

# Interdisziplinäre Arbeitsgruppe “Tumoren der Kopf-Hals-Region” in der Deutschen Krebsgesellschaft

Strahlenklinik Postfach 2306 91012 Erlangen

Sprecher: Prof. Dr. R. Fietkau  
Stellv. Sprecher: Prof. Dr. A. Dietz  
Weitere Mitglieder des Vorstands:  
Prof. Dr. V. Budach  
Prof. Dr. Dr. J. Hoffmann  
Prof. D. U. Keilholz  
Prof. Dr. G. Maschmeyer  
Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff  
Prof. Dr. B. Wollenberg

Korrespondenzadresse:  
Strahlenklinik des Universitätsklinikums  
Universitätsstr. 27, D – 91054 Erlangen  
Tel: 09131 – 85 33404  
Fax: 09131 – 85 39335  
Email: [Hrainer.fietkau@uk-erlangen.de](mailto:Hrainer.fietkau@uk-erlangen.de)

09.11.2011

## Protokoll zum Treffen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumore in der Deutschen Krebsgesellschaft am 09.11.2011 von 11.00 bis 17.00 Uhr in Leipzig

### Ort der Veranstaltung:

IRDC Leipzig, Käthe Kollwitz-Strasse 64, [www.irdc-leipzig.de](http://www.irdc-leipzig.de)



### Thema:

#### Optimierung der Studienplanung:

Vorsitz Prof. Fietkau, Prof. Dietz

#### Top 1 Feststellung der Tagesordnung

Begrüßung der Teilnehmer im IRDC, Feststellung der Tagesordnung; es sind ca. 80 Personen anwesend.

Prof. Fietkau führt aus, dass aktuell 315 Personen im Verteiler sind. Kommunikation sollte auch künftig über Erlangen laufen, um Unterstützung bei der Studienkonzeption zu gewähren und formale Meldungen zu unterstützen bzw. für multizentrische Studien mitwirkende Studienzentren zu organisieren.

## 1. Studienplanung in der Kopf-Hals-Onkologie: Grundlagen, Voraussetzungen

### 11.00 Das Problem mit der Evidenz, Prof. Bredenkamp Freiburg

Prof. Bredenkamp führt zu Problemen der Studienkonzeption und methodischen Problemen aus und stellt klar die Machbarkeit chirurgischer Studien heraus (Literatur zur Methodik IQWiG, Allgemeine Methoden und Lancet-Serie Sep. 2009: „Geht nicht, gibt es nicht“)

Wichtig: Qualitätssicherung: Deutsches Register für klinische Studien:

- Voraussetzung: Datenbanken, Biobanken
- Vernetzung, Transparenz
- Kurse zur Planung und Durchführung
- Förderung wissenschaftlichen Nachwuchses
- Nur feste Studienstrukturen sichern Rekrutierung

Unabdingbar: *Feasibility* prüfen: Kooperation muss gelebt und geregelt sein

→ Dazu auch Diskussionsbeiträge, dass Multidisziplinarität zu entsprechenden Absprachen zu gemeinsam getragenen Studien erforderlich und vertraglich zu fixieren sind, um Machbarkeit zu sichern

### 11.30 Anforderung für Studien im zertifizierten Kopf-Hals-Modul der DKG, Dr. Wesselmann Berlin

Zertifizierung von Kopf-Hals-Zentren erfordern ein geeignetes Studienmanagement: definierte Strukturen, interdisziplinäres Zusammenwirken der Fachgebiete entsprechend publizierter Richtlinien Auszuweisen sind immer Primärfälle, eine Stellungnahme zur Studiensituation: gefordert sind 5% Studienpatienten nach einem und 10% Studienpatienten im 3. Jahr (dabei werden auch nicht-interventionelle Studien bspw. zur Lebensqualität berücksichtigt; relevanter Bezug: immer Primärfälle) Erstzertifizierung 2011: 6 Zentren mit 2-6%, 1 Zentrum mit >10% Studienpatienten gemeldet (dieses Zentrum wurde als einziges bereits zertifiziert)

Zentral ist Schaffung effektiv arbeitender und zusammenwirkender Strukturen mit klaren Verantwortlichkeiten und laufender Studienkommunikation inkl. Audits.

