

Versorgungssituation bei Kopf-Hals-Tumoren

I. Tinhofer-Keilholz¹, C. Doll¹, E. Hofmann¹, A. Letsch², M. Knödler¹, K. Klinghammer¹,
S. Dommerich¹, M. Heiland¹, A. Trelinska-Finger¹

1 Charite Universitätsmedizin Berlin 2 Onkologisches Zentrum UKSH, Kampus Kiel

Support durch ADT Team

Next generation clinical evidence –
klinische Evidenz aus versorgungsnahen Daten der Krebsregister

10. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2024

(1) Überlebensvorteil durch Platin-basierte Radiochemotherapie bei älteren KHT-Patienten

(2) Adjuvante Strahlentherapie bei pT1/pT2 pN1 Mundhöhlen- und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen

(3) Überleben nach primärer Radio(chemo)therapie vs. primärem operativen Ansatz

(4) Eventraten in Abhängigkeit der kurativen Therapiemodalität

(5) Wirkung der Immuntherapie in Abhängigkeit der Primärtherapie

(6) Trends in Inzidenz und Risikofaktoren für eine Kopf-Hals-Tumorerkrankung bei jungen Frauen

(7) Auswirkung der COVID-Pandemie auf Krankheitsstadium bei Erstdiagnose

[Publikation der Ergebnisse: adt-netzwerk.de](https://adt-netzwerk.de) und in Fachjournalen (nach Abstimmung und Einverständnis von datenliefernden Institutionen)

Aktuelle Auswertung – Platin-basierte RCT bei älteren Patienten

Hintergrund:

- Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens bei simultaner Radiochemotherapie (RCT) im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (RT) (*MACH-NC Meta-Analyse, Pignon et al, Radiother Oncol 2009*)
- Platinbasierte RCT assoziiert mit relevanter später Toxizität und reduzierter Lebensqualität
- Kein Überlebensvorteil durch Hinzunahme von Platin bei Patienten >70 Jahre
- **ABER:** Unterrepräsentation von älteren Patienten in klinischen Studien
(>70 Jahre mit Platin-RCT: nur **7%** (N=356) aller Patienten in MACH-NC Meta-Analyse)



- Welches Ergebnis hat die Hinzunahme von Platin zur RT in Bezug auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle?
- Gibt es altersspezifische Unterschiede im Gesamtüberleben und dem Auftreten von lokoregionären Rezidiven nach definitiver RCT?

Aktuelle Auswertung – Platin-basierte RCT bei älteren Patienten



N=87.602
PECA Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx oder Larynx

- Erstdiagnose 2023: N=132
- Unplausible Angaben: N=2.226
- Keine Angaben zu Stadium: N=8.770
- Stadium I, II, IVC: N=29.092

N=47.382
Lokal fortgeschrittenes Stadium (III, IV, IVA, IVB)

