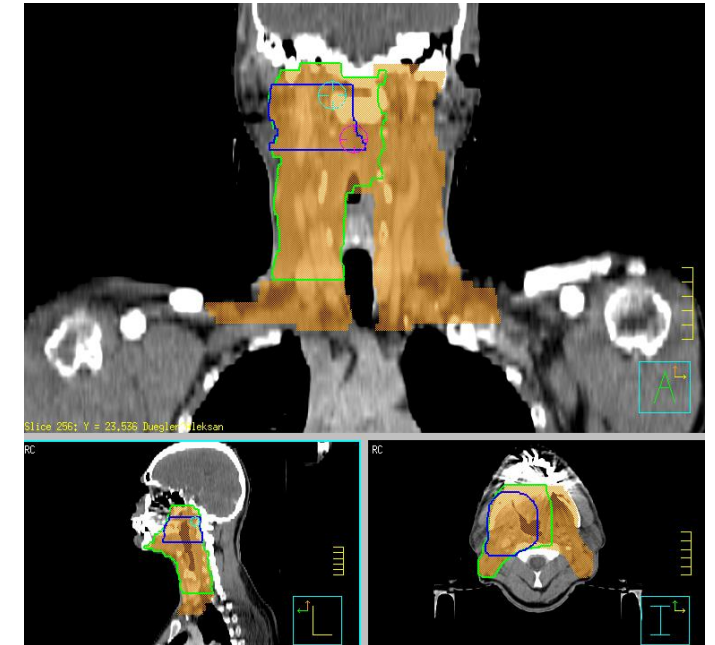
CTV1: - PT-Region/Resektionshöhle
- LK mit ECS **64Gy#**

CTV2: - PT-Region
- befallene LK **56Gy**

CTV3: - PT-Region
- befallene LK
- elektiven LAG **50Gy**

PTV: CTV plus Sicherheitssaum von 3-5mm

Peters L et al, 1993:
bei LK mit ECS: 2yLRC
besser ab 63Gy



		Strahlentherapie
Cooper et al. 2004 RTOG 9501 Intergroup		PT + LAG 60Gy Boost 6Gy
Bernier et al. 2004 EORTC Trial 22931		PT + LAG 54Gy Boost 12Gy

NCCN Guidelines

Primärtumor: 60 – 66 Gy (2 Gy ED)

Involved nodal stations: 60 – 66 Gy

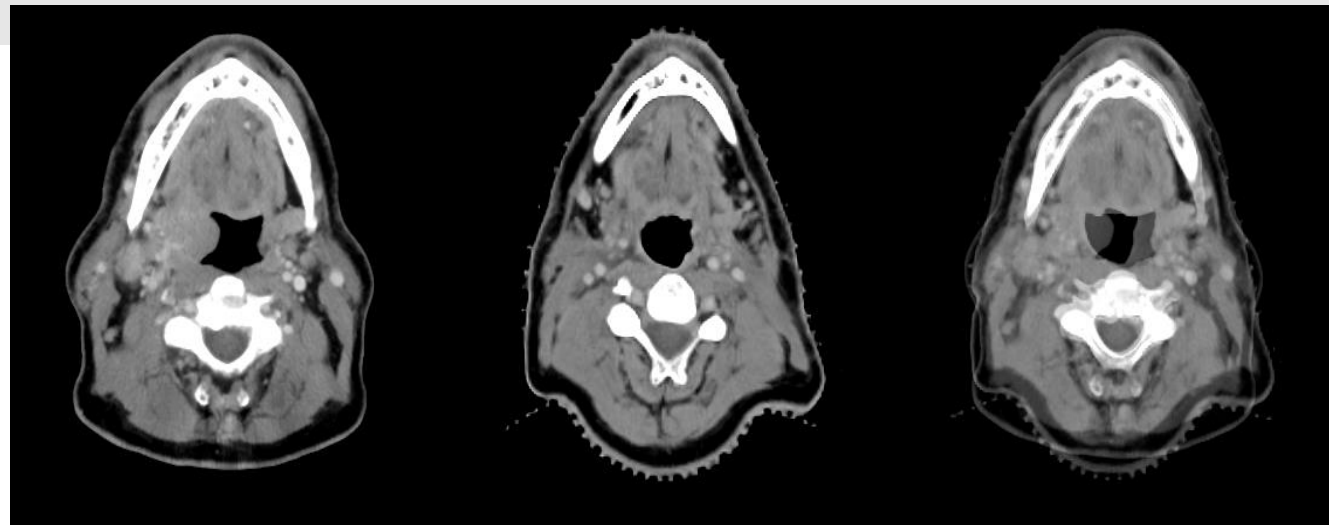
Uninvolved nodal stations: 40 – 50 Gy (2 Gy ED) bis
54-63Gy (1,6 – 1,8 Gy ED)

Adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Dosisverschreibung/Zielvolumenkonzept

Berücksichtigung von:

- **Präoperativer Bildgebung**
UND
- **Panendoskopiebericht** sowie OP-Bericht
UND
- postoperative **klinische Untersuchung**



Adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Primärtumorregion nach Lappenplastik

Original Article

Flap delineation guidelines in postoperative head and neck radiation therapy for head and neck cancers



J. Le Guevelou^a, V. Bastit^b, P.Y. Marcy^c, A. Lasne-Cardon^b, L. Guzene^d, M. Gerard^a, A. Larnaudie^a, A. Coutte^d, A. Beddok^e, V. Calugaru^e, A. Johnson^f, B. Gery^a, X. Liem^g, Y. Pointreau^h, J. Bourhisⁱ, J. Thariat^{a,j,*}, on behalf of the GORTEC

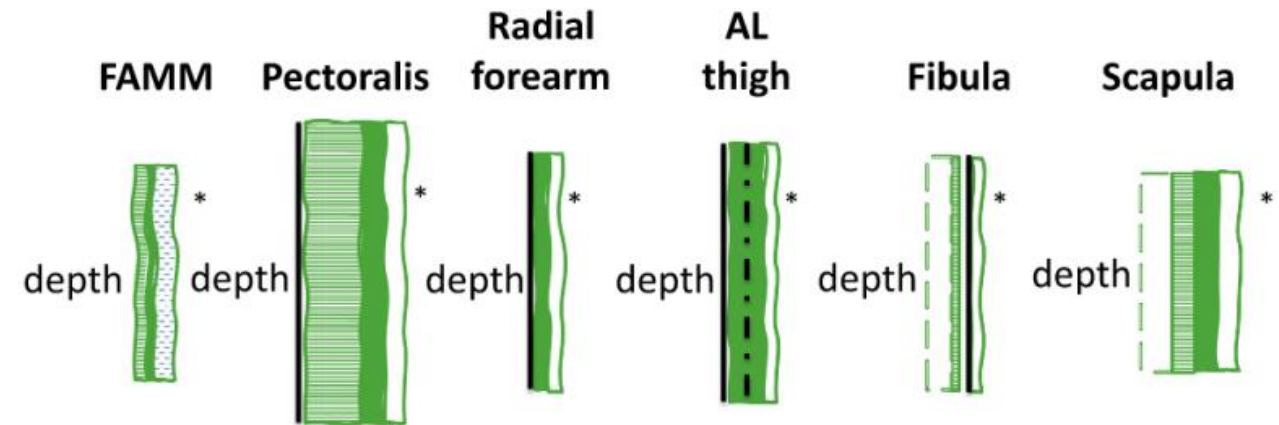
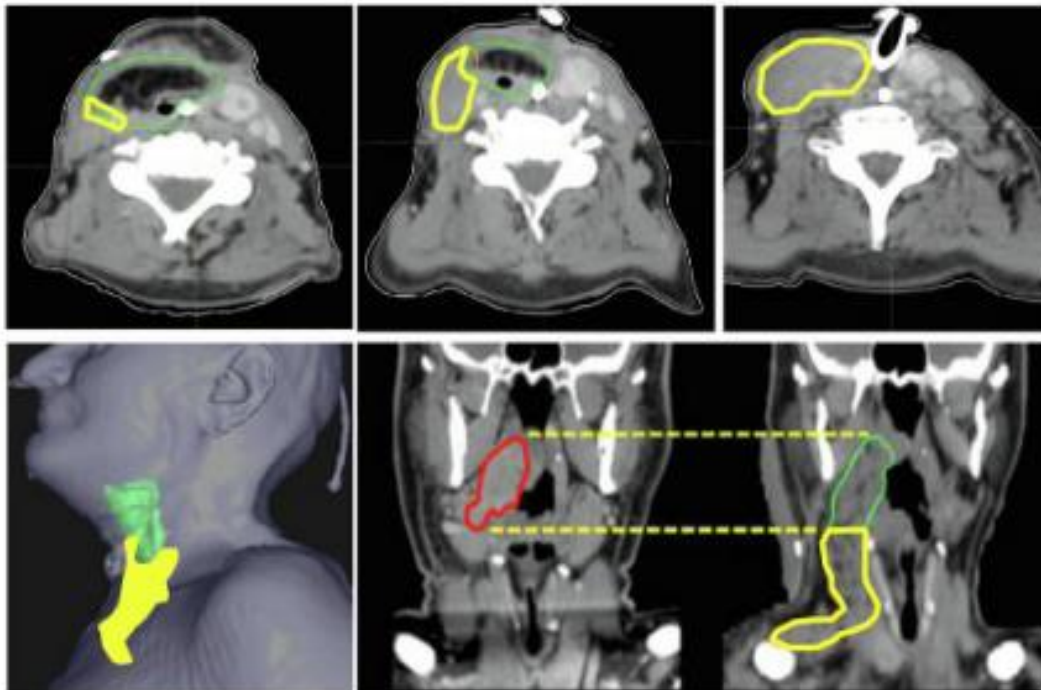
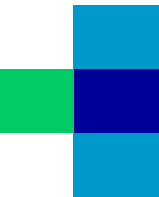


Fig. 2. Common flaps and their tissue components. Legend: HU Hounsfield units. Black line: fascia.



Adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Elektive LAG

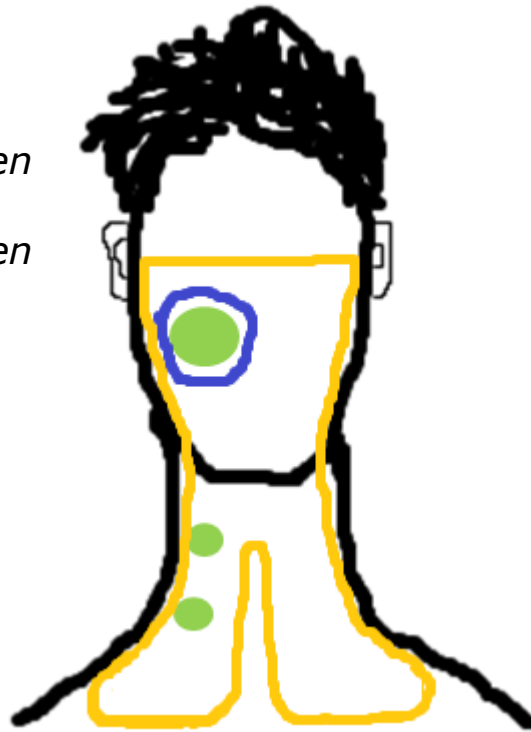
Postoperative dose, Gy		66	60	52-54
Oropharynx				
Tonsil				
	T3-4 N0	CTVtb	—	IN (IIb-IV) - BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N1-3, except 2C	CTVtb + CTVnb	AL	IN (II-V) + BRPLN + CN (IIb-IV)
BOT/soft palate				
	Any T N0	CTVtb	—	IN (IIb-IV) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N 1-3, except 2C	CTVtb + CTVnb	AL	IN (II-V) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (II-V, BRPLN)
Larynx				
Glottis				
	T1-2 N0	CTVtb	—	—
	T3-4 N0	CTVtb	—	IN (IIb-IV) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N1-3, except N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN (II-V) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (II-V, BRPLN)
Supraglottis				
	Any T N0	CTVtb	—	IN (II-IV) + BRPLN - CN (IIb-IV)
	Any T N1-3, except N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN (II-V) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (II-V, RPLN)
Hypopharynx				
	Any T N0	CTVtb	—	IN (IIb-IV) + BRPLN - CN (IIb-IV)
	Any T N1-3, except N2C	CTVtb + CTVnb	AL	IN (II-V) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (II-V, BRPLN)
Oral cavity				
Buccal				
	Any T N0	CTVtb	—	IN (IIb-IV, IRPLN)
	Any T N1-3, except N2C	CTVtb + CTVnb	AL	IN (IIb-IV) + BRPLN + CN (IIb-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (II-V, BRPLN)
RMT, oral tongue, FOM				
	Any T N0	CTVtb	—	IN (Ia-V) + BRPLN + CN (Ia-IV)
	Any T N1-3, except N2C	CTVtb + CTVnb	AL	IN (Ia-V) + BRPLN + CN (Ia-IV)
	Any T N2c	CTVtb + CTVnb	AL	IN + CN (Ia-V, BRPLN)

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT

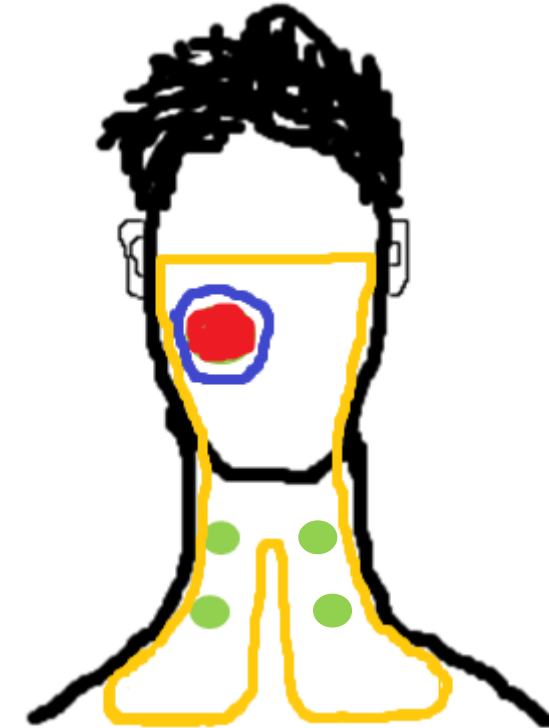
Zielvolumendefinition



*Pat 1:
Pat mit
Zungengrundkarzinom,
Tumor weit im Gesunden
entfernt
Lymphknotenmetastasen
auf der ipsilateralen
Halsseite*



