

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

Lenkungsausschuss:

Prof. Dr. Fietkau, Radioonkologie (Sprecher)

Prof. Dr. Werner, HNO (Stellv. Sprecher)

Prof. Dr. Budach, Radioonkologie

Prof. Dr. Keilholz, Internistische Onkologie

Prof. Dr. Gauler, Internistische Onkologie

Prof. Dr. Iro, HNO

Prof. Dr. Reichert, MKG

Prof. Dr. Wolff, MKG

Protokoll zum

2. Treffen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumore
am 24.06.2009 in Frankfurt; 11.00-16.00 Uhr
(Le Meridien Parkhotel, Wiesenhüttenplatz 28-38, 60329 Frankfurt)

Top 1 Feststellung der Tagesordnung

Top 2 Resumee der Kick-off-Veranstaltung vom 04.12.2008 (Fietkau)

Top 3 Vorstellung und Diskussion von Studien

- A. Dietz (Leipzig): Fortgang DeLOS-II
- B. Al Nawas (Mainz): Update zur pN1-Studie
- Definitive Radiochemotherapie
P. Klußmann (Köln); V. Budach (Berlin); A. Sauter und K. Hörmann (Mannheim); J.E. Meyer (Lübeck); S. Pigorsch (München)
- Adjuvante Radiochemotherapie
W. Budach (Düsseldorf); M. Wittlinger (Erlangen) und A. Sesterhenn (Marburg)
- Rezidivtherapien
N. Zamboglou (Offenbach); F. Zimmermann (Basel, Schweiz)

Top 4 Pathologie

K.D. Wolff (München): Was will der Chirurg zum Primärtumor wissen?

J.A. Werner (Marburg): Was will der Chirurg zum Lymphknotenstatus wissen?

W. Budach (Düsseldorf): Was will der Radioonkologe wissen?

A. Hartmann (Erlangen): Beurteilung der Schnittränder

R. Moll (Marburg): Beurteilung der Lymphknotenmetastasen aus Sicht des Pathologen

R. Moll (Marburg): Stellenwert der Immunhistochemie

A. Hartmann (Erlangen): Zukunft der Molekularpathologie

Top 5 Zusammenfassung und Ausblick

Top 6 Verschiedenes

Top 1 Feststellung der Tagesordnung

Zunächst erfolgt die Begrüßung der Teilnehmer durch Prof. Werner, welcher anschließend einen Überblick über die vorgesehene Tagesordnung gibt.

Top 2 Resumee der Kick-off-Veranstaltung vom 04.12.2008 (Fietkau)

Prof. Fietkau (Strahlentherapie Erlangen) berichtet über das erste Treffen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Tumoren der Kopf-Hals-Region“ in Erlangen am 04.12.2008. Wesentliches Ziel der Arbeitsgruppe ist die Koordination der Studienlandschaft in Deutschland. Im Rahmen der Arbeitsgruppe sollen unter anderem die Fragen geklärt werden, welche Studien als förderungswürdig angesehen werden. Weitere Bestrebungen der Arbeitsgruppe sind die Integration von Pathologen und Diagnostischen Radiologen als assoziierte Mitglieder der Arbeitsgruppe. Prof. Iro (HNO Erlangen) weist auf die anstehende Gründung der Organzentren Kopf-Hals-Tumore am 03.07.2009 durch die Deutsche Krebsgesellschaft hin. Durch die Kommission der Fachgesellschaften für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie sowie für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wurden Kriterien für die Organzentren Kopf-Hals-Tumore erarbeitet. Selbige wurden als Entwurf durch die Deutsche Krebsgesellschaft an die einzelnen Fachgesellschaften versandt. In den genannten Organzentren werden plattenepitheliale Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx diagnostiziert bzw. prozessiert.

Top 3 Vorstellung und Diskussion von Studien

Durch Prof. Dietz (HNO Leipzig) werden die Ergebnisse der DeLOS-II-Studie vorgestellt. Aufgrund von insgesamt vier Todesfällen kam es im März 2009 zu einem Abbruch der Studie. Es ist geplant, die Studie mit einem modifizierten Chemotherapieprotokoll fortzusetzen.