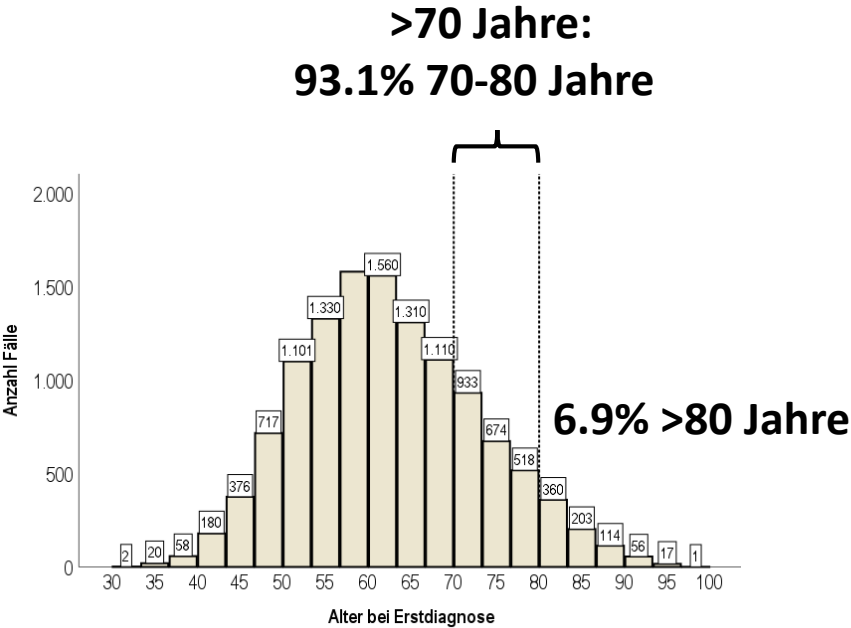
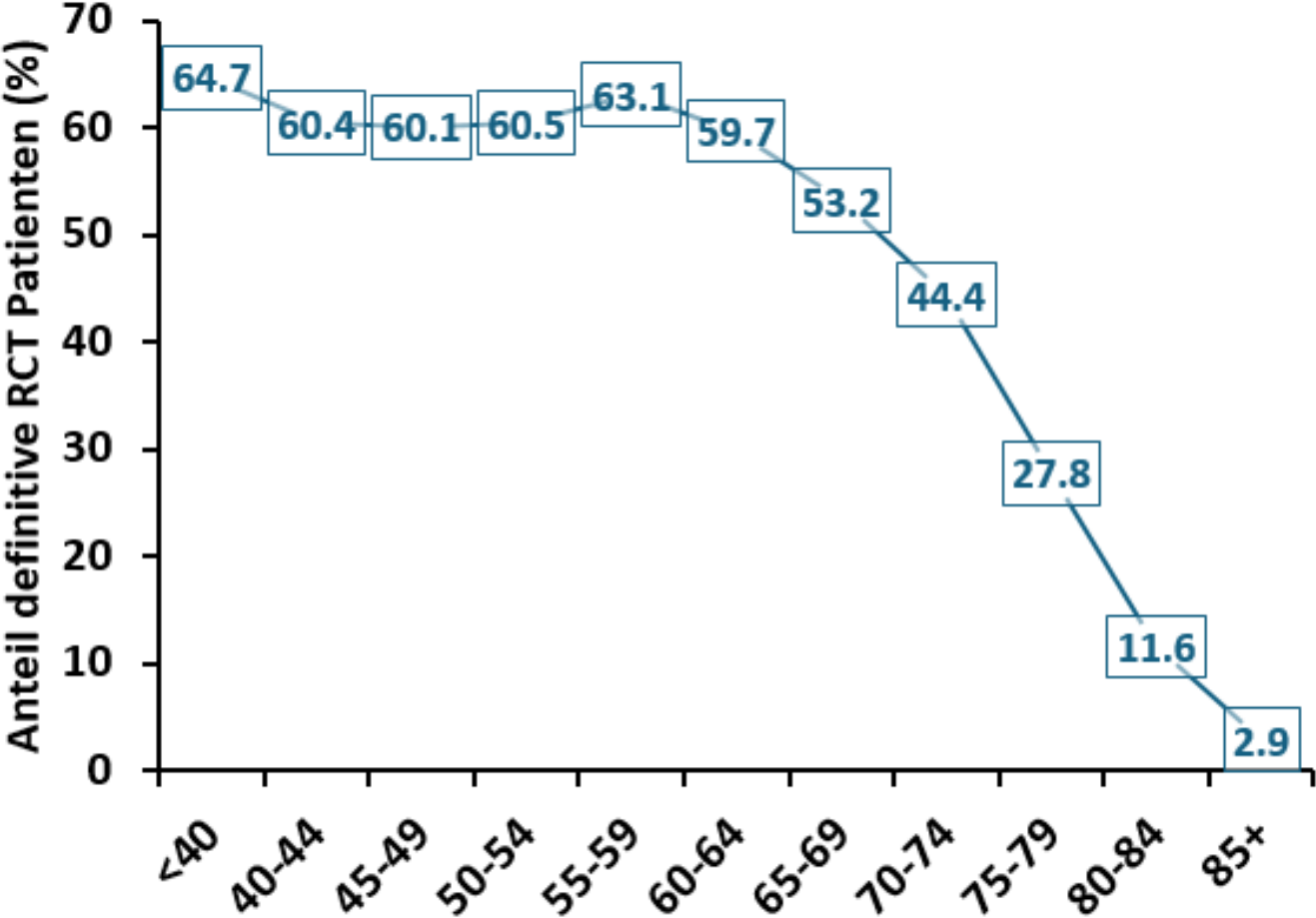
- keine RT: N=8.003
- CTx nicht Platin: N=2.177
- Palliative Tx: N=5.668
- Tx Angaben fehlen / unklar: N=1.632
- OP mit adjuvanter R(C)T: N= 17.675 → separate Analyse

N=12.227
definitive RT oder definitive Platin-RCT
≤ 70 Jahre: N=9.668 (79.1%)
>70; N= 2.559 (20.9%)

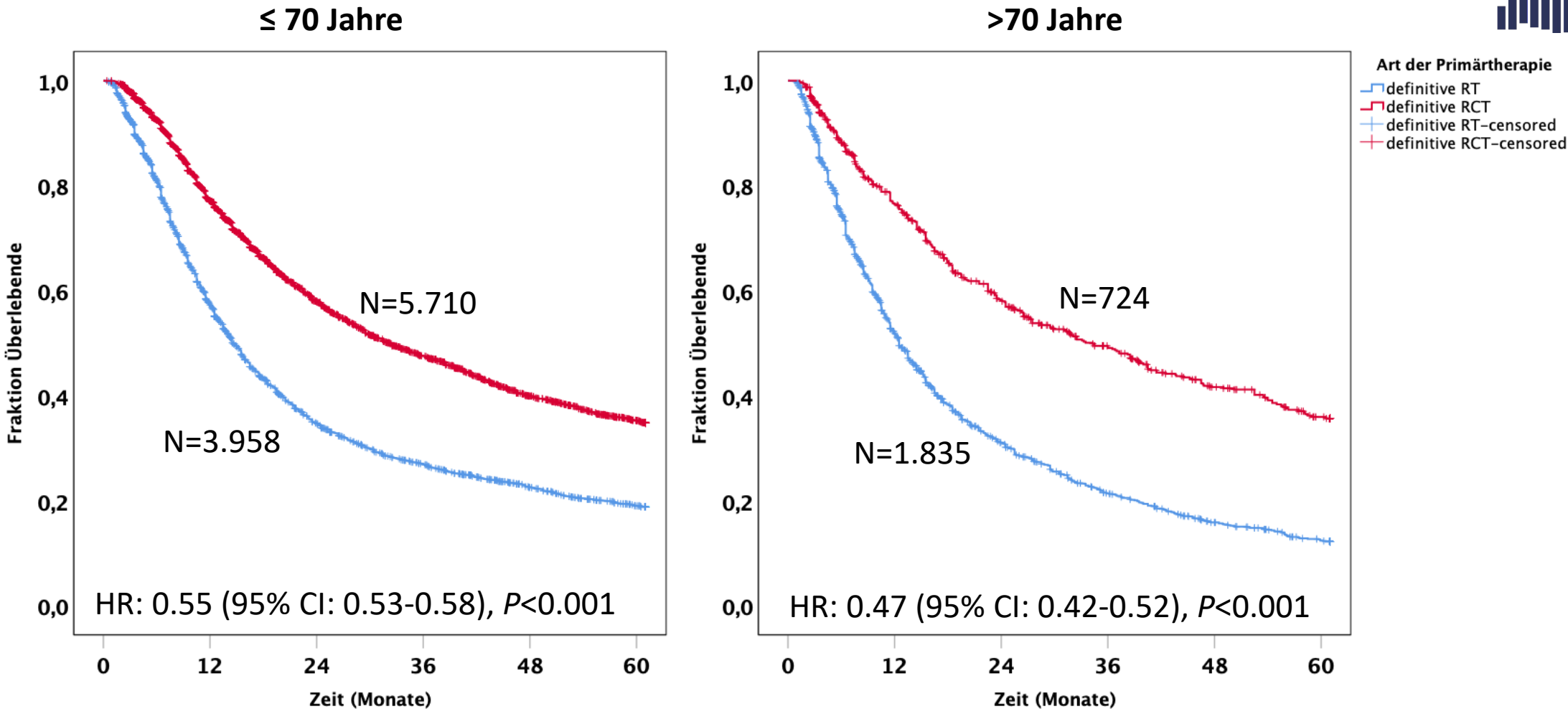
Patientencharakteristika: ≤ 70 versus >70 Jahre