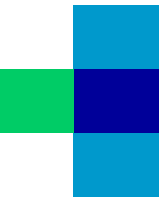
*Pat 2:
Pat mit
Zungengrundkarzinom,
Tumor nicht komplett
entfernt,
Lymphknotenmetastasen
auf beiden Halsseiten*



Bei beiden Patienten Bestrahlung beider Halsseiten und Dosis in Tumorregion 64Gy

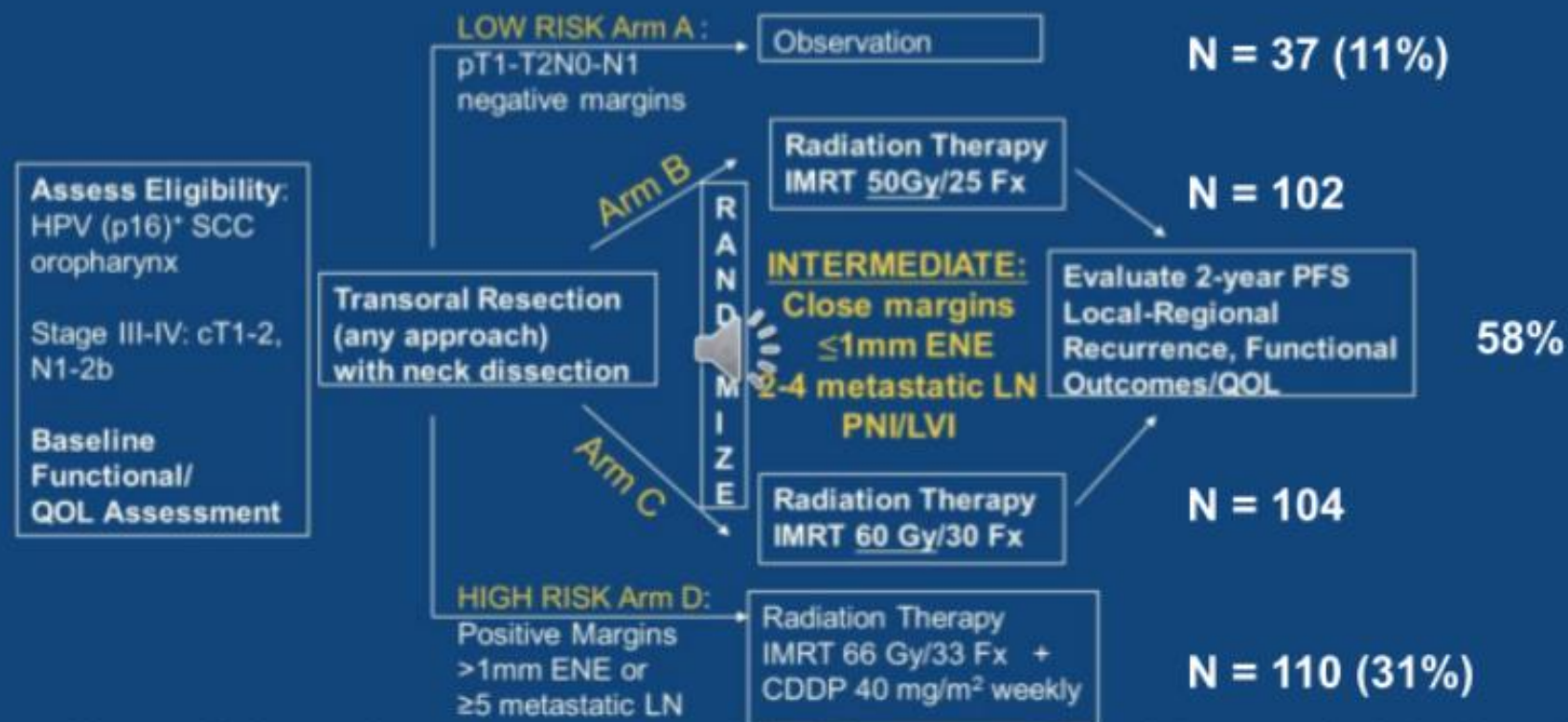
Gibt es ein Niedrigrisiko-Kollektiv bei dem eine Deintensivierung der Strahlentherapie möglich ist?

Wie ist die Studienlage???



Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV+ OPSCC, Relevante Studien

ECOG-ACRIN E3311 schema



Intermediate-risk patients were stratified by smoking history (>10 pk-yr).

Reduktion
Bestrahlungsdosis
postoperativ

**CAVE: TNM-Klassifikation
Version 7:
N1 = 1LK!!!!**

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO20
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: Robert L. Ferris, MD, PhD

Robert L. Ferris, Yael Flamand, Gregory S. Weinstein, Shuli Li, Harry Quon, Ranee Mehra, Joaquin J. Garcia, Christine H. Chung, Maura L. Gillison, Umamaheswar Duvvuri, Bert W. O'malley, Enver Ozer, Giovana R. Thomas, Wayne Koch, Michael Elliot Kupferman, Richard Bryan Bell, Nabil F. Saba, Miriam Lango, Eduardo Mendez, Barbara Burtness.

iversitätsklinikum
angen

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV+ OPSCC, Relevante Studien

Keine RT
RT 50 Gy
RT 60 Gy
RT Standard

TABLE 2. 2-Year PFS, Overall PFS Events, and Sites of Recurrence

Arm	Patients (No.)	2-Year PFS (%)	90% CI	Deaths (without recurrence)	Recurrences	LRF	DM
A	38	96.9	91.9 to 100	0	1	0	1
B	100	94.9	91.3 to 98.6	1	4	2	2
C	108	96.0	92.8 to 99.3	0	4	0	4
D	113	90.7	86.2 to 95.4	3	7	4	3

LRF
korrigiert:
2/38 (5%)
2/100 (2%)
1/108 (1 %)
4/113 (7%)

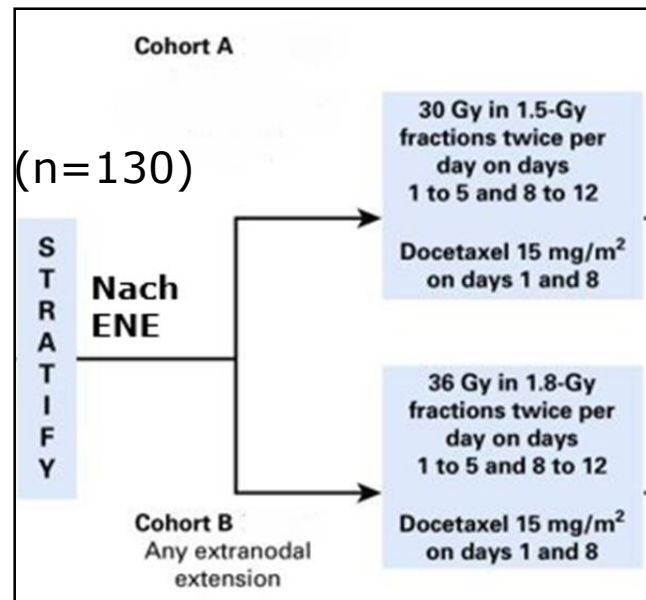
NOTE. In the past 2 years, arm A had three additional recurrences (two LRF and one DM), arm B had one additional death without recurrence, arm C had one additional recurrence (one LRF) and one death without recurrence, and arm D had one additional recurrence (one DM).
Abbreviations: DM, distant metastasis; LRF, local-regional failure; PFS, progression-free survival.

- **Möglicherweise Verzicht auf RT bei low-risk Patienten (aber 2/38 Pat mit LRF)**
- **Möglicherweise Dosisreduktion auf 50 Gy in intermediate –risk Situation**
- **Engere Indikationsstellung für simultane Chemo bei HPV+: R1, > 1mm ENE, 5LK-Filiae**

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV+ OPSCC, Relevante Studien

Prospektiv, Phase III, TNM 8th Edition

nach Ausschluss pT4 und Pat mit > 2 Versuchen negative RR zu erhalten, **Reduktion RT-Dosis**



vs

Standardtherapie
(SOC, n=64)
RT bis 60Gy und (ggfs
simultan Cisplatin
40mg/m²KOF weekly)

Primärer EP:
≥III° Toxizität nach 3mo:
Deint.RT vs SOC:
1,6 vs 7,1% (p=0.058)

**LRC bei ENE – und
reduzierter Dosis: 100%**

	2yPFS		2y LRC	
	Deintensivierte RT	SOC	Deintensivierte RT	SOC
ECE+/pN1	90%	96%	96%	100%
ECE+/pN2(>4LN)	43%	100%	77%	100%

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV+ OPSCC, Relevante Studien

AVOID-Trial: Reduktion RT-Volumen

- Prospektiv, Phase II, einarmig, 60Pat, med FU 2.4J.
- OPSCC HPV+ pT1-pT2 N1-3 (TNM 7th Edition)
- PT-Region: $R0 \geq 2$ mm, Pn0, R0
- **RT nur der LAG** (bei ECS: RCT): high-risk 60-66Gy, elektive: 54Gy
- Med FU: 2.4y, 2y LC: 98.3%, **1 Pat Rezidiv in PT-Region**, 1 Pat lokoregionäres Rezidiv,, 2 Pat mit Fernmetastasen
- Aber ***mediane Dosis PT-Region: 36.9Gy (SD 10.3)***
- PEG-Rate: 0%



Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

- Prospektiv monozentrische Studie n=73
- **Reduktion Zielvolumen auf nur befallene Regionen HPV-unabhängig**
- Einschlusskriterien:
 - Mundhöhle (n=14), **Oropharynx** (n=37), Larynx (n=16), Hypopharynx (n=4), CUP (n=1)
 - Resektion PT; ipsilaterale (100%) und kontralaterale (92%) Neck Dissection
- **Zielvolumen: PT+(befallene LK-Stationen):**
 - +0,5cm: 66Gy
 - + 1,5cm: 60 Gy

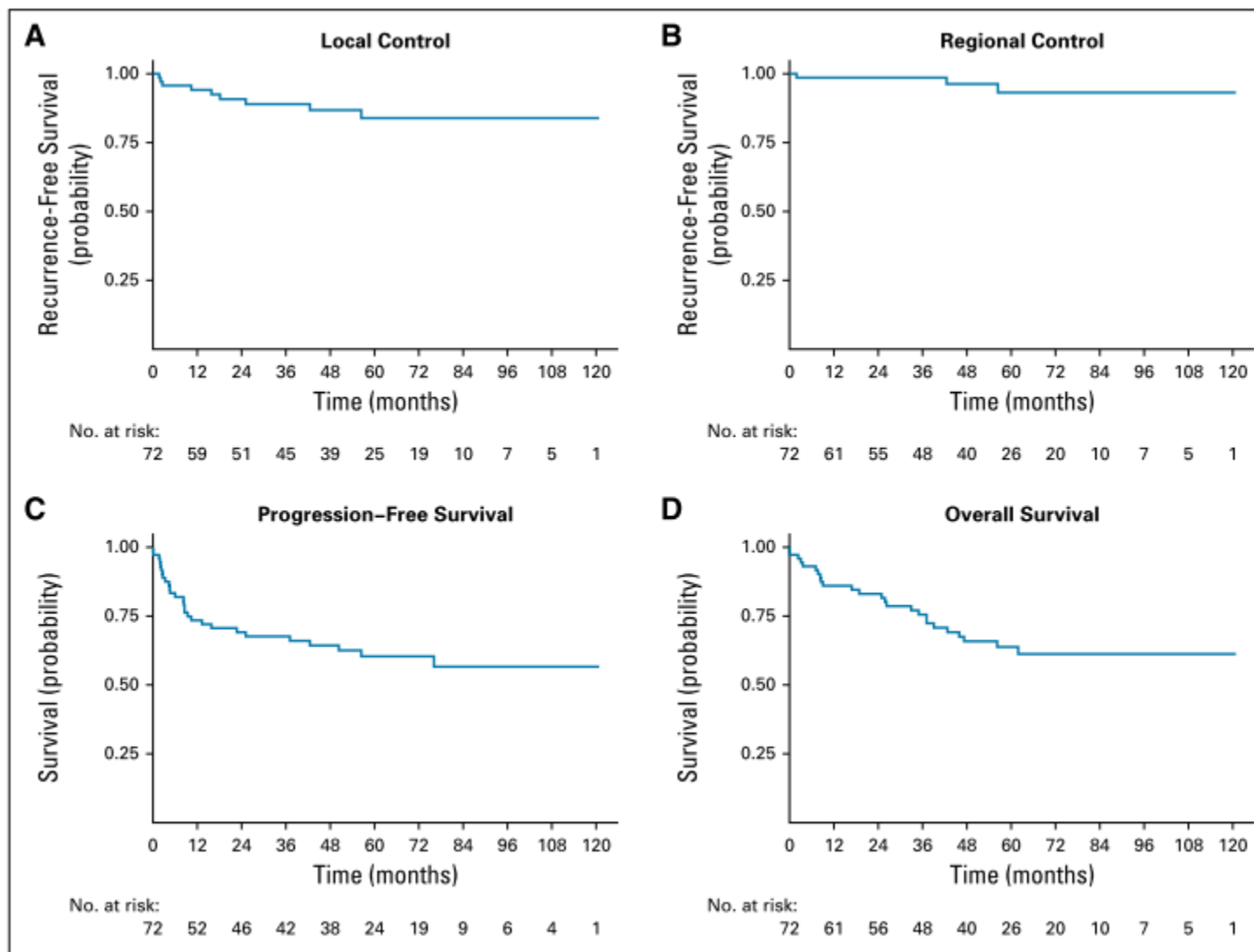
} +0,5cm für Lagerunsunsicherheit
- Ziel: $\leq 10\%$ Rezidivrate in nicht befallenen LK-Regionen; Power 83%, alpha 0,1

Patientenkollektiv

- Tonsillen-CA pT1-2 pN1-2a ausgeschlossen
- 70% Mittellinieninfiltration

AJCC 7th edition stage	
I	1 (1)
II	4 (6)
III	11 (15)
IV	56 (78)

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien



Med.FU: 53Monate

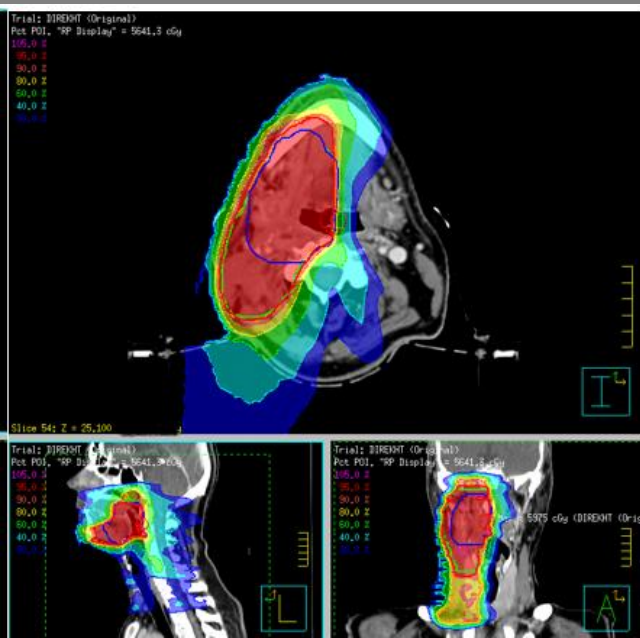
Keine isolierten Rezidive in nicht-bestrahlten LAGs

3 lokoregionäre Rezidive:
1x in bestrahltem Hals, 2x lokal und im nicht-bestrahlten Hals

Lokoregionäre Rezidivrate in diesem Kollektiv überhaupt adäquat berteilbar????