Zur Sicherung von hinreichenden Zahlen an Studienpatienten: Studien über DKG vorschlagen, dann Bewertung/Begleitung durch IAG-KHT (Synopsen auf der Homepage)

### 12.00 p16, reif zur Randomisierung? Prof. Klußmann, Gießen

Prof. Klußmann stellt den aktuellen Wissensstand zu HPV und die Möglichkeit der Nutzung von p16 zur Klassifizierung inklusive gängiger Algorithmen vor.

Cave: Verschiedene Primer detektieren HPV-DNA unterschiedlich, HPV-RNA-Nachweis gilt als Goldstandard, aber methodisch anspruchsvoll und daher p16 zu priorisieren; allerdings sind 10-15% HPV-positiver Tumore p16-negativ. Daher: Immunhistochemie von p16, dann HPV-Nachweis mit GP5+/6+-Primer sichert 100% aktive HPV-Infektion in dieser Gruppe. ToDo: Definition der Grenze für prozentuale Anteile p16-positiver Zellen, um zu klassifizieren und wissenschaftlich exakt begründet randomisieren zu können.

### 12.15 Implementierung Leitfaden Tumornachsorge, Dr. Tschiesner, München

Frau Tschiesner berichtet vom dreistufigen Projekt, den Leitfaden zur Erfassung von Funktionserhalt entsprechend Internationaler Klassifikation für Funktion (ICF) für den klinischen Alltag umzusetzen. Ein Patientenfragebogen mit 34 Fragen (Selbstauffüller f. Patienten, ca. 25 min Bearbeitungszeit) sowie eine strukturierte Checkliste für die HNO-ärztliche Untersuchung (<5 min/Patient, Erfassung von Ernährung, Tracheostoma, Stimme, ECOG) werden wahrscheinlich im 1. Quartal 2012 zur Verfügung stehen, um Studien zu beginnen.

### 12.30 Sinnvolle Integration Lebensqualitätserfassung, PD Dr. Singer Leipzig

Frau Singer führt zur Relevanz von guter Lebensqualität (LQ) diverse Studien an, die den Zusammenhang von guter Lebensqualität und verminderter Hazard Ratio belegen, so dass ein LQ-Screening vor Therapiebeginn erforderlich und gerade im Kontext klinischer Phase III Studien essentiell ist, bei Phase II anzustreben

Benefit: insgesamt verbesserte Rekrutierung, weil Patienten honorieren, wenn man sich für ihre Situation nicht nur auf der Ebene des Überlebens/der Überlebensprognose und Organfunktion interessiert

Ursachen schlechter Rekrutierung: Das Fehlen eines Enthusiasten auf Seite der Forscher und von Strukturen

Cave: Globale Skalen liefern keine Aussagen: Spezifisches herausziehen und detailliert erfassen (bspw. Schlucken), dabei validierte Instrumente nutzen, um Vergleichbarkeit sicherzustellen

Gemeinsame Diskussion zu Tschiesner und Singer: Erfassung der Funktionalität und LQ ist zu fordern, um Charakteristika verschiedener Therapiemodalitäten vergleichen zu können und über Standardisierung sowohl wissenschaftlich als auch therapeutisch voran zu kommen (zusätzlicher Benefit: auch Patienten in diesen Studien sind Studienpatienten im Kontext Zertifizierung). Allgemein breite Unterstützung durch viele Diskutanten, aber Fragen zur Umsetzbarkeit im klinischen Alltag (Zeitbedarf, Struktur, Personal)

### **12.45 Neues Denken für chirurgische Studien, Prof. Dietz Leipzig**

Prof. Dietz führt zu Evidenz-Kriterien und der Notwendigkeit von und Ansätzen für chirurgische Studien aus, die zu fordern sind, um die Wirksamkeit chirurgischer Therapie zu belegen und in der Diskussion um die für den Patienten optimale Therapie wissenschaftlich gesicherte Argumente gegenüber Radiotherapie und Onkologie vortragen zu können

### **13.00 Studiendurchführung und – Dokumentation, Dr. Brosteanu Leipzig**

Frau Brosteanu führt zur Notwendigkeit gesicherter Strukturen, geschultem Personal und von planvollem Vorgehen bei der Konzeption von Studien und deren Durchführung aus, die zu fordern sind, um wissenschaftlich gesicherte Daten zu erhalten. Dabei werden Details der Konzeption inkl. Biometrie, Schulung von Prüfärzten und Studienassistenten genauso wie Dokumentationspflichten, Antragstellungen wie auch Audits/Monitoring und Prüfung von Urbelegen, Zusammenstellung von Daten und Prüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität berührt.