	Alle Fälle	≤ 70 Jahre		> 70 Jahre		P Wert
	N	N	%	N	%	
	12227	9668	100.0	2559	100.0	
Alter (Jahre)						<0.001
Median (Min, Max)	60.3 (17; 103)	58.8 (24;70)		76.6 (71;103)		
Geschlecht						<0.001
männlich	10107	8203	84.8	1904	74.4	
weiblich	2120	1465	15.2	655	25.6	
Stadium						<0.001
III	1949	1333	13.8	616	24.1	
IV	149	122	1.3	27	1.2	
IVA	8433	6789	70.2	1644	69.0	
IVB	1696	1424	14.7	272	13.9	
Sublokalisation						<0.001
Mundhöhle	2614	2024	20.9	590	23.1	
Oropharynx	5262	4273	44.2	989	38.6	
Hypopharynx	2611	2094	21.7	517	20.2	
Larynx	1740	1277	13.2	463	18.1	
Primärtherapie						<0.001
definitive RT	5793	3958	40.9	1835	71.7	
definitive RCT	6434	5710	59.1	724	28.3	

Anteil Patienten mit definitiver Platin-RCT
nach Altersgruppen in 5-Jahresklassen

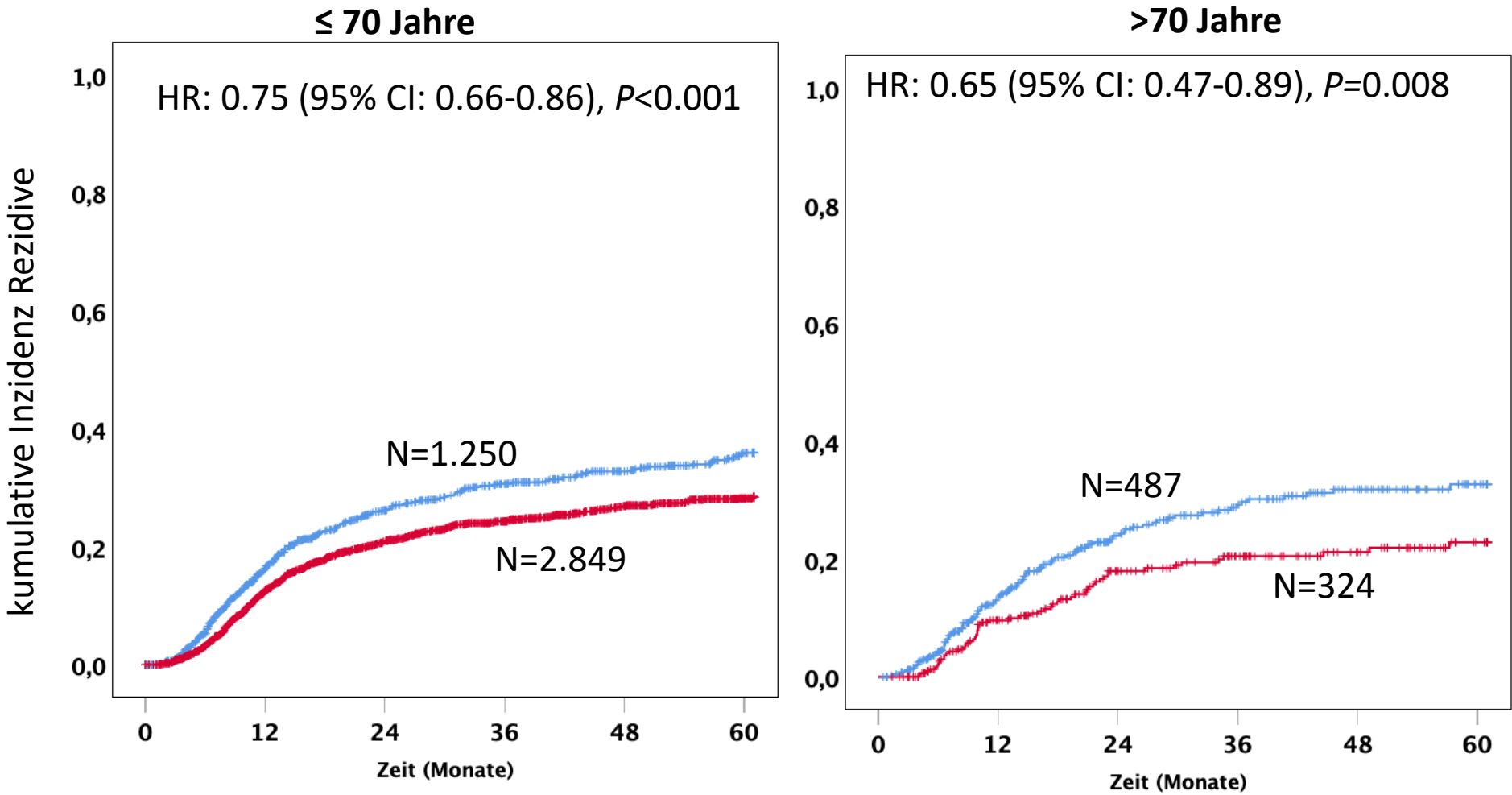


Gesamtüberleben* nach definitiver RT versus RCT (mit Platin)



*zensiert nach 5 Jahren Follow-up

Auftreten lokoregionärer Rezidive* nach definitiver RT versus definitiver RCT (mit Platin)