De-Intensification of postoperative radiotherapy in head and neck cancer independent of human papillomavirus status– Results of a prospective multicentre phase II trial (DIREKHT Trial, NCT02528955)

Marlen Haderlein^{1,2}, Jens von der Grün³, Claus Rödel³, Mathias Hautmann⁴, Christopher Bohr⁵, Thomas Hehr⁶, Carmen Stromberger⁷, Volker Budach⁷, Markus Schymalla⁸, Rita Engenhart-Cabillic⁸, Lukas Kocik⁹, Ursula Nestle¹⁰, Gunter Klautke¹¹, Christine Gall¹², Markus Hecht^{1,2}, Oliver Ott^{1,2}, Marco Kesting¹³, Heinrich Iro^{2,14}, Sarina Mueller^{2,14}, Rainer Fietkau^{1,2}



- 1) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Erlangen, Germany
- 2) Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC ER-EMN), University hospital Erlangen, Germany.
- 3) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Frankfurt am Main, Germany
- 4) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University hospital of Regensburg, Germany
- 5) Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Regensburg, Germany.
- 6) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Marienhospital, Stuttgart, Germany
- 7) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Charité Berlin, Germany
- 8) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University hospital of Marburg, Germany.
- 9) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern, 4010 Linz, Austria
- 10) Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Kliniken Maria Hilf, Moenchengladbach, Germany
- 11) Department of Radiation Oncology, Chemnitz Hospital, Chemnitz, Germany
- 12) Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany.
- 13) Department for Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Erlangen, Germany
- 14) Department of Otolaryngology - Head & Neck Surgery, University Hospital Erlangen, Germany

**Universitätsklinikum
Erlangen**

Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

Deintensivierung postoperative Strahlentherapie – HPV unabhängig

- **Plattenepithelkarzinome** von **Mundhöhle, Oropharynx** oder **Larynx** pT1-3, pN0-pN2b
Hypopharynx pT1-T2, pN1
- Stattgehabte **R0 Resektion** und **Neck Dissection**

Adjuvante Radio(chemo)therapie

je nach Histologie und Güte der Operation:

≤ pT2, R ≥ 5 mm, L0, Pn0 > 3 ipsilat. LK-Met.	> pT2 oder R < 5 mm, ≠ L0, ≠ Pn0 ≤ 3 ipsilat. LK-Met. ¹	≤ pT2, R ≥ 5 mm, L0, Pn0 ≤ 3 ipsilat. LK-Met. ¹
Dosisreduktion 56 Gy ehemalige Primärtumorregion	Reduktion des RT- Volumens (alleinige RT der ipsilateralen LAG)	-Dosisreduktion 56 Gy ehemalige PT-Region + -Reduktion des RT-Vol. (alleinige RT der ipsilateralen LAG)

¹: kontralateral pN0 (≥ 6 entfernte LKs) oder kontralateral cN0 bei streng einseitig lokalisierten Oropharynx und Mundhöhlenkarzinom (d.h. ≥ 5mm von Mittellinie entfernt)

Pat pro Arm

A: n=7,

B: n=95,

C: n=48

11/14-4/21: Einschluss von **150Pat** in Deutschland und Österreich

Age at diagnosis, y		
Median	59	
Range	21-81	
Primary tumor site		
Oral cavity	53	35.3
Oropharynx	94	62.7
Base of the tongue	10	
Tonsil	66	
Other	18	
Hypopharynx	2	1.3
Larynx	1	0.7
AJCC classification (TNM 7 th edition)		
II	8	5.3
III	69	46.0
IVa	73	48.7

DFS nach 1/2/3Jahren: 95%/91%/89%

**Universitätsklinikum
Erlangen**

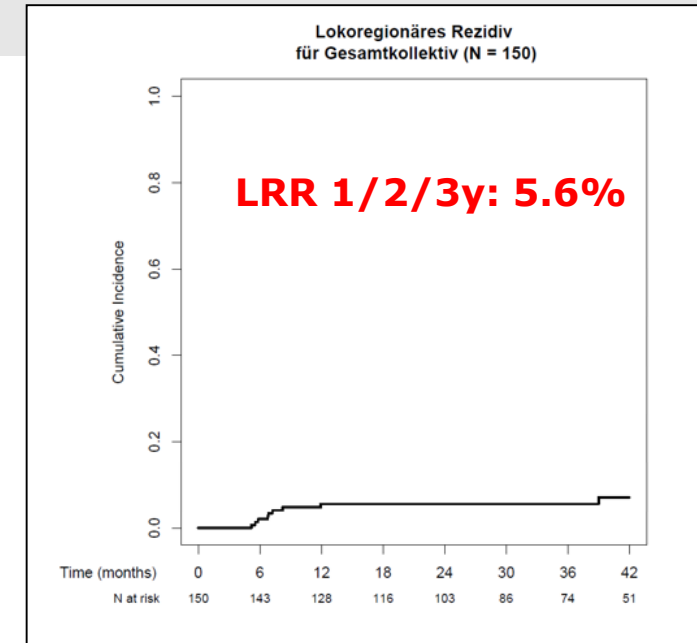
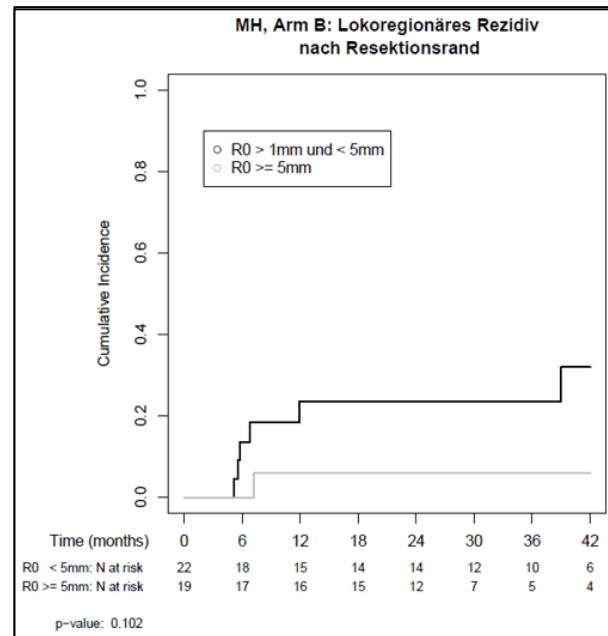
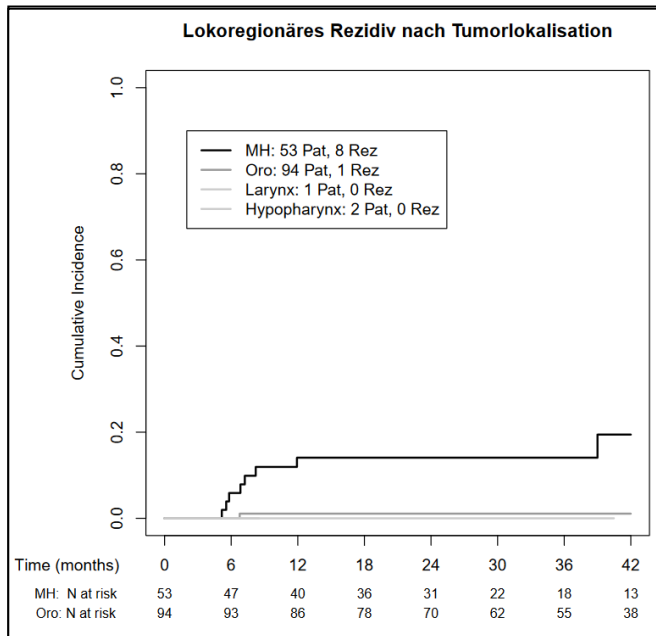
Adjuvante Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

Insgesamt **9 lokoregionäre Rezidive:**

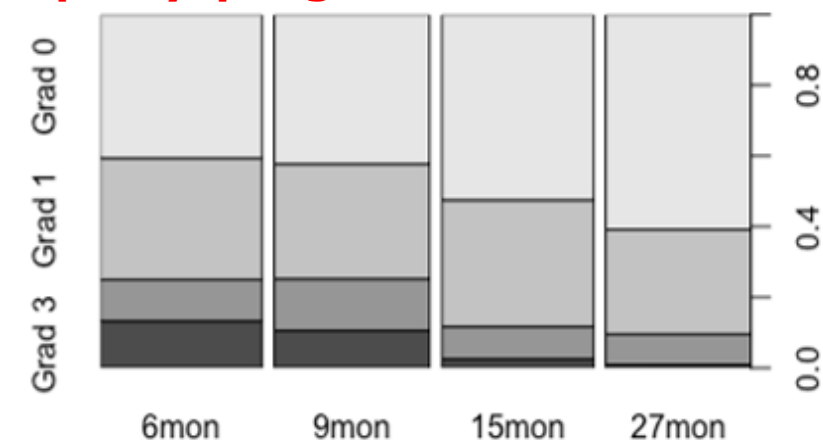
Davon 5 Rezidive in dosisreduzierten/unbestrahlten Regionen

55 Patienten mit reduzierter Dosis in PT-Region, davon 1 Lokalrezidiv

143 Pat. Mit Verzicht auf kontralaterale LAG, davon 4 kontralaterale Rezidive



Spätdysphagie



Adjuvante Radio(chemo)therapie

Studien zur individualisierten und deintensivierten Radio(chemo)therapie in der postoperativen Situation laufen, v.a. bei HPV+Oropharynxkarzinomen

Ermutigende Daten aus Phase II –Studien

Ergebnisse prospektiv randomisierter Phase III-Studien ausstehend

→ Aktuell keine Änderung des Standards

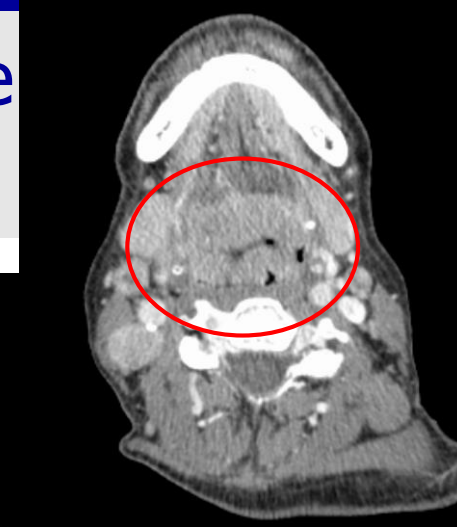
FRAGEN????



Definitive Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumore

Indikation:

- funktionelle Inoperabilität
- Organerhalt (nicht bei Knorpelinfiltration: OP –Indikation!)