### **13.30 Studienmanagement im klinischen Alltag, Prof. Maschmeyer, Potsdam**

Prof. Maschmeyer stellt die Strukturen seiner Klinik in Potsdam und die Abläufe vor, die es ermöglichen, hohe wissenschaftliche Standards auch in einer außeruniversitären Einrichtung umzusetzen, klinische Studien durchzuführen und wissenschaftlich hochrangig zu publizieren.

Der Schulung von Personal und von planvollem Vorgehen bei Unsicherheitsvorbehalt als wissenschaftlicher Voraussetzung zur Konzeption von Studien und deren Durchführung führt Prof. Maschmeyer aus, dass es zentral ist, sich folgende Fragen zu stellen:

1. Sind Sie bereit, den Standard zu hinterfragen?
2. Sind Sie überzeugt, dass A besser ist als B (der Standard), und wie viel?

Die Antworten auf die Fragen beschreiben die Hypothese (sind deren Basis) und ermöglichen die Fallzahlplanung und beantworten die Frage, ob eine Studie durchführbar ist (Ethik). Die Konzeption einer Studie und der Patienteninformation hat diese Unsicherheitsvorbehalte abzubilden.

### **13.15 Voraussetzungen für Studiendurchführung in der Klinik, Frau Meinel Leipzig**

Frau Meinel erläutert anhand des Leipziger KSL die Notwendigkeit professionell gemanagter Strukturen, die es ermöglichen, auch unter den Bedingungen knapper personeller Ressourcen klinische Studien durchzuführen. Frau Meinel zeigt einerseits die historische Entwicklung am Standort Leipzig und die Struktur des KSL, andererseits auch die Integration in den Klinikalltag auf. Für die Durchführbarkeit klinischer Studien ist ausgebildetes Personal, ein professionelles Management nach betriebswirtschaftlichen Kriterien, aber auch die Vernetzung beteiligter Kliniken erforderlich, um Anfragen zur Machbarkeit (*Feasibility*) schnell und korrekt zu beantworten bzw. konzeptionell zu begleiten (Biometrie).

### **14.00 Mittagessen**

## 2. Laufende und geplante Studien

### **15.00 Neues Studienvorhaben: Multizentrische Evaluation Laserchirurgie supraglottische Karzinome, PD Dr. Hoffmann, Prof. Ambrosch, Kiel**

Frau Prof. Ambrosch ist wegen eines konkurrierenden vorrangigen Termins verhindert. Herr Dr. Hoffmann stellt daher die von Frau Prof. Ambrosch konzipierte Studie vor. Sie trägt den Arbeitstitel „Multizentrische prospektive Studie zu Larynxerhalt mittels lasermikrochirurgischer supraglottischer Larynxteilresektion“. Das Studiendesign wird vorgestellt; es sollen ca. 100 Patienten < 75 Lebensjahre mit supraglottischem Plattenepithelkarzinom T1 bis T3 bei beweglichen Stimmlippen und guter Einstellbarkeit (bei üblichen Ausschlusskriterien) rekrutiert werden

Voraussetzung: Mitwirkung weiterer (Summe mind. vier) Zentren, um die Rekrutierungszeit angemessen halten zu können, und finanzielle Ressourcen. Zentrum könnte Kiel sein, dort Datenhaltung und Biometrie.

Nach dem Vortrag wird intensiv diskutiert, da die Argumentation einer postulierten Überlegenheit der Lasermikrochirurgie mangels fehlender Daten nicht haltbar und daher auch nicht Rationale für die Konzeption der Studie sein kann. Prof. Fietkau empfiehlt daher, einen Vergleich von verschiedenen Zentren im Sinne einer multizentrischen Dokumentation zu konzipieren; Eine Studie mit Vergleich der Lasermikrochirurgie mit Bestrahlungskonzepten, weil Patienten grundsätzlich wegen der bekannten Überlegenheit der Laserchirurgie eine Randomisierung ablehnen und folglich die Studienteilnahme ablehnen würden, wäre nicht vertretbar.