Herr Al Nawas (MKG Mainz) stellt ein Update zur „pN1-Studie“ vor. Zielgruppe der Studie sind Patienten mit kleinen Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx mit einer einzelnen Metastase. Die Finanzierung der Studie ist gesichert. Mit dem aktuellen Studienprotokoll wird derzeit die Ethikkommission des Universitätsklinikums Mainz als Amendment upgedatet. Bereits jetzt stehen mehrere Zentren mit Interesse an der Studienteilnahme fest. Zusätzliche teilnehmende Zentren seien herzlich willkommen. Herr Al Nawas betont, dass bei der Betrachtung einer solch homogenen Patientengruppe bezüglich der Prognose auch Prognoseparameter zentral untersucht werden sollten. Hierzu seien Paraffinschnitte der lokalen Pathologischen Institute erforderlich. Detaillierte Informationen über die Studie könnten über einen Newsletter unter www.doesak-pn1.de abgerufen werden. In der anschließenden Diskussion wird insbesondere über den Aspekt der Paraffinschnittfinanzierung diskutiert. Prof. Reichert regt an, gegebenenfalls den gesamten Paraffinblock zu versenden.

Definitive Radiochemotherapie

Prof. Klußmann (HNO Köln) stellt mögliche Protokollansätze zu einer Studie mit HPV-16-positiven Oropharynxkarzinomen vor. In der anschließenden Diskussion regt Prof. Fietkau die Bildung einer Expertenkommission aus den verschiedenen

Fachbereichen an, bezüglich der genaueren Eingrenzung des definitiven Studienprotokolls, das beim nächsten Treffen vorgestellt werden soll.

Prof. V. Budach (Strahlentherapie Charité Berlin) stellt im Anschluss eine mögliche transatlantische Studie zum Larynxerhalt vor. Diesbezüglich seien jedoch konkrete Details bislang noch nicht festgelegt. Eine mögliche Studie auch unter deutscher Beteiligung sei frühestens in 18-24 Monaten angedacht, so dass bei Fortführung der DeLOS-II-Studie diesbezüglich auch keine Beeinträchtigung vorliegen würde.

Herr Sauter (HNO Mannheim) stellt im Anschluss ein Protokoll zur Induktionschemotherapie mit TPF bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren vor. In die bereits abgebrochene Studie seien lediglich fünf Patienten eingeschleust worden. Es erfolgt keine weitere Diskussion.

Herr Meyer (HNO Lübeck) berichtet, dass zur Brachytherapie nach Vorstellung der Studie auf der ersten Sitzung der Arbeitsgruppe primär eine positive Bewertung abgegeben wurde mit der Einschränkung einer genügenden Patientenrekrutierung. Aus diesem Grunde sind in der Vergangenheit weitere Gespräche mit potentiellen Kooperationspartnern in Deutschland und in Europa geführt worden. Als nächste Stufe soll gegebenenfalls eine Abfrage der Quantität und Qualität der Behandlung von Nasennebenhöhlenkarzinomen in den MKG- und HNO-Kliniken Deutschlands über die Studiengruppe durchgeführt werden, um auf diese Weise das Potential im eigenen Lande an Zahlen belegen zu können. Parallel erfolgt eine Überarbeitung des Studienantrages und eine Anfrage einer möglichen Finanzierung in Europa.

Frau Pigorsch (Strahlentherapie München) berichtet über die ESCALOX-Studie mit der Zielgruppe inoperabler Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx im Stadium III und IV. Hierbei soll ein Dosis-Volumen-Effekt bzw. ein Tumorphypoxie-Effekt geprüft werden.

Adjuvante Chemotherapie

Prof. W. Budach (Strahlentherapie Düsseldorf) stellt eine Studie zur adjuvanten Radiochemotherapie in der postoperativen Situation vor. Zielgruppe wären hier Patienten, welche lediglich knapp im Gesunden (weniger als 5 mm) reseziert wurden sowie Patienten mit extrakapsulärem Wachstum. Bei diesen Patienten liege die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate bei 36%. Im Hauptarm ist eine Strahlentherapie mit 66 Gy sowie eine Cisplatin-basierte Chemotherapie vorgesehen. Im zweiten Arm soll die genannte Radiochemotherapie um den Antikörper Panitumumab (2,5 mg pro kg Körpergewicht) ergänzt werden. Die Studie wird voraussichtlich Ende des Jahres 2009 initiiert werden. Eine HPV-Stratifizierung ist bei der Studie nicht vorgesehen. Geplant sind etwa 10-20 Zentren in Deutschland. Weiterhin soll eine Feasibility-Umfrage an alle Anwesenden per E-Mail versandt werden.