Definitive Radio(chemo)therapie bei KHT Standard

Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group

Definitive kombinierte Radiochemotherapie

RT: bis mindestens 70Gy, inkl Boost entweder sequentiell oder simultan

Chemo: Cisplatin-basiert

Primary Systemic Therapy + Concurrent RT

Preferred Regimens

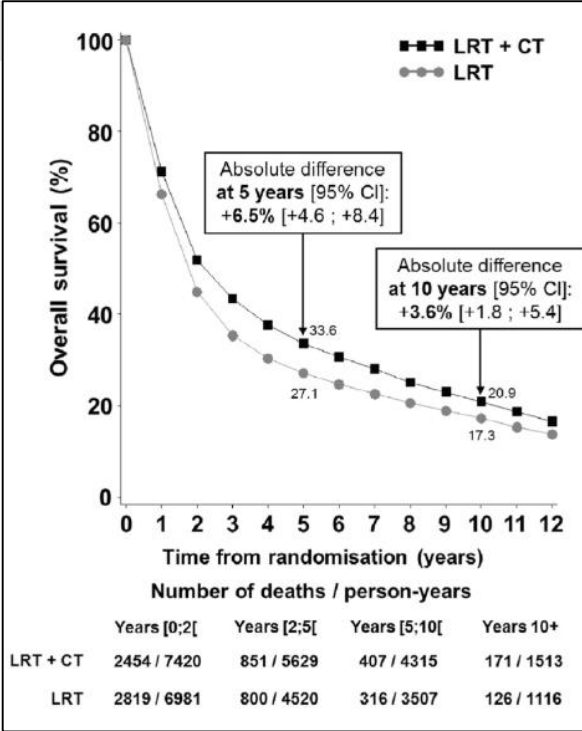
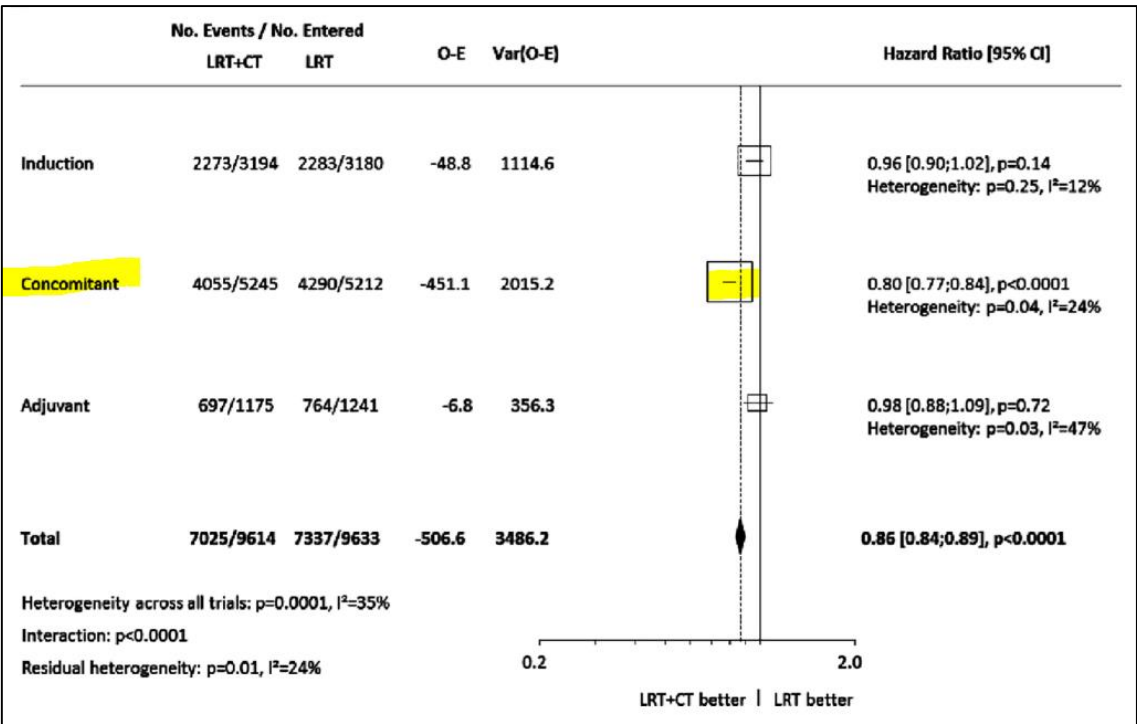
- High-dose cisplatin (category 1)^{3,4}
- Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{5,6}

Other Recommended Regimens

- Weekly cisplatin (40 mg/m²)^{7,8}
- Carboplatin/paclitaxel (category 2B)⁹

Useful in Certain Circumstances

- 5-FU/hydroxyurea (category 2B)¹⁰
- Cetuximab (category 2B)¹¹
- Cisplatin/infusional 5-FU (category 2B)¹²
- Cisplatin/paclitaxel (category 2B)¹⁰

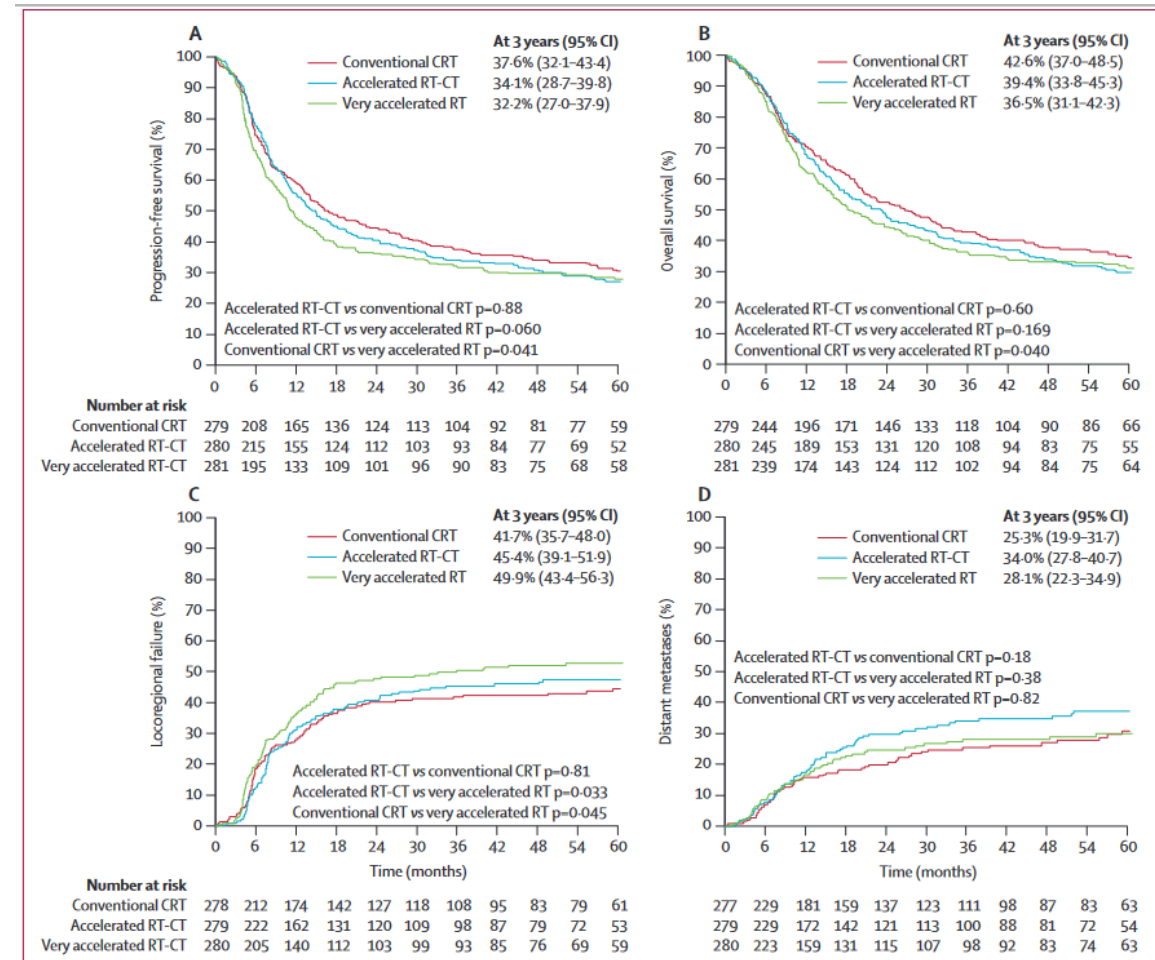
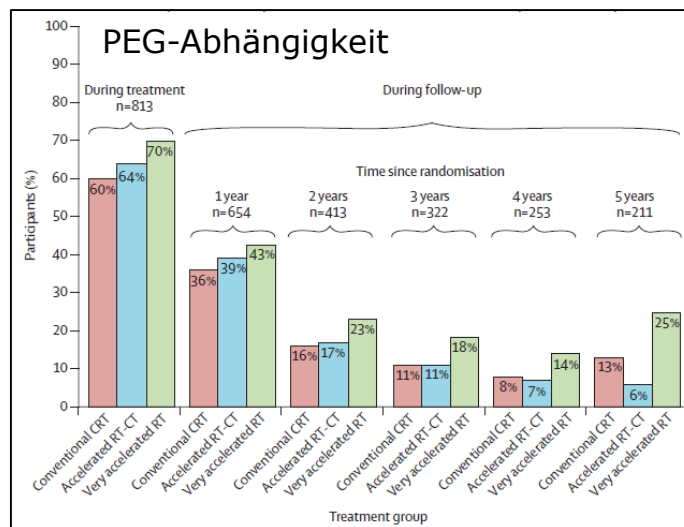


Definitive Radio(chemo)therapie bei KHT- akzelerierte RT

Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial

Jean Bourhis, Christian Sire, Pierre Graff, Vincent Grégoire, Philippe Maingon, Gilles Calais, Bernard Gery, Laurent Martin, Marc Alfonsi, Patrick Desprez,

- **Konventionelle RCT** (70 Gy in 7 Wochen + 3 x Carbo/5-FU über 4 Tage)
- **Akzelerierte RCT** (70Gy in 6 Wochen plus 2 Zyklen Carbo/5-FU über 5 Tage)
- **Stark akzelerierte alleinige RT** (64.8 Gy in 3,5 Wochen) , 2x tägl. 1,8 Gy)



Definitive Radio(chemo)therapie bei KHT

Zielvolumen/Dosisverschreibung

Zur **Zielvolumendefinition**
Berücksichtigung von:

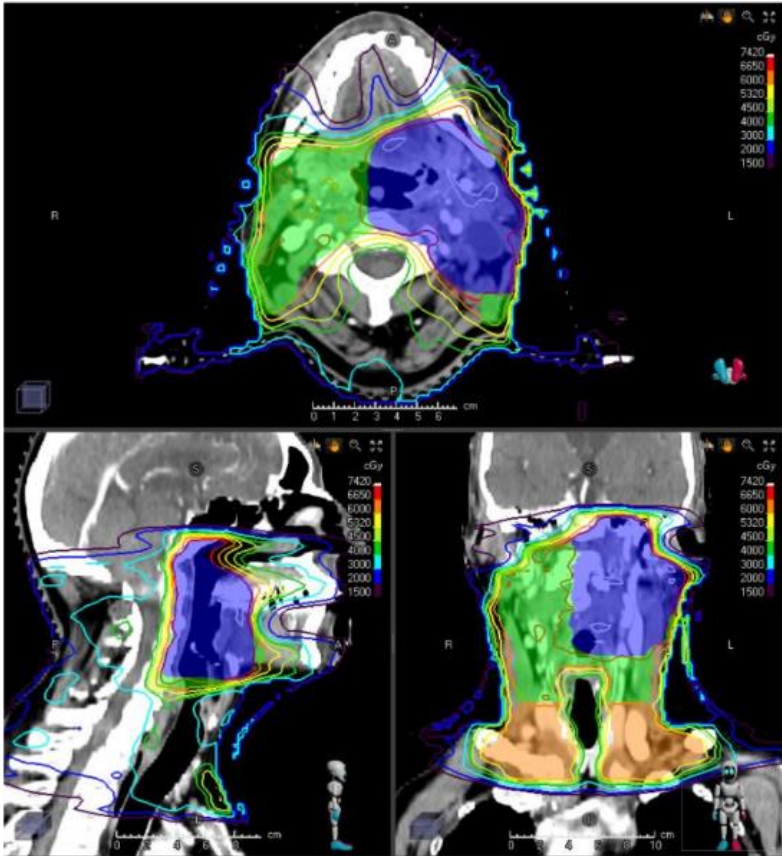
Panendoskopiebericht
Und
Klinische Untersuchung
Und
Bildgebung (ggfs MRT, PET-CT
zusätzlich zu Planungs-CT)

Technik: IMRT, VMAT

Dosisverschreibung:
RT: SD 70Gy (ED 2-2.12 Gy)

Standard Treatment (ST)			
CTV_70	GTV + 1 cm		
CTV_63	minimum including involved lymph node levels; in any case: excluding medial supraclavicular lymph nodes		
CTV_56	GTV + 1.0 cm		
	Nodal stage (TNM 7)	Ipsilateral	contralateral
	N0-1	II, III, IV	II, III, IV
	N2a-N2b	Ib, II, III, IV, V + RP	II, III, IV
	N2c	Ib, II, III, IV, V + RP	according N contralateral
	N3	I, II, III, IV, V + RP	according N contralateral
(Mundhöhlen-Cas ausgenommen)			
Level VI: any primary site with trans- or subglottic extension or extension to pyriform sinus or esophagus			

Weissmann, Hecht et al, 2021, J Clin Med



Definitive Radio(chemo)therapie bei KHT

Organerhalt

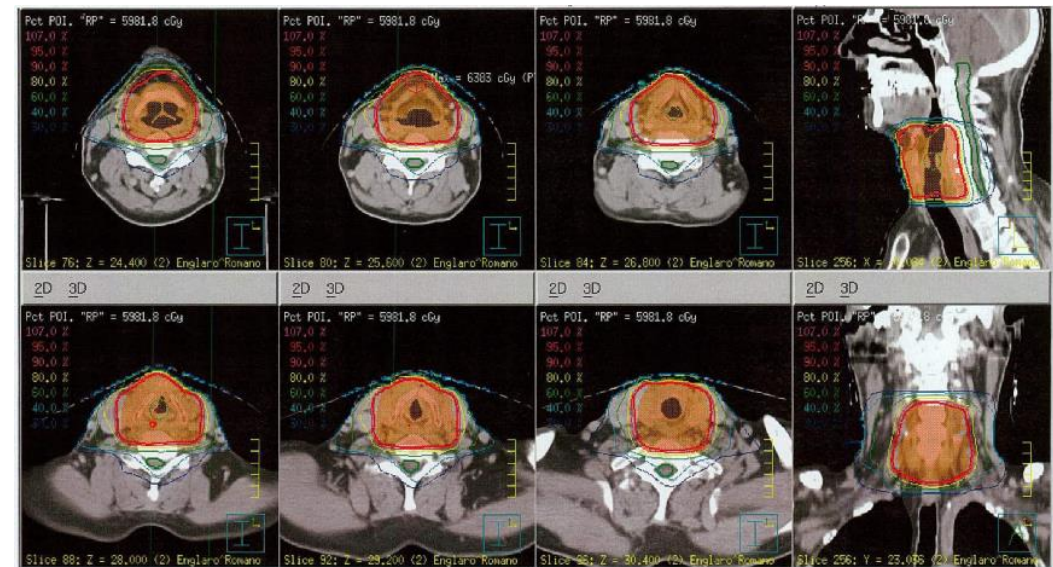
Definitive RT



Lippenkarzinom
zum Organerhalt definitive
alleinige interstitielle
Brachytherapie möglich

Glottisches Larynxkarzinom cT1/2

Bei cT1/2 Tumoren zum Organerhalt definitive perkutane RT möglich, Bestrahlung ohne Lymphabfluss, da in Stimmrinne keine Blut/Lymphgefäße → LK-Metastasen nicht zu erwarten