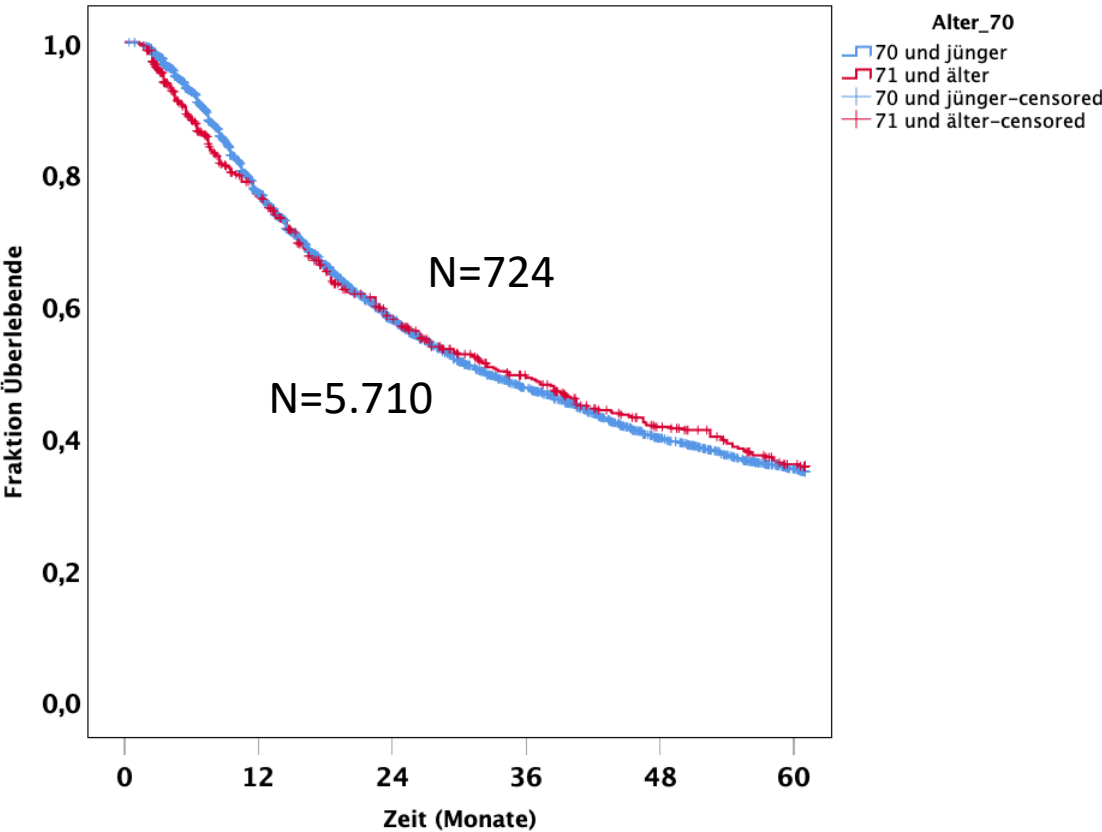


*zensiert nach 5 Jahren Follow-up



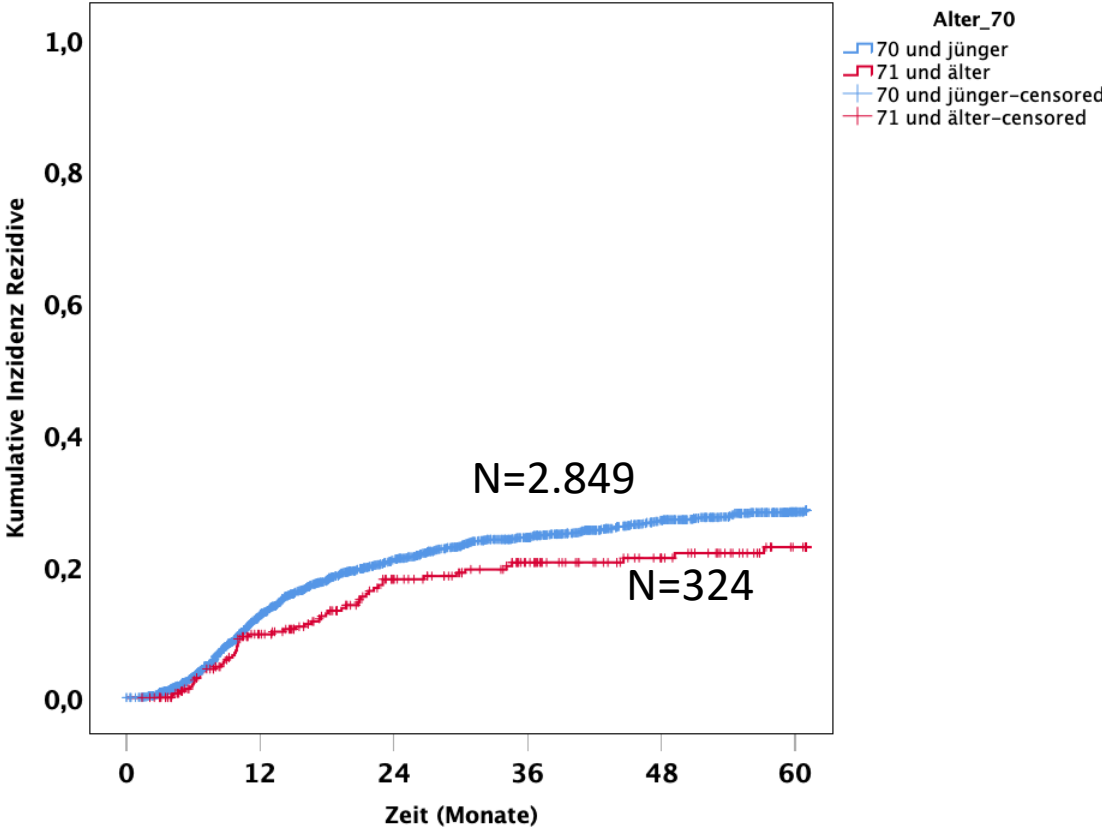
Direkter Vergleich von **jüngeren** und **älteren** Patienten

Gesamtüberleben nach RCT



HR: 1.0 (95% CI: 0.90-1.11), $P=0.991$

Lokoregionäre Rezidive nach RCT



HR: 0.77 (95% CI: 0.59-1.02), $P=0.063$

Multivariate Cox Regressionsanalyse

	Gesamtüberleben				Lokoregionäres Rezidivrisiko			
Parameter	Exp(B)	95% CI		P Wert	Exp(B)	95% CI		P Wert
Alter				0.484				0.099
<=70	1.00				1.00			
>70	1.04	0.93	1.16		0.79	0.60	1.05	
Stadium				<0.001				0.014
III	1.00				1.00			
IV	1.13	0.79	1.62	0.5	0.82	0.33	2.03	0.661
IVA	1.33	1.19	1.49	<0.001	1.34	1.06	1.70	0.015
IVB	1.89	1.66	2.16	<0.001	1.62	1.18	2.21	0.003
Geschlecht				<0.001				0.971
männlich (Ref)	1.00				1.00			
weiblich	0.83	0.76	0.92		1.00	0.82	1.24	
Sublokalisation				<0.001				<0.001
Mundhöhle (Ref)	1.00				1.00			
Oropharynx	0.73	0.66	0.79	<0,001	0.48	0.39	0.58	<0.001
Hypopharynx	0.92	0.84	1.02	0.12	0.66	0.53	0.83	<0.001
Larynx	0.69	0.61	0.78	<0.001	0.76	0.59	0.97	0.029
Periode Erstdiagnose				<0.001				0.715
2000-2004 (Ref)	1.00				1.00			
2005-2009	0.84	0.73	0.98	0.021	1.12	0.77	1.65	0.553
2010-2014	0.78	0.68	0.89	<0.001	1.23	0.86	1.76	0.257
2015-2019	0.76	0.66	0.86	<0.001	1.12	0.78	1.59	0.540
2022+	0.81	0.69	0.95	0.008	1.08	0.72	1.64	0.702

Alter = kein unabhängiger Einflussfaktor auf Gesamtüberleben oder lokoregionäre Tumorkontrolle nach definitiver RCT

FAZIT – KHT – Platin-basierte RCT bei älteren Patienten



Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle durch Hinzunahme von Platin zur definitiven RT in Patienten > 70 Jahre.

Überlebensvorteil durch Hinzunahme von Platin zur definitiven RT bei diesen Patienten absolut vergleichbar mit Patienten ≤ 70 Jahre.

Ähnliche Ergebnisse bei adjuvanter Platin-RCT.

Ältere Patienten mit alleiniger definitiver RT (71.7%) möglicherweise untertherapiert?

Aktuelle Auswertung – Kopf-Hals-Tumoren



(1) Überlebensvorteil durch Platin-basierte Radiochemotherapie bei älteren KHT-Patienten

(2) Adjuvante Strahlentherapie bei pT1/pT2 pN1 Mundhöhlen- und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen

- **Hintergrund:** Onkologischer Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei Patient:innen mit T1/T2- Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom und solitärer ipsilateraler Lymphknotenmetastase (ECS-) unklar
- **Leitlinien** z.T. offen formuliert

- **Mundhöhlenkarzinom**
(S3-Leitlinie; Version 3.0; 2021)

8.34.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Bei Vorliegen einer pN1 Kategorie eines pT1 oder pT2 Plattenepithelkarzinoms kann die Indikation zur adjuvanten Radio(chemo)therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

- **Oropharynxkarzinom**
(Konsultationsfassung; 11/2023)

8.24	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Beim pT1-pT2 (M0) HPV/p16 positiven und negativen Oropharynxkarzinomen mit nur einem befallenen Lymphknoten <3cm (ohne ECS) kann auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind: • G1-G2 (HPV/p16 neg.) • L0 • V0 • Pn0 • R0 >5 mm	
	Starker Konsens	

„pN1“ – Studie von Kämmerer et al. 2023:

- Einschluss:
 - **OSCC** (pT1-2) oder **OPSCC** (pT1), solitäre Lymphknotenmetastase (ECS-)
- Methode:
 - Prospektiv, multizentrische Kohortenstudie
 - Vergleich: **OP versus OP + adj. RT**
- Ergebnisse:
 - n=209 (Adj. Therapie: n=72)
 - Medianes follow-up: 3,4 Jahre
 - **Positiver Einfluss auf Rezidivfreies-Überleben**
 - **Kein Einfluss auf Gesamtüberleben**
 - Signifikant schlechtere Lebensqualität bei Patient:innen nach adj. RT



Article

Adjuvant Radiotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity or Oropharynx and Solitary Ipsilateral Lymph Node Metastasis (pN1)—A Prospective Multicentric Cohort Study

Peer W. Kämmerer ^{1,*}, Silke Tribius ^{2,†}, Lena Cohrs ³, Gabriel Engler ⁴, Tobias Ettl ⁵, Kolja Freier ⁶, Bernhard Frerich ⁷, Shahram Ghanaati ⁸, Martin Gosau ⁹, Dominik Haim ¹⁰, Stefan Hartmann ¹¹, Max Heiland ¹², Manuel Herbst ¹³, Sebastian Hoefert ¹⁴, Jürgen Hoffmann ¹⁵, Frank Hölzle ¹⁶, Hans-Peter Howaldt ¹⁷, Kilian Kreutzer ¹², Henry Leonhardt ¹⁰, Rainer Lutz ¹⁸, Maximilian Moergel ¹, Ali Modabber ¹⁶, Andreas Neff ⁴, Sebastian Pietzka ¹⁹, Andrea Rau ²⁰, Torsten E. Reichert ⁵, Ralf Smeets ⁹, Christoph Sproll ²¹, Daniel Steller ³, Jörg Wiltfang ²², Klaus-Dietrich Wolff ²³, Kai Kronfeld ²⁴ and Bilal Al-Nawas ¹

- Design:
 - Retrospektive Analyse (ADT KHT Datensatz)
- Einschlusskriterien:
 - Primäres **Mundhöhlenkarzinom** oder **Oropharynxkarzinom (p16-negativ)**
 - TNM (8^{te} Klassifikation): **pT1-2, pN1, R0 (UICC III)**; ED ab 2017
- Ausschlusskriterien:
 - Dosis der adjuvanten Radiotherapie <> 50 bis 66 Gy
 - Unvollständige/inkonsistente Daten (z.B. Abgleich Anzahl befallener LK)
- Methode
 - Vergleich von zwei Kollektiven: **OP versus OP mit adjuvanter Radiotherapie**
- Endpunkte:
 - Gesamtüberleben (OAS)
 - Kumulative Inzidenz lokoregionärer Rezidive

N=57.007
Plattenepithelkarzinom Mundhöhle und Oropharynx

- Unplausible Angaben: N=1.384
- Erstdiagnose vor 2017 o. nach 2022: N=34.428
- UICC-Stadium, pT, pN, bef. LK oder R-Status unb.: N=10.776
- UICC-Stadium $\neq$ III: N=8.246

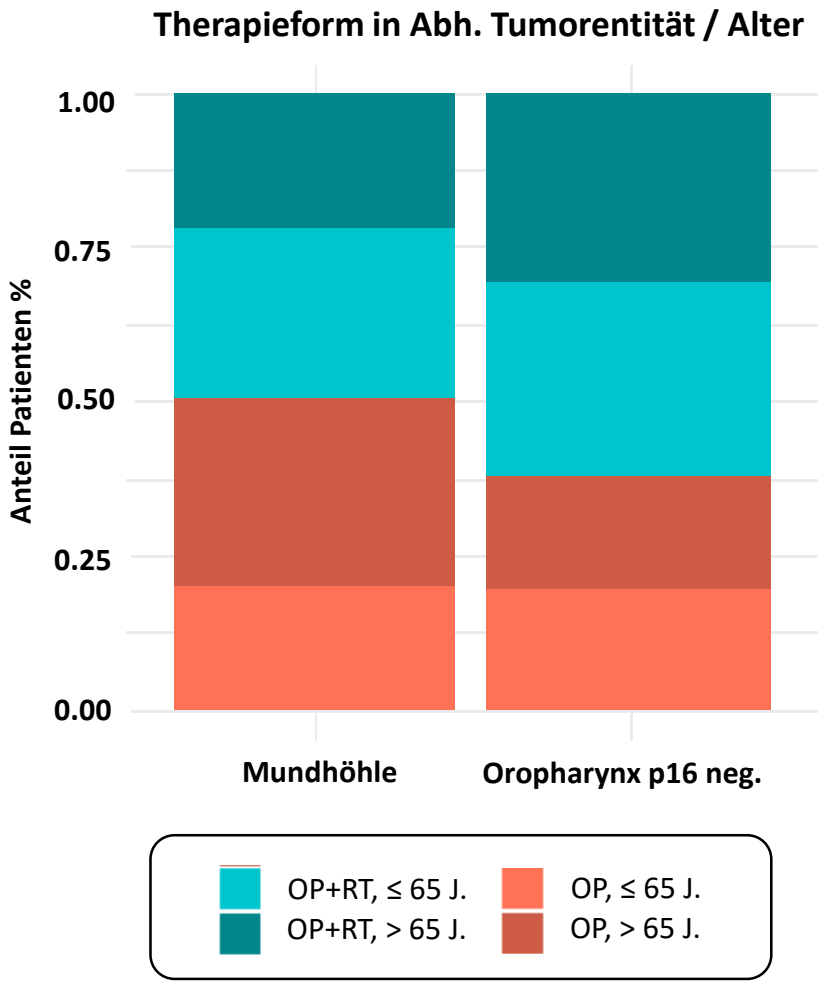
N=2.142
Diagnose 2017-2022, primäre Resektion, UICC-Stadium III

