

Auswertung Kopf-Hals-Tumoren

I. Tinhofer-Keilholz¹, E. Hofmann², A. Letsch³, M. Knödler⁴, K. Klinghammer⁵,
S. Dommerich⁶, M. Heiland², U. Keilholz⁴, A. Trelinska-Finger⁴, C. Doll²

¹ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charite - Universitätsmedizin Berlin

² Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Charite - Universitätsmedizin Berlin

³ Onkologisches Zentrum UKSH, Campus Kiel

⁴ Comprehensive Cancer Center, Charite - Universitätsmedizin Berlin

⁵ Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charite Universitätsmedizin Berlin

⁶ Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Charite Universitätsmedizin Berlin

Auswertung im Rahmen der 10. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz 2024



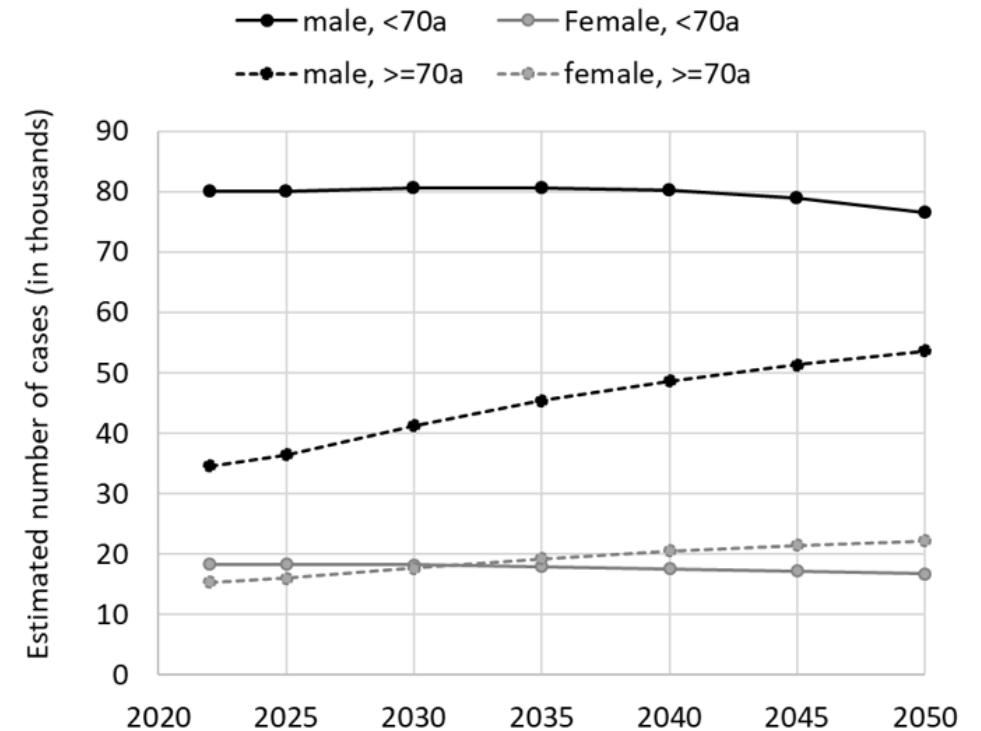
Fragestellungen

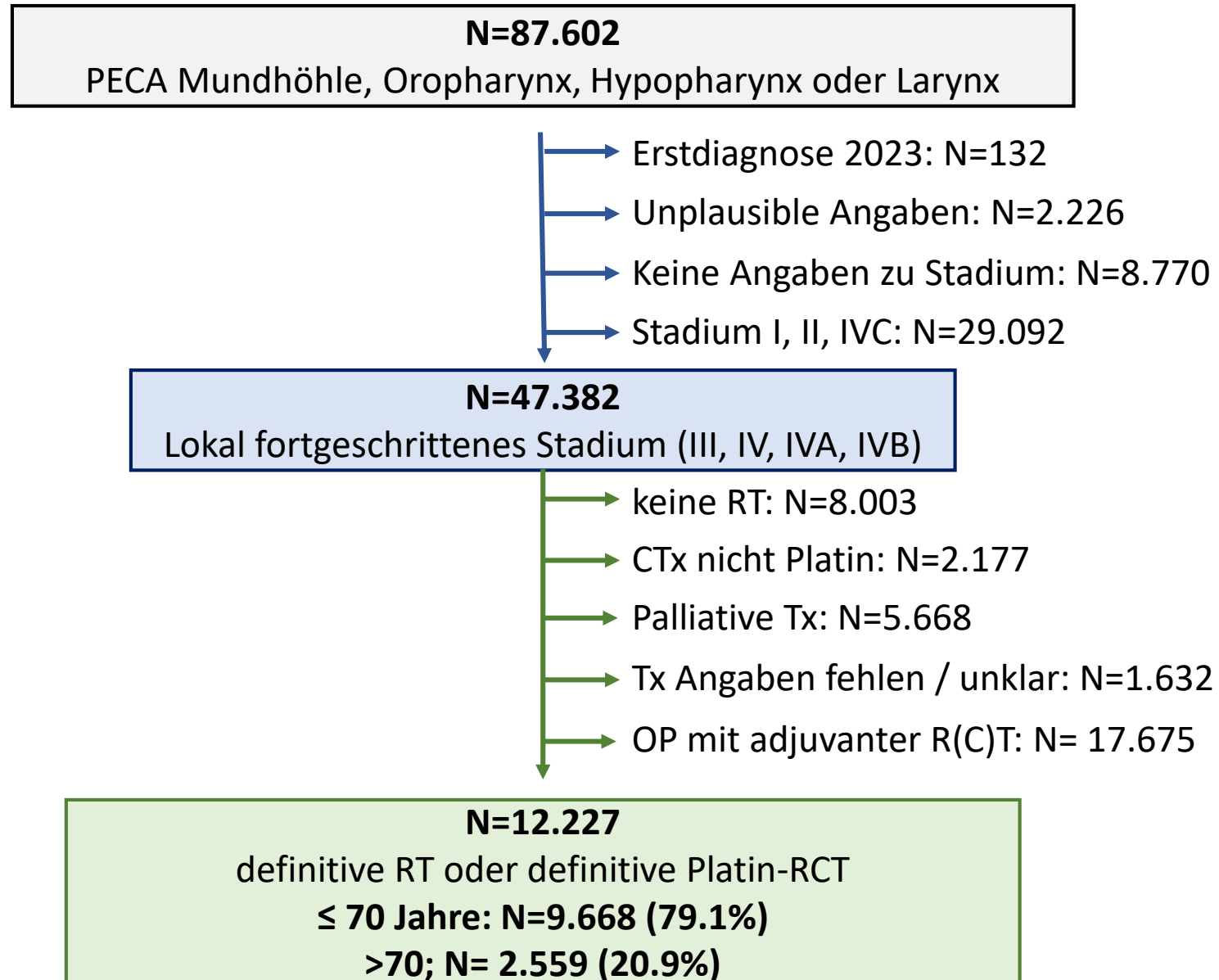
Topic 1: Überlebensvorteil durch Platin-basierte Radiochemotherapie
bei älteren KHT-Patienten

Topic 2: Adjuvante Radiotherapie bei pT1/pT2 pN1 Mundhöhlen- und
p16-negativen Oropharynxkarzinomen

- 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*)
- Kein Überlebensvorteil durch Hinzunahme von Platin bei Patienten >70 Jahre
- **ABER:** Unterrepräsentation von älteren Patienten in klinischen Studien (nur **7%** aller Patienten in MACH-NC)
- Inzidenz von älteren Patienten in Europa deutlich zunehmend (Cancer Tomorrow | IARC – <https://gco.iarc.who.int> (Datenversion: GLOBOCAN 2022 (Version 1.1) – 08.02.2024))