Definitive Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren Organerhalt

Patientenselektion mittels Chemotherapie

Patienten mit
lokal
fortgeschrittenen
aber prinzipiell
operablen
Tumoren

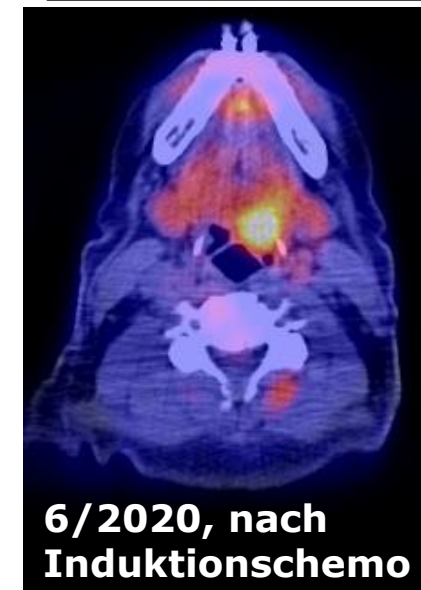
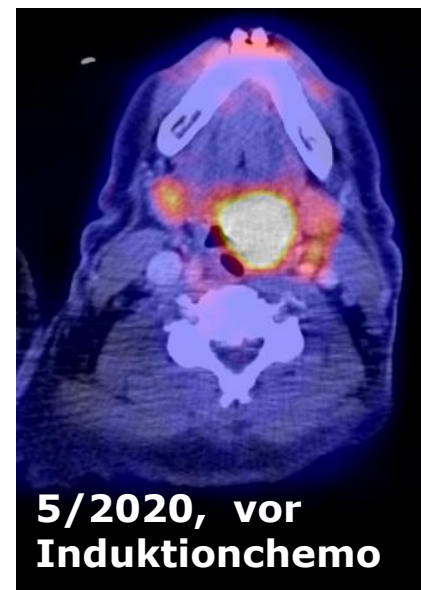
1 Zyklus
Induktionschemo
mit Cisplatin und
Docetaxel

Responder

Def. Radiochemotherapie mit
Ziel Organ-und Funktionserhalt

non-responder

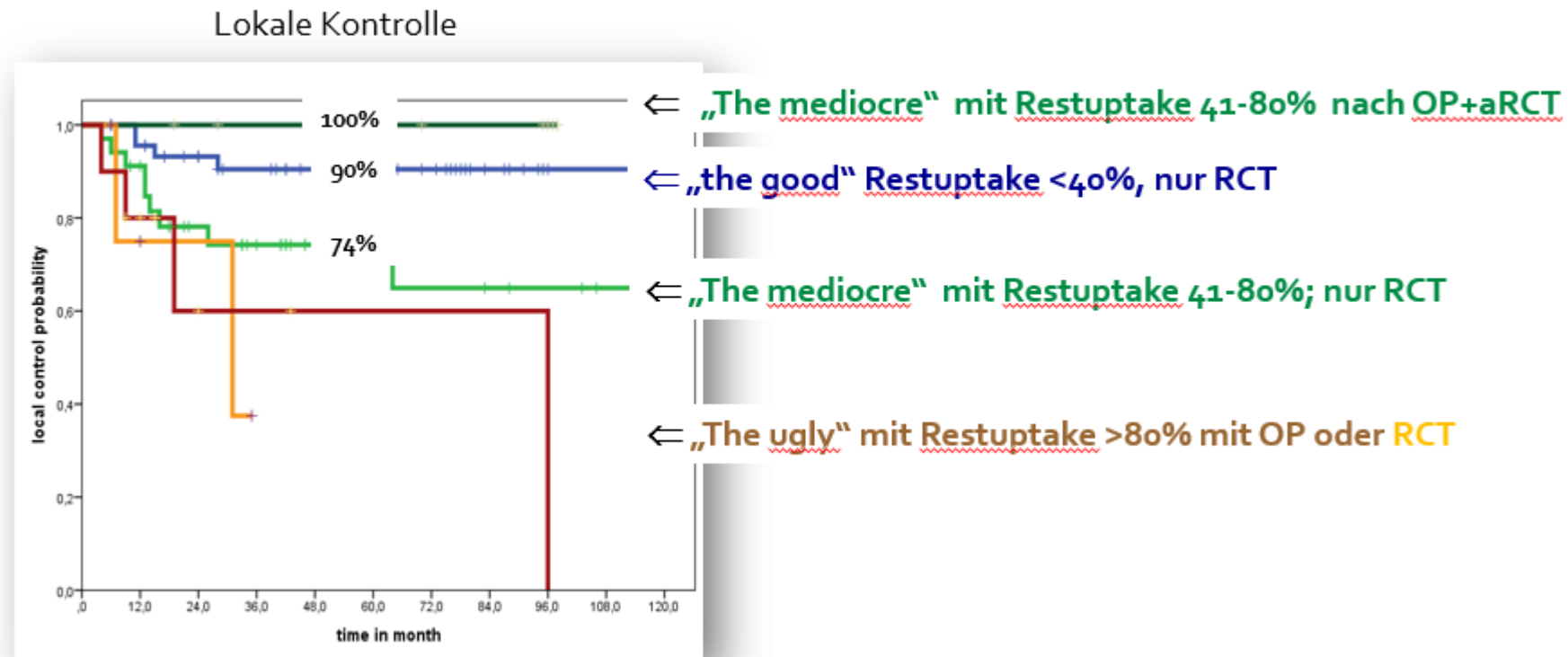
OP



Definitive Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren

Organerhalt

102 Patienten: residualer FDG-uptake von 0-40%, 41-80% und >80%

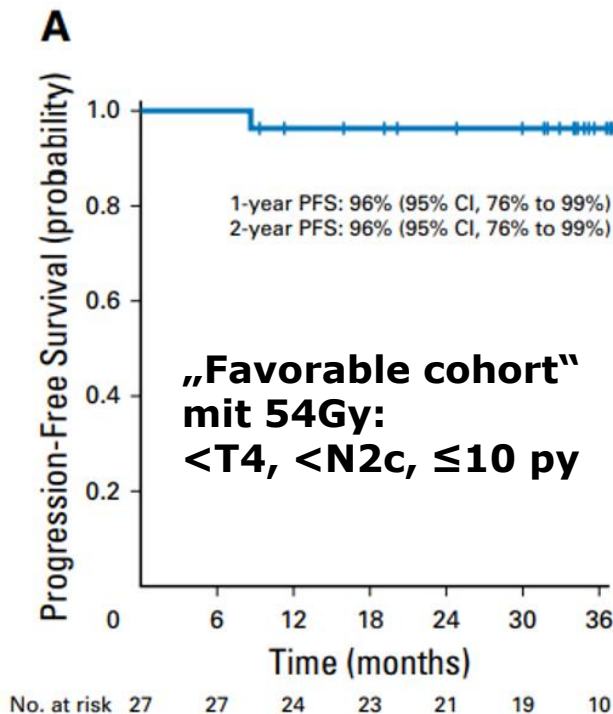
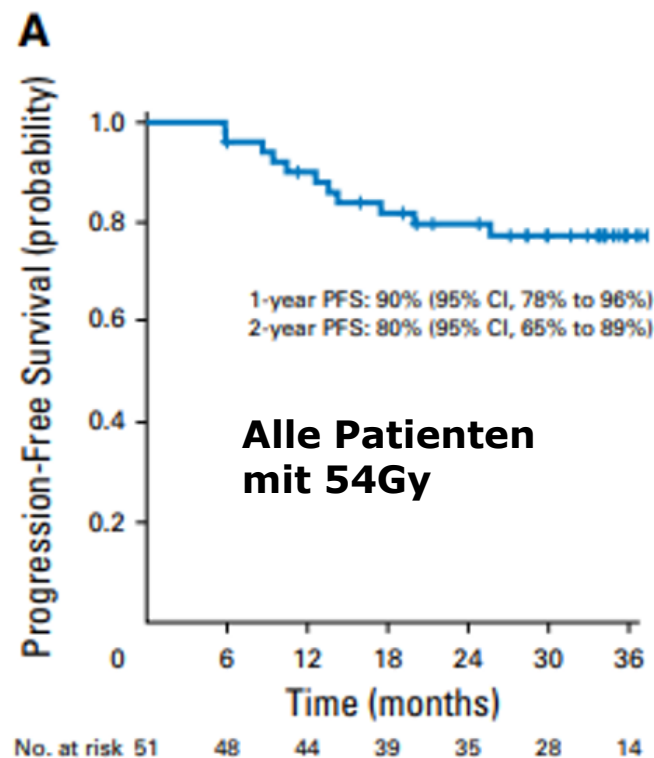


Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV+, Relevante Studien

Prospektiv, Phase II, HPV-pos OPSCC Stadium III/IV (TNM 7th edition)

**3 Zyklen Induktions
chemo mit Cis/Pac/Cet
(n=80Pat)**

- **Complete Clinical response (71%): RT mit 54 Gy** plus weekly Cetuximab
- **Incomplete Clinical response: RT mit 69.3 Gy** plus weekly Cetuximab



54 vs. 69Gy

Nach 12 Monaten Schwierigkeiten feste Speisen zu schlucken 40 vs 89%,

Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

Phase II, Einschluss HPV+ Stadium III-IV

Studie	Induktion	Therapie nach Induktion	Ergebnis
Quarterback N=20	3x TPF	Bei CR oder PR Randomisation: - RT bis 56Gy plus Carbo weekly - RT bis 70Gy plus Carbo weekly	3y PFS: 83.3% 87.5%
Optima N=62	3x Carbo/ nab- pac	RT je nach Risikogruppe und response zwischen 45 bis 75Gy plus Pacli weekly	2yPFS Low/high-risk: 95%/94%
CCRO-022 N=44	2x Carbo/Pac	PR oder CR: RT bis 54Gy plus Pac weekly Non-responder: RT 60Gy plus Pac weekly	2J PFS 92%

Möglicherweise de-eskalierte Therapie nach Ansprechen auf Induktionschemo möglich

Unklar:

Optimale Induktionschemo (welche Medis?, wie viele Zyklen?)?

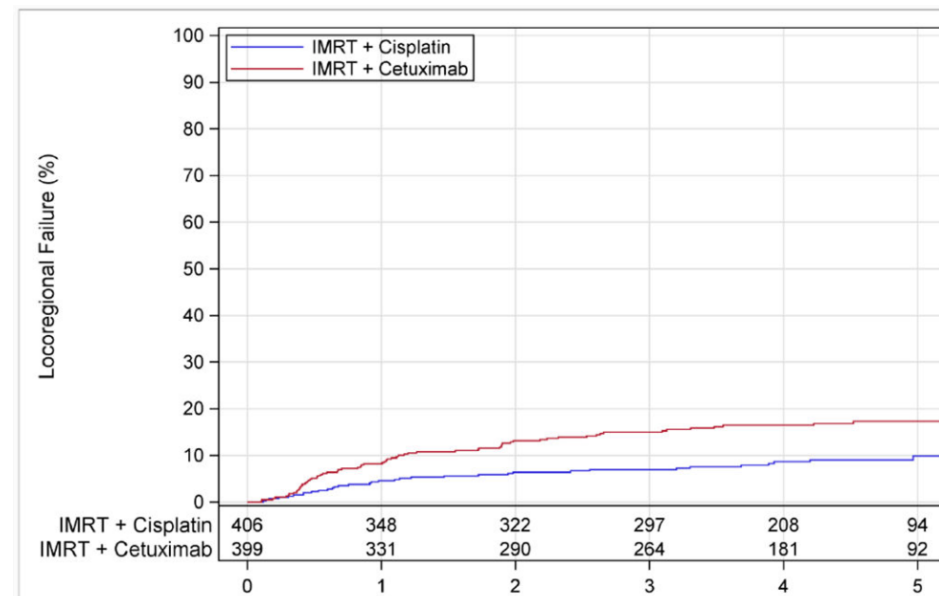
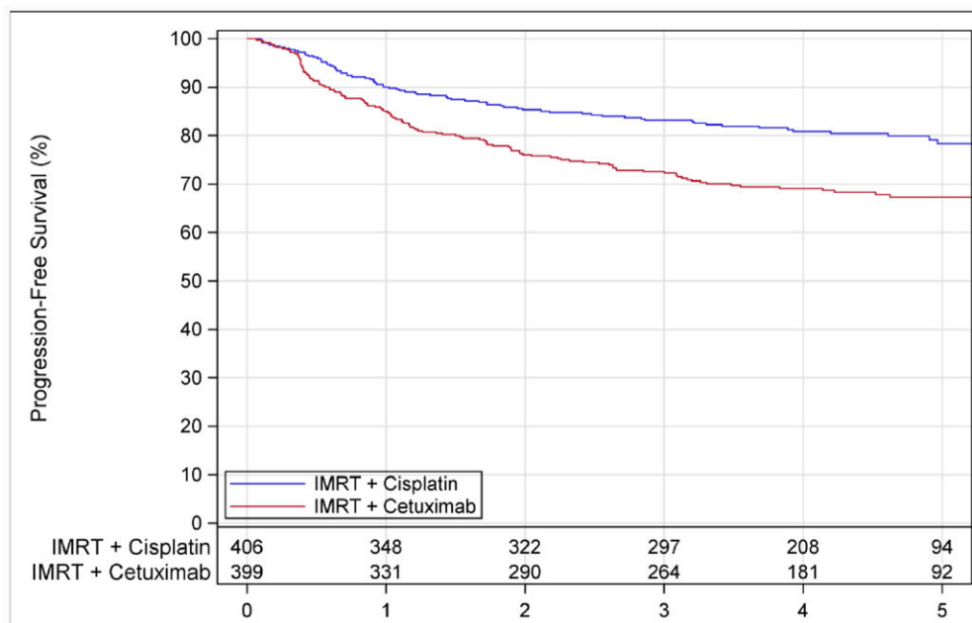
Optimale reduzierte Dosis? Für welche Risikogruppen? (nur Response als Kriterien oder TNM, py, biologische Faktoren???)