Herr Wittlinger (Strahlentherapie Erlangen) stellt eine adjuvante Radiochemotherapiestudie bei High-Risk-Kopf-Hals-Tumoren vor. Zu den den High-Risk-Faktoren zählen unter anderem mehr als zwei befallene Lymphknoten, extrakapsuläres Lymphknotenwachstum, Lymphknotenmetastasen über 3 cm, eine

R1/R2-Resektion von Mundhöhlenkarzinomen mit Lymphknotenbefall der Level IV und V sowie perineurale Infiltrationen und vaskuläre Beteiligung. Das vorgeschlagene Studienkonzept enthält nach Operation von Primärtumor und Durchführung der Neck dissection folgende Einschlusskriterien: ≥ 3 positive Lymphknotenmetastasen, extrakapsuläres Lymphknotenwachstum sowie eine R1/R2-Resektion. Nach Randomisation soll hier im Arm A zunächst eine Chemotherapie gefolgt von einer kombinierten Radiochemotherapie und einer anschließenden Chemotherapie durchgeführt werden. Im Arm B ist lediglich die kombinierte Radiochemotherapie geplant. Die beiden Chemotherapiezyklen im experimentellen Arm sollen Cisplatin 30 mg pro m² Körperoberfläche an den Tagen 1-3 enthalten. Herr Wittlinger führt an, dass die kombinierte Radiochemotherapie (analoge ARO96-3) gut durchführbar sei. Die Standardmedikation umfasst Cisplatin und FU bei einem überschaubaren Studienkonzept. Als Schwachpunkt des vorgestellten Konzepts wird angeführt, dass die keine neuen Medikamente wie z.B. Antikörper oder Taxane in dem Protokoll berücksichtigt werden.

Rezidivtherapien

Herr Tselis (Strahlentherapie Offenbach) stellt keine neue Studie, jedoch die Ergebnisse einer interstitiellen HDR-Brachytherapie als palliativer Therapieansatz bei Patienten mit nicht resektablen rezidivierenden Halslymphknotenmetastasen vor. Es wird über 34% Komplettremission, 58% partielle Remission und 5% stable bzw. progressive Disease berichtet. Zehn Monate nach Abschluss der Brachytherapie wird über ein outer field Rezidiv bei 15% der Patienten berichtet. 8% der Patienten erlebten ein infield Rezidiv. Medianes postinterventionelles Überleben von 42 Wochen wird berichtet. Weiterhin wurde festgestellt, dass Patienten mit einem Tumolvolumen von weniger als 120 cm³ im Vergleich zu den Patienten mit einem größeren Tumor der Überlebensvorteil deutlich größer war. Der Vortragende schlussfolgert, dass die Option der interdisziplinären HDR-Brachytherapie in der Palliativsituation bei Patienten mit unresektablen rezidivierenden Halslymphknotenmetastasen eine gute Palliation bieten kann. Es besteht Einigkeit, dass sich die akute Brachytherapiegruppe zusammensetzen sollte, um eine Studie mit prospektivem Charakter zu formulieren.

Herr Zimmermann (Radioonkologie Basel) stellt eine schweizerische Phase-II-Studie vor. Es handelt sich hierbei um eine Protokoll zur Last-Line-Therapie bei rezidivierenden, bereits vorbestrahlten Patienten in der Palliativsituation. Als begleitende Therapie ist die Behandlung mit dem Antikörper Panitumumab vorgesehen. Bezüglich der Einschlusskriterien sei zu fordern, dass die letzte Strahlentherapie mindestens ein Jahr zurückliegen sollte. Weiterhin sollte eine Dosis von mindestens 45 Gy appliziert worden sein. Primärer Endpunkt der Studie wäre das Einjahresüberleben. Als Studienzentren in der Schweiz stehen bereits fest: Aarau, Basel, Bern, St. Gallen und Bellinzona.