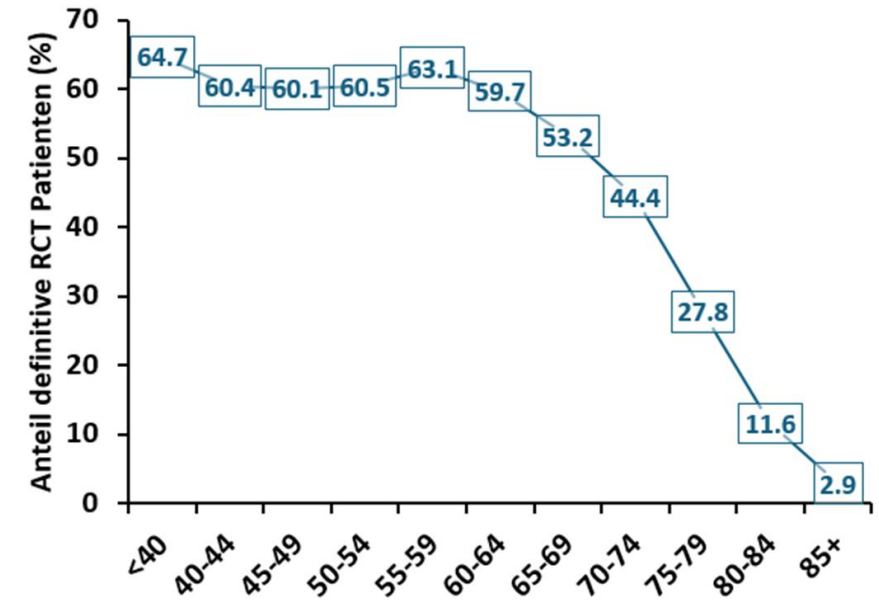
Welches Ergebnis hat die Hinzunahme von Platin zur RT in Bezug auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle? Gibt es altersspezifische Unterschiede?