Evtl. kleinere Zielvolumina möglich?

Stellenwert neuer Substanzen, Immuntherapie etc??

Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV+, Relevante Studien

Cetuximab anstatt Cisplatin in 3 großen Studien untersucht bei definitiver Radiochemotherapie (RT Dosis: 70Gy) bei HPV+ Karzinomen
Ziel: weniger Toxizität, gleiche Wirkung
RTOG 1016:



→ Keine Änderung der Standardtherapie, **Cisplatin als simultane Chemotherapie ist und bleibt Standard**

Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

Prospektiv, randomisiert, Phase II, Oro-/Hypopharynxkarzinome, definitive RCT
HPV unabhängig, Reduktion Bestrahlungsvolumen

Dysphagie-optimierte IMRT (Dosis oberer u mittlerer Konstriktor Dmean< 50Gy) **vs Standard IMRT**

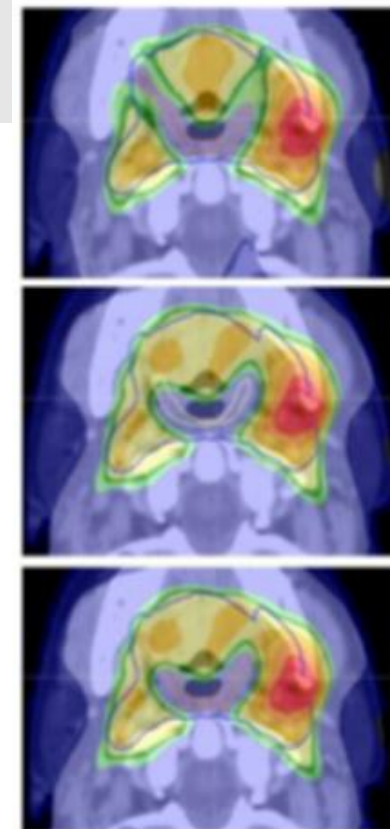
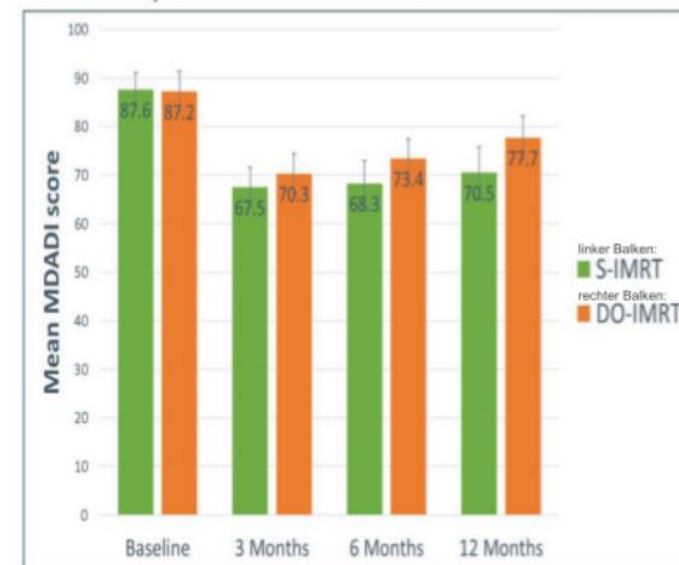
Primärer Endpunkt: Verbesserung im MD Anderson Dysphagia Inventory

Patienten	
Anzahl	112
S-IMRT-Arm	56
Do-IMRT-Arm	56
Ø Jahre	57
Männlich	80 %

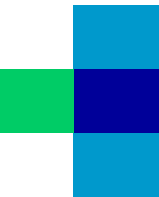
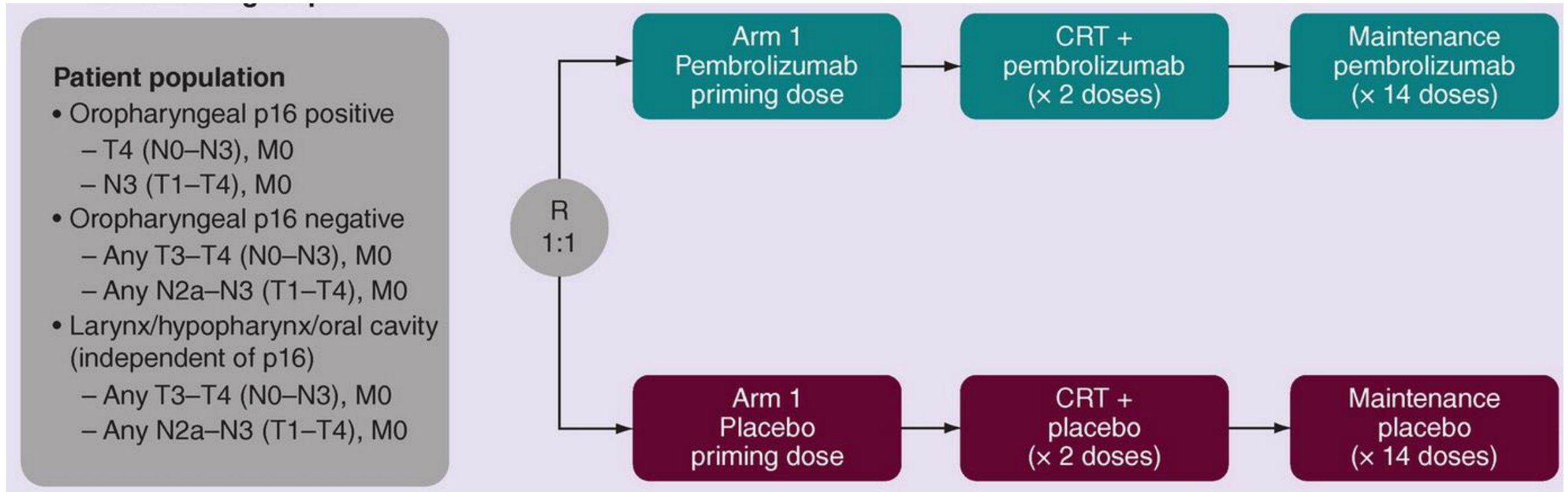
Tumoren	
Oropharynxkarzinom	97 %
p16 positive	89 %
AJCC Stadium 3&4	90 %
Begleitende CT (bCT)	86 %
Induktion und bCT	4 %
Keine CT	10 %

	S-IMRT	Do-IMRT
Mittlere Dosis unterer PCM	49,8 Gy* (47,1–52,4)	28,4 Gy* (21,3–37,4)
Mittlere Dosis oberer/mittlerer PCM	57,2 Gy* (56,3–58,3)	49,7 Gy* (49,4–49,9)
Anzahl Lokalrezidive (medianes Follow-up 25,8 Monate)	1	2

MDADI Composite scores over time



Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien



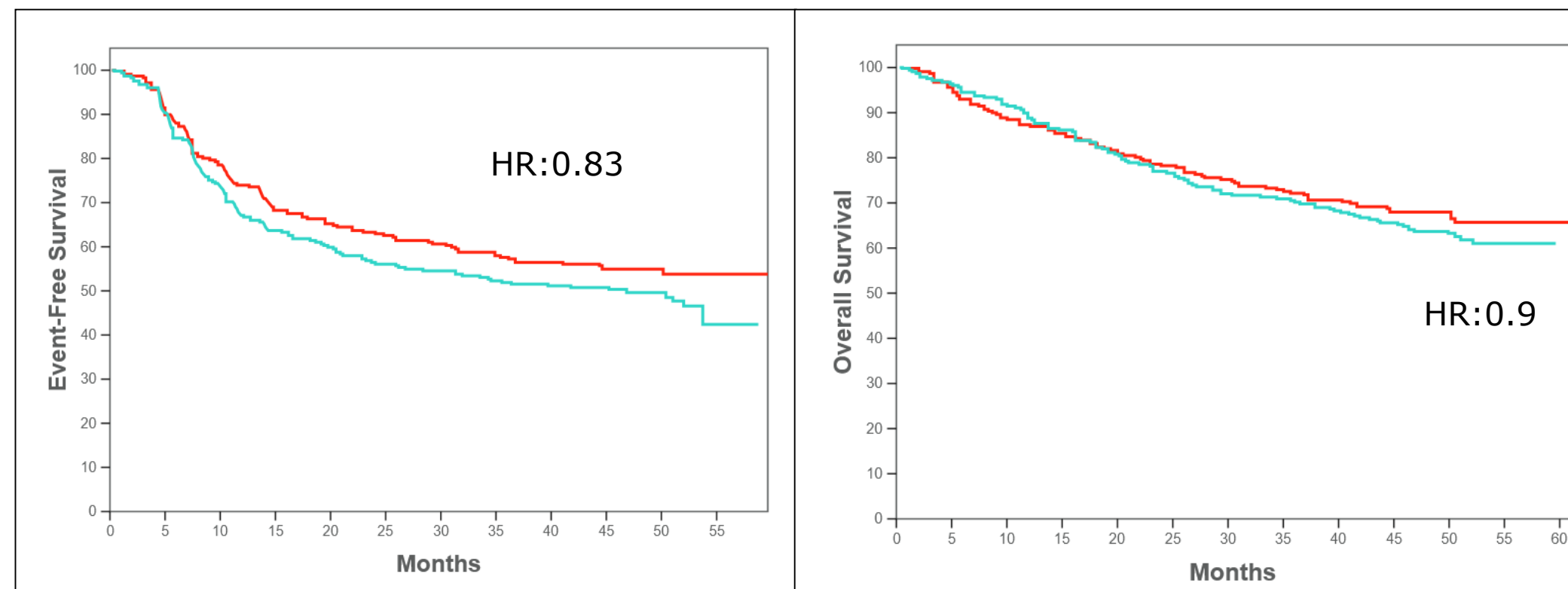
Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

Pat mit HNSCCC zur definitiven RCT, prospektiv randomisiert,
Phase 3 , RCT +/-Pembrolizumab

Curves

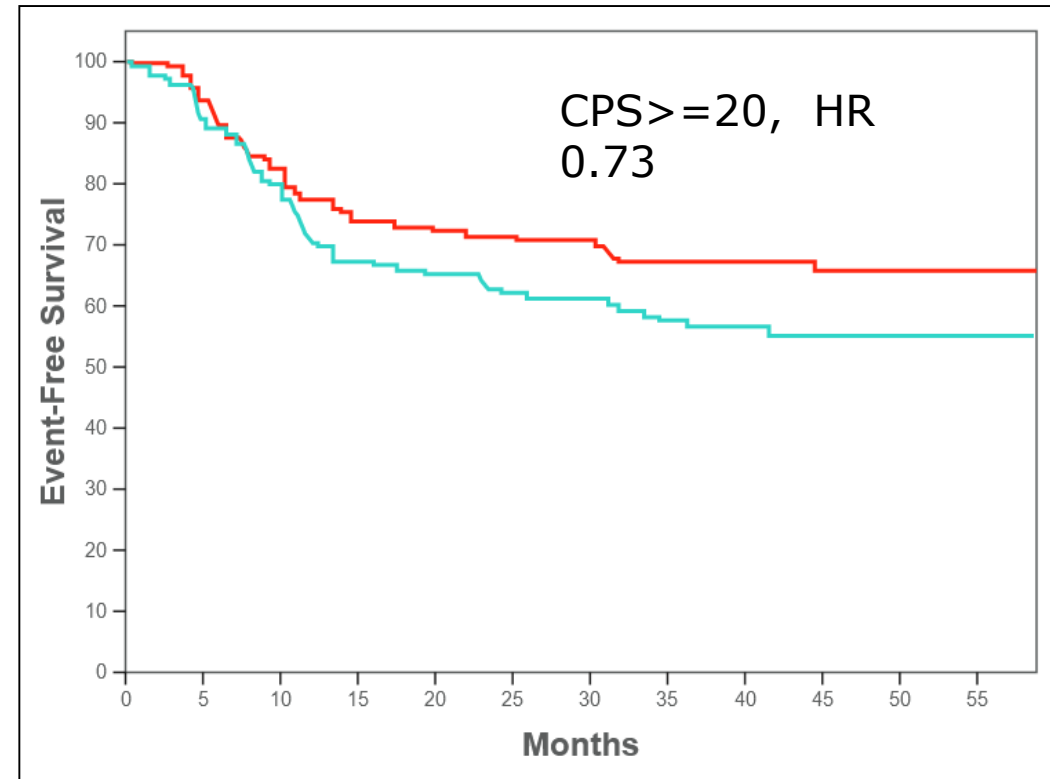
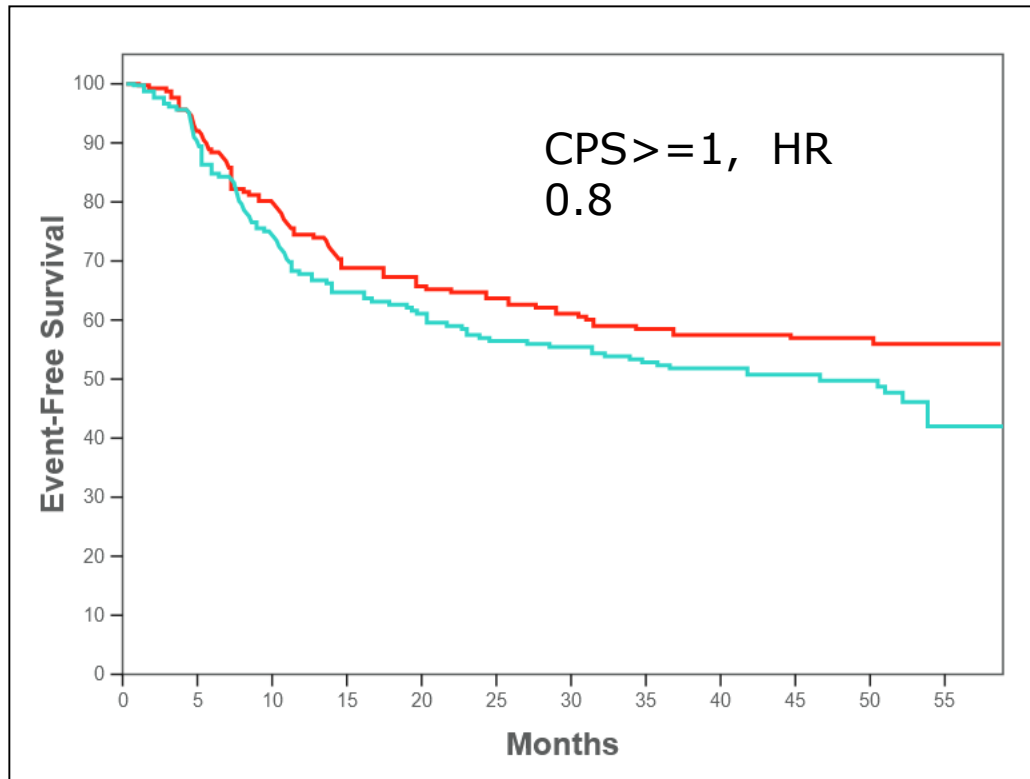
■ Pembrolizumab + Chemoradiation therapy