Dies wird von mehreren Diskutanten gestützt. Grundsätzlich wird die Notwendigkeit einer chirurgischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit der laserchirurgischen Mikrochirurgie im Vergleich zu Bestrahlungskonzepten gesehen, aber auf best. Aspekte besonders fokussiert:

- Prof. W. Budach: Fallzahl erhöhen oder weniger Zentren, um Variabilität zu kontrollieren
- Prof. M. Westhofen: Es wird nicht anders gehen, als die teilnehmenden Zentren und die behandelnden Chirurgen sichtbar werden zu lassen, genau zu definieren, welche Kriterien an die Qualifikation und den Ausbildungsgrad der Operateure zu stellen sind etc.
- Prof. U. Budach: Fallzahl erhöhen und mehr Zentren
- Prof. M. Burian: Österreich würde sich mit mindestens vier Zentren beteiligen
- Prof. Klußmann: Kriterien müssten besser definiert werden: Kriterien zur Beurteilung von Einstellbarkeit, Bestimmung der Tumorgöße, der anatomischen Lage etc. werden relevant
- Es besteht Einigkeit, dass an einem Entwurf gearbeitet werden muss, der die vorgebrachten Argumente aufgreift. Prof. Dietz schlägt vor, sich dazu telefonisch mit Frau Prof. Ambrosch abzustimmen und ein verbessertes Protokoll an die Teilnehmer zu versenden.

### **15.40 Vorstellung Netzwerk HPV Norddeutschland, PD Dr. Hoffmann, Kiel**

Dr. Hoffmann stellt Ergebnisse zu HPV und Auszüge aus Publikationen vor, die insbesondere die Validierung von p16 betreffen. Es wird zur Epidemiologie diskutiert: Prof. Guntinas-Lichius verweist auf das Thüringer Register und die dort realisierte Epidemiologie vs. Zentren-basierter Ansätze in Norddeutschland. Die Bereitschaft, mitzuwirken, wird von vielen (Prof. Budach, Berlin) bekundet.

### **15.50 Prävalenz von HPV-Infektionen in cervicalen Metastasen bei Patienten mit CUP-Syndrom in der Bundesrepublik Deutschland, Dr. Wang, Hamburg UKE**

Frau Dr. Wang stellt das geplante Projekt der Hamburger HNO-Klinik vor, eine CUP-Studie bundesweit zu planen. Hierbei soll die HPV-Prävalenz bei diesem Krankheitsbild studiert werden. Der Antrag liegt derzeit bei der Ethikkommission in Hamburg.

### **16.00 Kurzberichte aus den laufenden Studien:**

- ACCRA-HN (Budach W, Düsseldorf) abgeschlossen
- ICRAT (Budach, Berlin) Rekrutierung schleppend läuft
- DELOS II (Dietz, Leipzig) Rekrutierung läuft. Es fehlen noch 22 Patienten.
- DÖSAK-pN1(AI-Nawas, Mainz) gut angelaufen
- PacCis-RT (Fietkau, Erlangen) läuft

- CEFCID (Keilholz, Berlin) läuft, aktuell Amendment
- HART-CIS-CET (Kuhnt, Rostock) abgeschlossen, eingeschränkte feasibility
- DCC, Docetaxel-Cisplatin-Cetuximab bei fortgeschr. PECA (Raguse, Berlin) läuft
- HART-Nachfolgestudie (Budach, Berlin) in Planung
- TISOC Oropharynxkarzinome (Guntinas, Jena) läuft

**Ende ca. 17.00 Uhr**

### **Top 6 Zusammenfassung und Ausblick**

Nächstes Treffen in Heidelberg am 02. Mai 2012.



Prof. Dr. R. Fietkau  
Vorsitzender der ISG KHT der DKG



Prof. Dr. A. Dietz  
Stellv. Vorsitzender der ISG KHT der DKG