Top 4 Pathologie

Herr Wolff (MKG München) „Was will der Chirurg zum Primärtumor wissen?“ – Hierbei werden Informationen über die Tumorentität, den Differenzierungsgrad, das Grading, das Invasionsmuster sowie der Dysplasiegrad angeführt. Weiterhin

seien eine gute und intensive Kommunikation mit dem Pathologen sowie die Schnellschnittdiagnostik unverzichtbar.

Prof. Werner (HNO Marburg) „*Was will der Chirurg zum Primärtumor wissen?*“ – Hierbei wird herausgestellt, dass insbesondere die Anzahl der festgestellten Lymphknoten in ihrer Gesamtheit sowie bezogen auf die einzelnen Level von Relevanz sind, weiterhin Angaben, wie viele von diesen Lymphknoten tatsächlich histologisch untersucht wurden, wie viele Metastasen insgesamt und auch pro Level identifiziert wurden, ebenso Informationen über ein extrakapsuläres Wachstum, über Lymphknotenmetastasen sowie über die Lymphangiosis carcinomatosa. Zu den genannten Kriterien legt Prof. Werner eine Übersichtstabelle vor, die bei Interesse an die Teilnehmer per E-Mail verschickt werden kann.

Herr Wilfried Budach (Strahlentherapie Düsseldorf) „*Was will der Radioonkologe wissen?*“ – Als relevante Aspekte werden hier angeführt: Metastasenstatus, gesamt sowie bezogen auf die einzelnen Halslevel, Schnittträger, extrakapsuläres Wachstum, Schnittträger im Neck dissection Präparat, Tumorgröße, Histologie, Grading, Lymphgefäßinvasion, perineurales Wachstum und Infiltration der Nachbarstrukturen.

Prof. Hartmann (Pathologie Erlangen) zu *histologischen Prognosefaktoren*: Hierzu werden angeführt Tumorgröße/-dicke, Infiltrationstiefe, Tumorgrading, Infiltrationsränder, Absetzungsränder, Resektionsstatus (was ist R0, was ist L1?), Perineuralinfiltration, histologische Subtypen, molekulare Prognosefaktoren.

Prof. Moll (Pathologie Marburg) zum *Stellenwert der Immunhistochemie*. Zusammenfassend wird festgehalten, dass dem Pankeratinantikörper, dem K5 sowie dem Vimentin ein hoher Stellenwert eingeräumt werden, wobei dem Chromogranin eine geringere Bedeutung zukommt.

Top 5 Zusammenfassung und Ausblick

Nächstes Treffen am **18.11.2009 in Regensburg**
(organisiert durch Prof. Reichert, Regensburg)

Top 6 Verschiedenes


Prof. Dr. W. Budach (Düsseldorf) regt an, eine E-Mail-Adressdatei aller TeilnehmerInnen der Veranstaltung zu erstellen, um einen Verteiler zu haben, über den eine rasche Informationsvermittlung erfolgen kann. Dieser Vorschlag ist in Umsetzung, was allseits begrüßt wird.

Die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Tumoren der Kopf-Hals-Region“ in der Deutschen Krebsgesellschaft empfiehlt, dass in folgende Studien möglichst viele Patienten eingebracht werden. Alle diese Studien sind begutachtet und werden öffentlich gefördert bzw. über unabhängige Organisationen (z. B. EORTC) betreut.

- pN-1-Studie:

OP versus OP + RT bei kleinen Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx: Koordination: Dr. Al Nawas, Mainz

- ESCALOX-Studie:
Dosis-Volumen-Effekt und Tumorphoxie-Effekt bei Tumoren der Kopf-Hals-Region, Koordination: Dr. Pigorsch, München
- PACCIS-Studie:
Dosis-Reduktion im Rahmen der RCT bei inoperablen Tumoren der Kopf-Hals-Region möglich, Koordination: Dr. Wittlinger, Erlangen
- EORTC-Studie: Adjuvante Radiochemotherapie:
OP + RCT versus OP + RCT + Cetuximab, Koordination: Prof. W. Budach, Düsseldorf



Prof. Dr. Rainer Fietkau



Prof. Dr. Jochen A. Werner