■ Placebo + Chemoradiation therapy



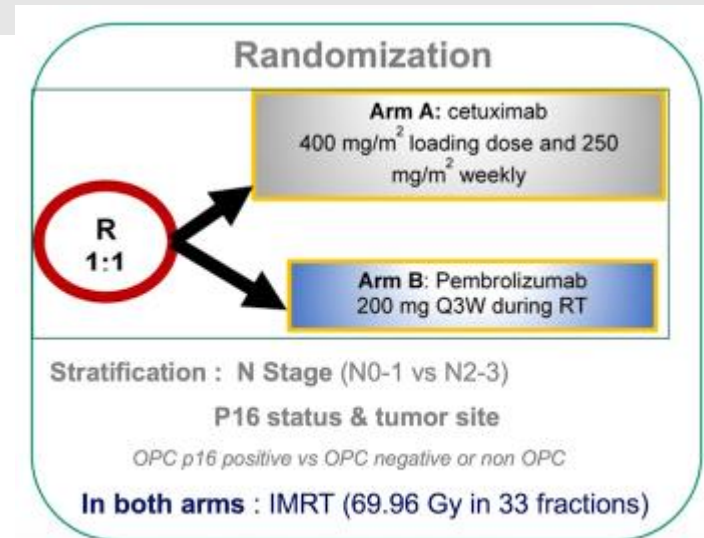
→ Pembro + CRT was associated with a favorable trend toward improved EFS vs placebo + CRT in patients with LA-HNSCC, but the difference did not reach statistical significance. No new safety signals were seen.

Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-unabhängig, Relevante Studien

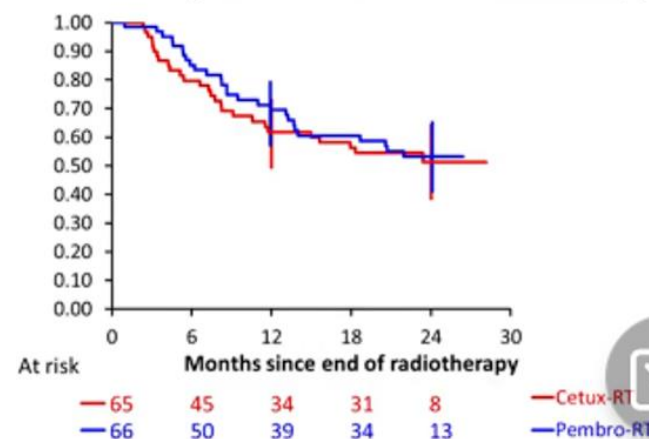


Kombination von Checkpointinhibitoren und RT

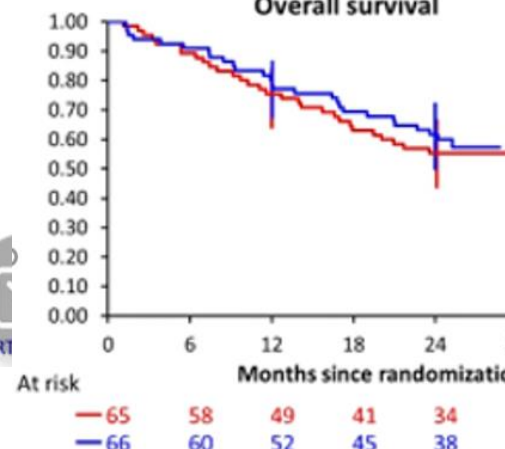
Erstlinienbehandlung HNSCC, unfit für Cisplatin, GORTEC2015-01 PembroRad



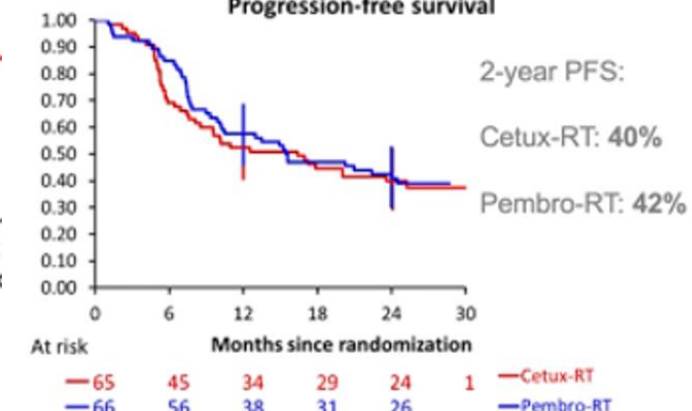
Loco-regional control from end of radiotherapy



Overall survival



Progression-free survival



■ Cetuximab arm ■ Pembrolizumab arm



"Compared with the SOC cetuximab-RT, pembrolizumab concomitant with RT did not improve the tumor control and survival but appeared less toxic in unfit patients with LA-SCCHN"

Definitive Radio(chemo)therapie KHT HPV-negativ, Relevante Studien

Clinical Trial > Eur J Cancer. 2023 Apr;183:24-37. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.015.

Epub 2023 Jan 9.

Extended follow-up of a phase 2 trial of **xevinapant** plus chemoradiotherapy in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised clinical trial

Yungan Tao ¹, Xu-Shan Sun ², Yoann Pointreau ³, Christophe Le Tourneau ⁴, Christian Sire ⁵,

N=96 Pat mit HNSCC, irresektabel

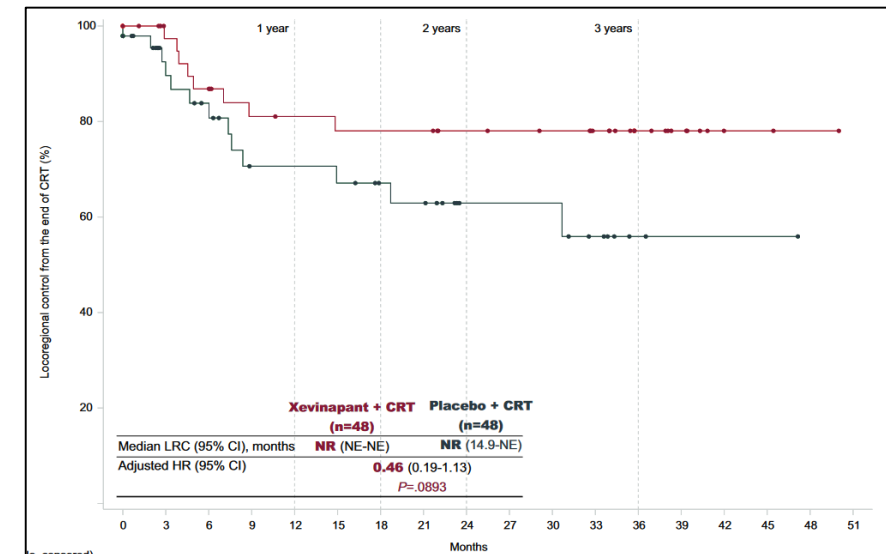
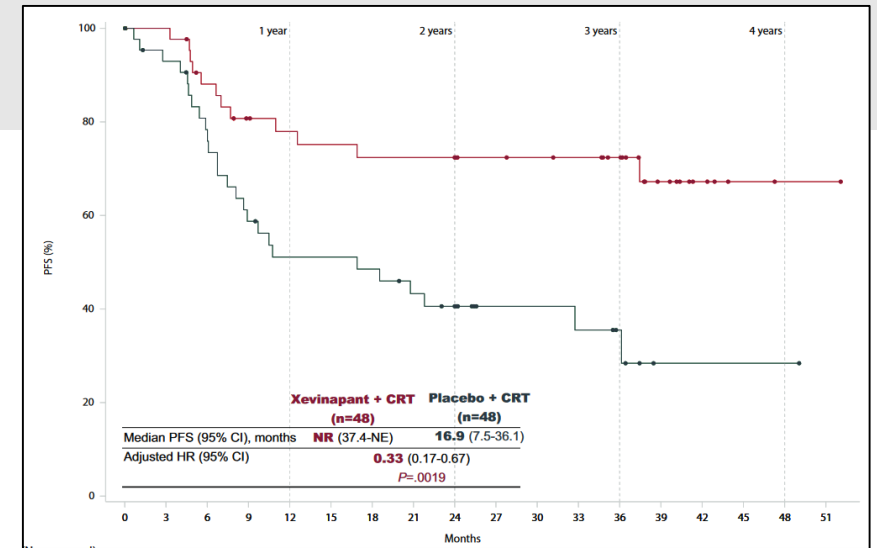
Kontrollarm:

Def.RCT (70 Gy/35 F, 2 Gy/
F, 5 days/week for 7 weeks) plus Cisplatin 100mg/m² KOF d1,
22, 43

Experimenteller Arm:

Wie Kontrollarm

plus:**Xevinapant 200 mg/day (d 1-14, q d22 für 3 Zyklen)**



Universitätsklinikum
Erlangen

Definitive Radio(chemo)therapie KHT

Kombinierte cisplatin-basierte Radiochemotherapie (Enddosis 70-72Gy) bleibt Standard!!!!

FRAGEN????



Kopf-Hals-Tumore - Lokoregionäres Rezidiv

Original Article

Dose-escalated re-irradiation improves outcome in locally recurrent head and neck cancer – Results of a large multicenter analysis



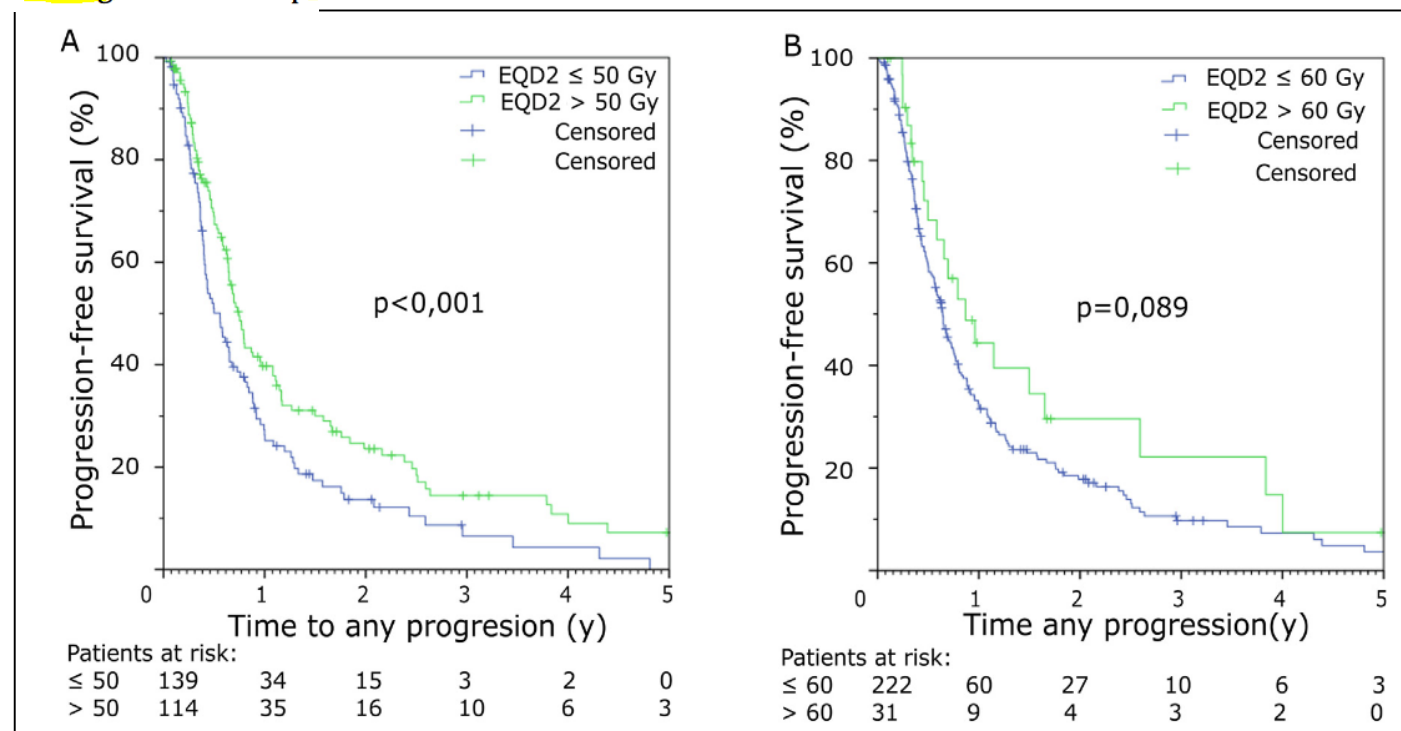
Johannes Roesch^{a,b,c,*}, Michael Oertel^d, Simone Wegen^e, Maike Trommer^{e,f}, Julia Schleifenbaum^e, Dominik Hering^d, Matthias Mäurer^g, Stefan Knippen^g, Sophie Dobiasch^h, Maria Waltenberger^h, Jens von der Grünⁱ, Daniel Medenwald^j, Christoph Süß^k, Michael Hoeck^l, Lukas Käsmann^m, Daniel F. Fleischmann^{m,n,o}, Alexander Rühle^p, Nils H. Nicolay^p, Alexander Fabian^q, Anastassia Löser^r, Sebastian Heß^s, Bálint Tamaskovics^t, Maria Vinsensia^u, Markus Hecht^v, on behalf of **Young DEGRO Group**