- pT3-4, pN0 oder pN2-3, R1-R2, LK $\neq$ 1: N=1.422
- unklare Primärtherapie oder Therapieansprechen: N=57
- def. R(C)T, adj. RCT: N=83
- Gesamtdosis unb. oder $\neq$ 50-66 Gy: N=45
- Tod < 3,5 Monate nach alleiniger Resektion: 9

N=526
Diagnose 2017-2022, pT1-2, pN1, 1 bef. LK, R0, adj. RTx mit 50-66 Gy

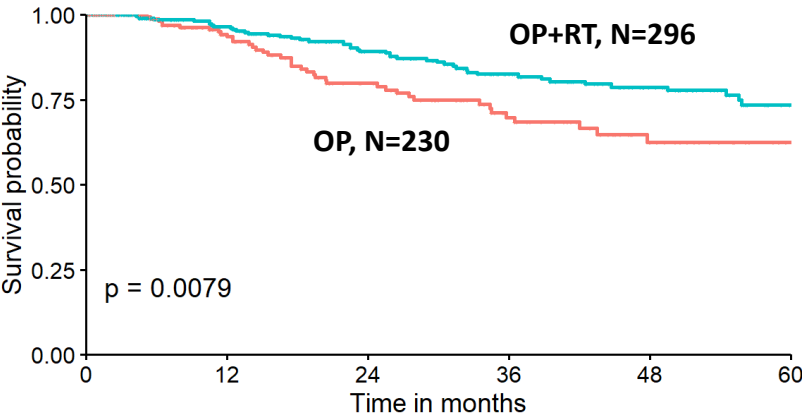
Patientencharakteristika

	Mundhöhle (N=250)	Oropharynx p16 negativ (N=276)	Gesamt (N=526)
Geschlecht			
Männlich	178 (71,2%)	199 (72,1%)	377 (71,7%)
Weiblich	72 (28,8%)	77 (27,9%)	149 (28,3%)
Alter bei Erstdiagnose			
Median [Min, Max]	64,6 [37,5; 93,9]	63,9 [37,0; 87,9]	64,6 [37,0; 93,9]
pT Stadium			
pT1	99 (39,6%)	119 (43,1%)	218 (41,4%)
pT2	151 (60,4%)	157 (56,9%)	308 (58,6%)
Primäre Therapie			
OP	126 (50,4%)	104 (37,7%)	230 (43,7%)
OP + adjuvante Radiatio (mediane Dosis: 60 Gy)	124 (49,6%)	172 (62,3%)	296 (56,3%)