253 Pat mit rezidierten HNO oder Zweit-CA im HNO-Bereich an 16 Universitätskliniken

Dosen > 50 Gy (EQD2) führten zu einem verlängerten OS und PFS

OS: 17.8 months (vs 11.7 months, $p < 0.01$)

PFS of 9.6 months (vs 6.8 months, $p < 0.01$)



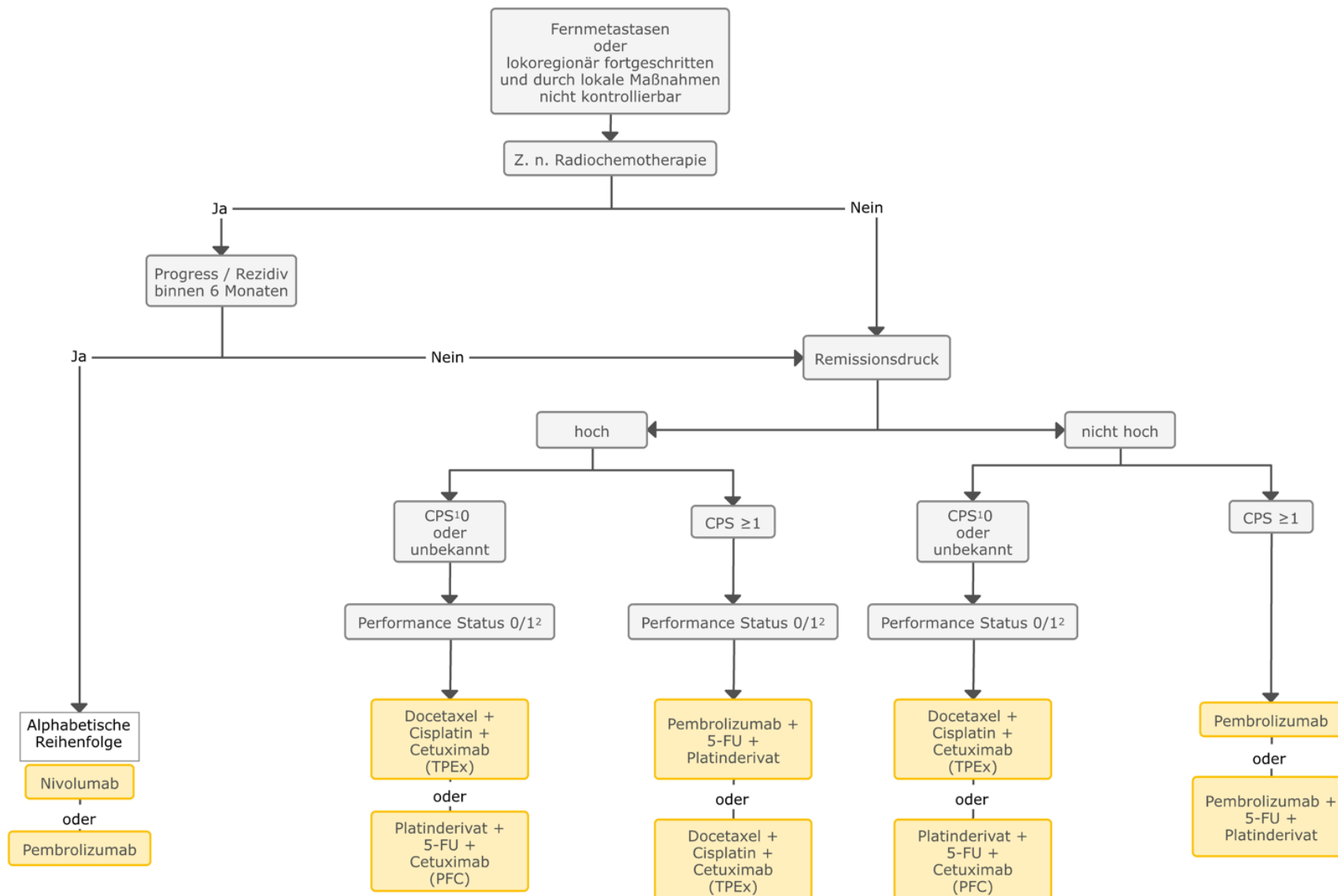
Kopf-Hals-Tumore - Lokoregionäres Rezidiv

Re-RT-Daten

- ▶ Reirradiation dosing:
 - ◇ Conventional fractionation
 - Postoperative: 56–60 Gy at 1.8–2 Gy/fraction
 - Definitive: 66–70 Gy at 1.8–2 Gy/fraction
 - ◇ Accelerated fractionated: 60–70 Gy at 1.2–1.5 Gy/fraction twice daily
 - ◇ Current SBRT schedules being used or investigated are in the range of 35–44 Gy using 5 fractions.
 - ◇ Clinical trials should be strongly considered for patients receiving reirradiation.



Palliative Systemtherapie



TP-Extreme: Guiguy et al, 2019: ASCO:

6x Cet, 5-Fu, Platin alle 3 Wochen

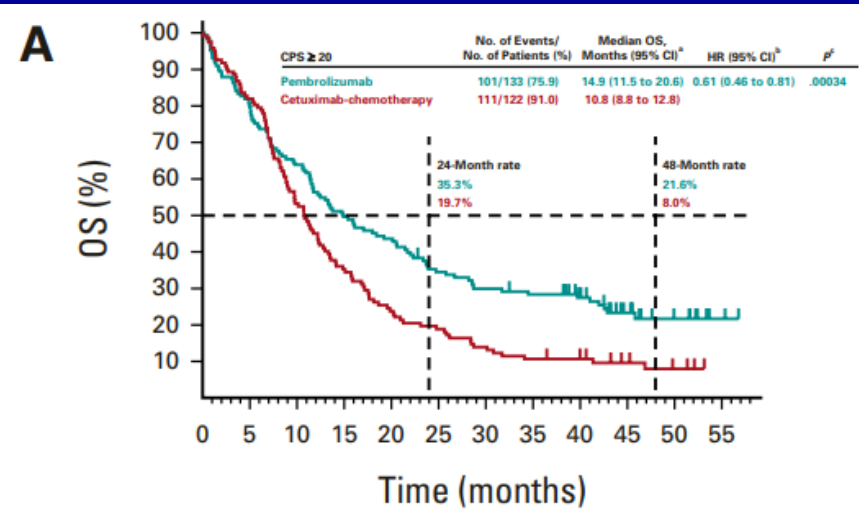
vs

4x Cet, Doce, Platin, jeweils gefolgt von Cet-Erhaltung:

Wirksamkeit gleich, Toxizität TP-Ex geringer

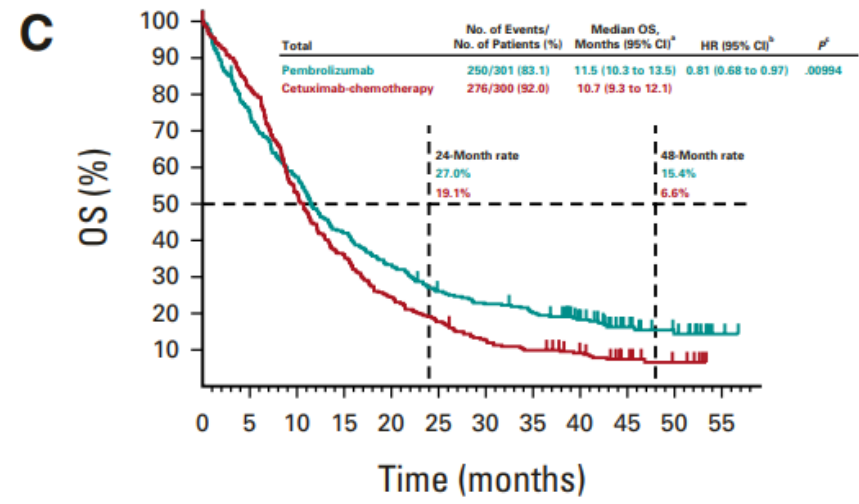
Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study

Kevin J. Harrington, PhD¹; Barbara Burtress, MD²; Richard Greil, MD^{3,4}; Denis Soulières, MD⁵; Makoto Tahara, MD⁶; Gilberto de Castro Jr, MD⁷; Amanda Psyrri, MD⁸; Irene Bana, MD⁹; Neus Basté, MD¹⁰; Prakash Neupane, MD¹⁰; Åse Bratland, PhD¹¹; Thorsten Fuereider, MD¹²; Brett G.M. Hughes, MBBS¹³; Ricard Mesia, PhD¹⁴; Nuttapong Ngamphaiboon, MD¹⁵; Tamara Rordorf, MD¹⁶; An Zamaniah Wan Ishak, MD¹⁷; Jianxin Lin, MS¹⁸; Burak Gumuscu, MD¹⁸; Ramona F. Swaby, MD¹⁸; and Danny Rischin, MD^{19,20}



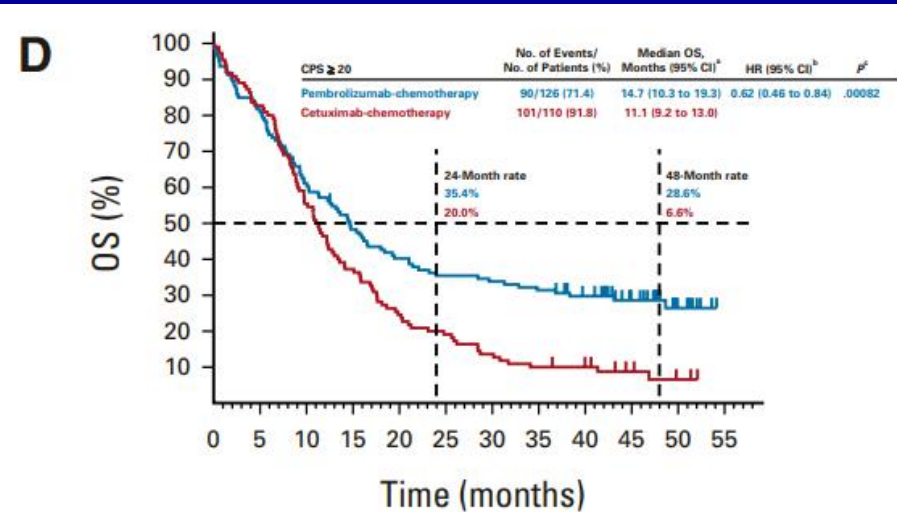
No. at risk:

Pembrolizumab	133	107	85	66	58	45	39	36	30	17	9	2
Cetuximab-chemotherapy	122	100	65	43	29	23	17	13	11	7	4	0



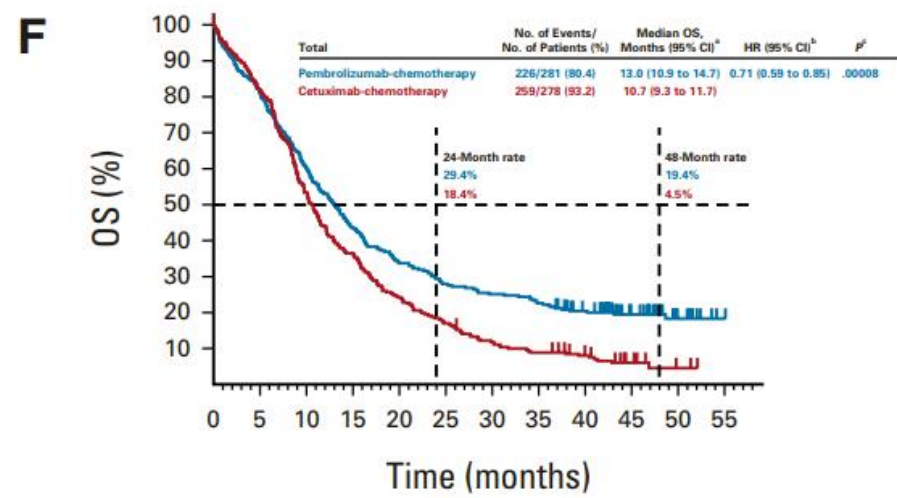
No. at risk:

Pembrolizumab	301	226	172	126	100	76	66	58	43	24	13	2
Cetuximab-chemotherapy	300	245	159	108	73	53	37	29	22	13	7	0



No. at risk:

Pembrolizumab-chemotherapy	126	102	77	60	50	44	42	39	33	22	7	0
Cetuximab-chemotherapy	110	91	61	41	27	21	15	11	9	5	2	0



No. at risk:

Pembrolizumab-chemotherapy	281	227	169	122	94	78	70	63	49	30	9	1
Cetuximab-chemotherapy	278	227	148	101	67	47	32	24	17	8	2	0

Was ist immer wichtig bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren?

- Indikationsstellung: Berücksichtigung individueller Faktoren (biologisches Alter (der junge Patient?, der alte Patient?), Komorbiditäten)
- Während der Therapie: Supportive Therapie (Engmaschige klinische Kontrolle, Analgetika, PEG, etc)
- Nach Therapie: Engmaschige Nachsorge, inkl Supportivtherapie, bei Z.n. definitiver RCT FDG-PET-CT bei V.a. Resttumor 10-12 Wochen nach RCT (PET-Neck-Studie, Mehanna et al)



Zusammenfassung

- Nasopharynxkarzinom i.d.R funktionell inoperabel → definitive RCT (bei lokal fortgeschrittenen EBV+ Nasopharynxkarzinomen: Induktionschemo, dann definitive RCT)
- Adjuvante RT bei pN+, pT3/4, L1, V1, Pn1, Adj. RCT bei ECS oder RR <5mm
- Def. RCT bei funktioneller Inoperabilität (immer simultane Chemo) und zum Organerhalt (hier ggfs. ein Zyklus Induktionschemo und weitere Therapie je nach Ansprechen)
- HPV-ass.Karzinome haben bessere Prognose, aber aktuell Therapie nach Standard
- Cisplatin-basierte Radiochemo ist Standard (neue Medikamente bis dato in Studien nicht erfolgreich)
- Re-Bestrahlung im lokoregionären Rezidiv: Applikation von mindestens 50Gy



DANKE für Ihre Aufmerksamkeit!!!