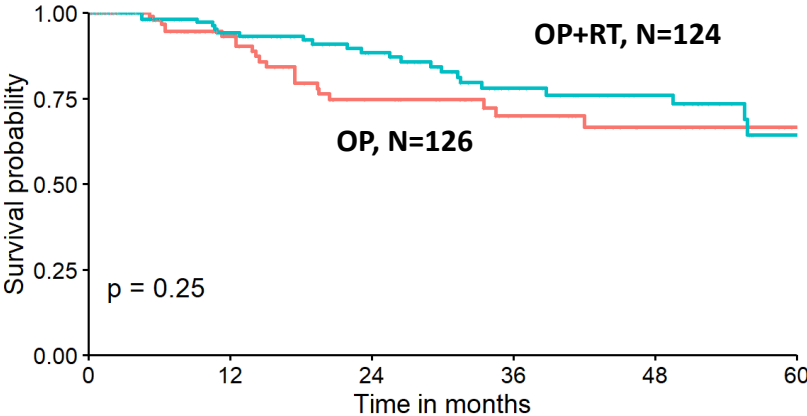


Gesamtüberleben nach OP **mit** versus **ohne** adjuvante Radiotherapie

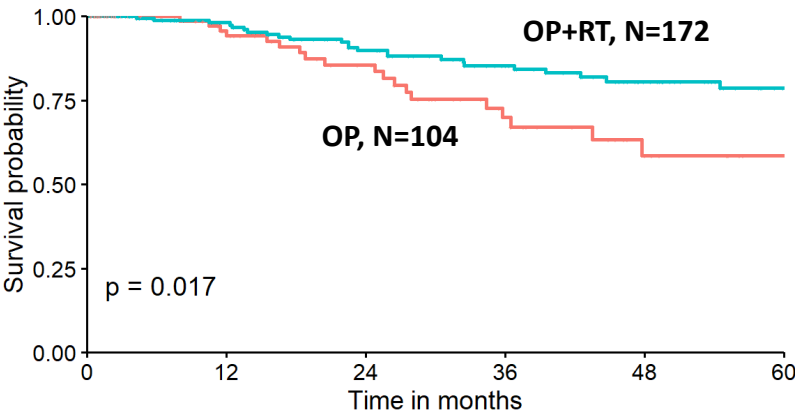
Gesamtkohorte, N=526



Mundhöhle, N=250

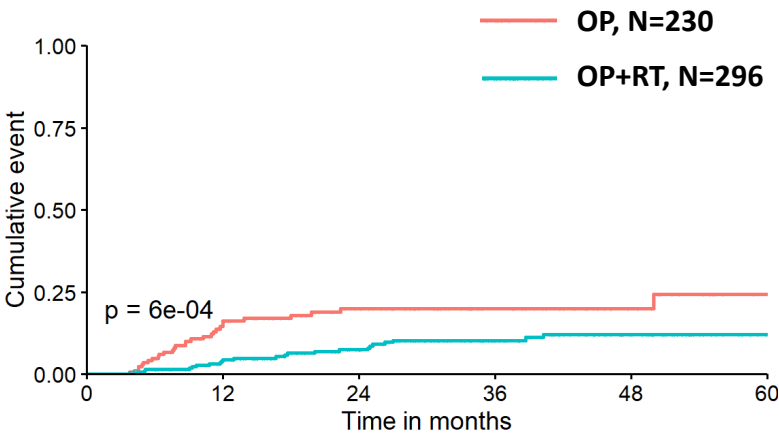


Oropharynx, N=276

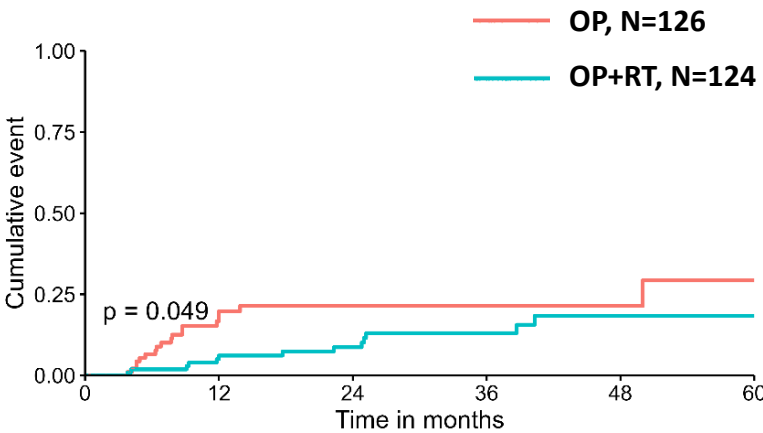


Auftreten lokoregionärer Rezidive nach OP **mit** versus **ohne** adjuvante Radiotherapie

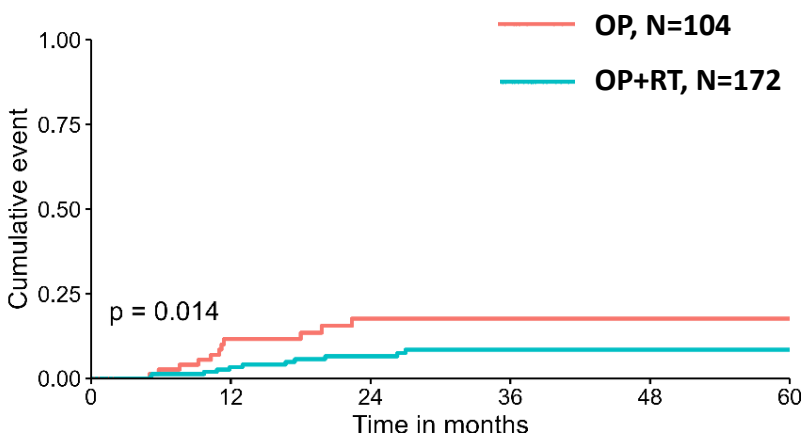
Gesamtkohorte, N=526



Mundhöhle, N=250



Oropharynx, N=276



Multivariate Cox Regressionsanalyse

	Gesamtüberleben			Auftreten lokoreg. Rezidiv		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Adjuvante Therapie						
nein	—	—		—	—	
ja	0,49	0,31; 0,75	0,001*	0,38	0,22; 0,67	<0,001*
Geschlecht						
männlich	—	—		—	—	
weiblich	0,75	0,45; 1,25	0,3	0,71	0,37; 1,34	0,3
Medianes Alter						
≤ 65 J.	—	—		—	—	
> 65 J.	1,29	0,84; 1,96	0,2	1,48	0,86; 2,53	0,2
pT Stadium						
pT1	—	—		—	—	
pT2	1,98	1,23; 3,19	0,005*	1,39	0,79; 2,46	0,3
Tumorentität						
Mundhöhle	—	—		—	—	
Oropharynx p16 neg.	0,83	0,54; 1,26	0,4	0,61	0,36; 1,06	0,08

HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall

Fazit – KHT – adjuvante RT bei pN1

Unter Berücksichtigung der Limitationen dieser Auswertung zeigt sich

- **ein onkologischer Nutzen** der adjuvanten Strahlentherapie bei Patient:innen mit kleinen Karzinomen (pT1/pT2) der Mundhöhle und des Oropharynx (p16 negativ) mit solitärer ipsilateraler Lymphknotenmetastase (ECS-)
- ein deutlicher **Überlebensvorteil** in der Gesamtkohorte. Vor allem Patient:innen mit Oropharynxkarzinom (p16 negativ) scheinen von einer adjuvanten Therapie zu profitieren
- ein **geringeres** Auftreten **lokoregionärer Rezidive** sowohl im Mundhöhlenkarzinom als auch Oropharynxkarzinom (p16 negativ) nach adjuvanter Therapie

Herzlichen Dank



- **Auswerteteam Kopf-Hals-Tumoren:**

A. Trelinska-Finger, S. Dommerich, M. Heiland, E. Hofmann, K. Klinghammer, M. Knödler,

I. Tinhofer-Keilholz, C. Doll

Charité

A. Letsch

Onkologisches Zentrum UKSH, Kampus Kiel

- **Datenliefernden Institutionen**

- **ADT**

S. Zeißig, M. Klinkhammer-Schalke, K. Kleihues-van Tol

*... für Ihre
Aufmerksamkeit!*