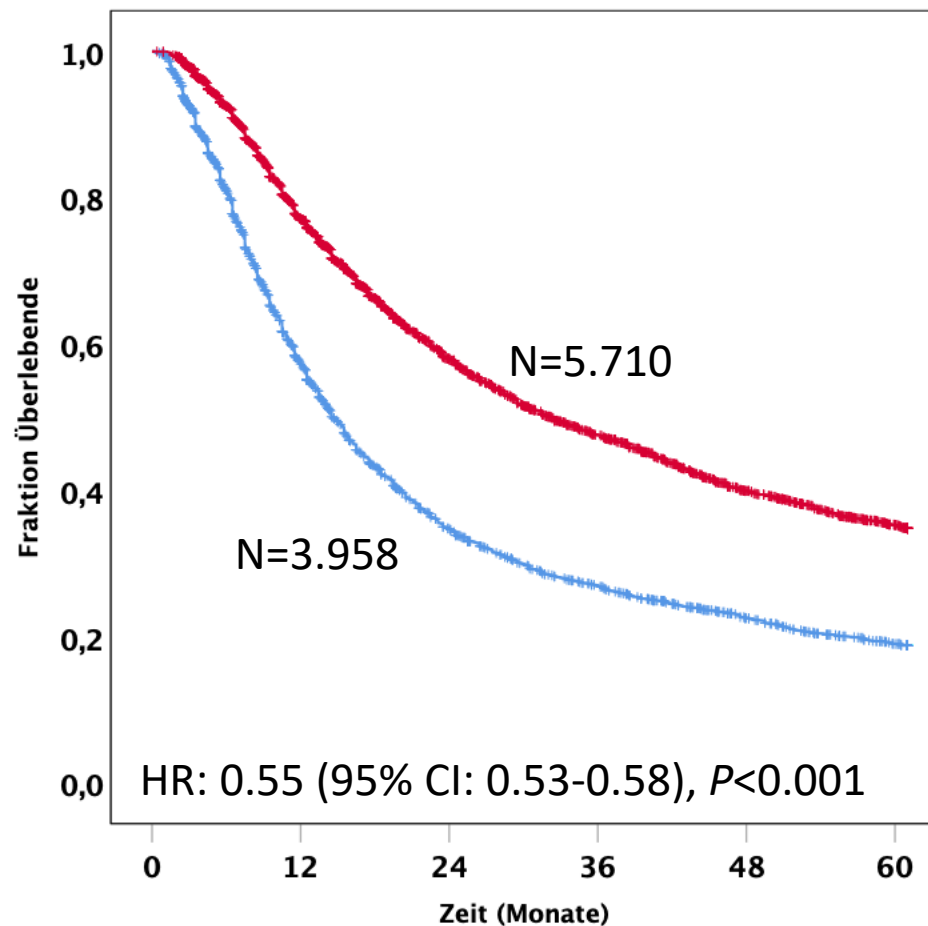
Patientencharakteristika

	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	1.1	
IVA	8433		6789	70.2	1644	64.2	
IVB	1696		1424	14.7	272	10.6	
Sublokalisierung							<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	

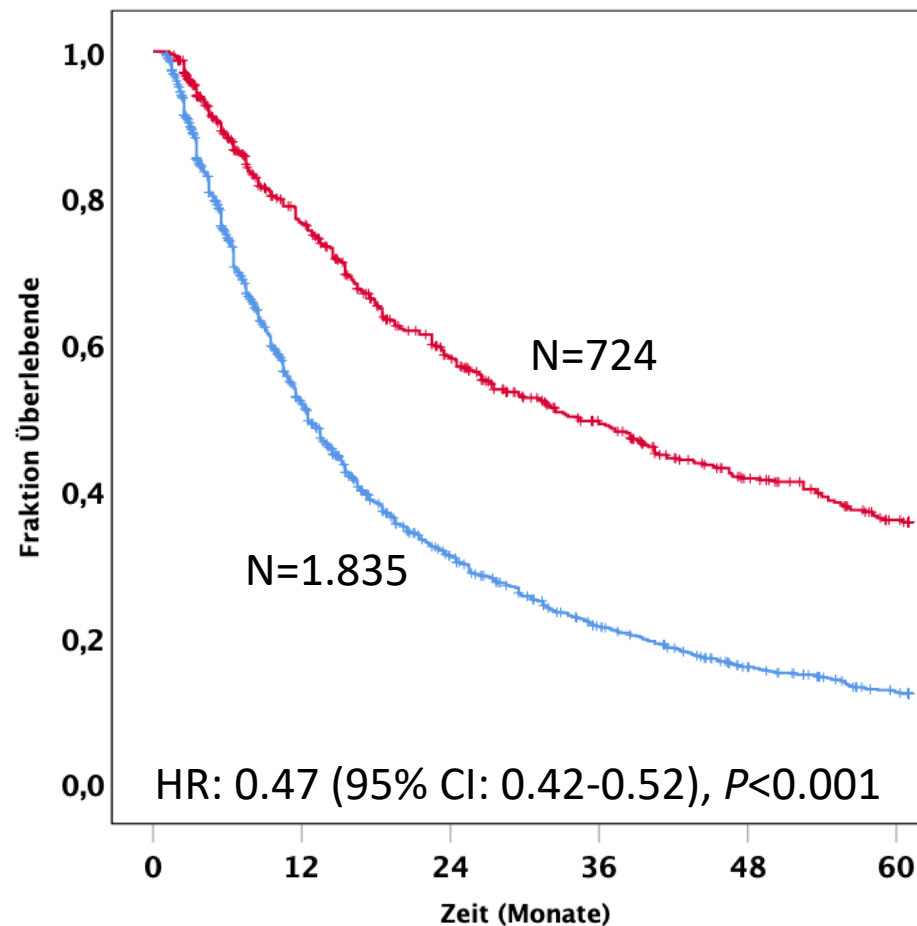


Gesamtüberleben* nach definitiver RT versus RCT (mit Platin)

≤ 70 Jahre

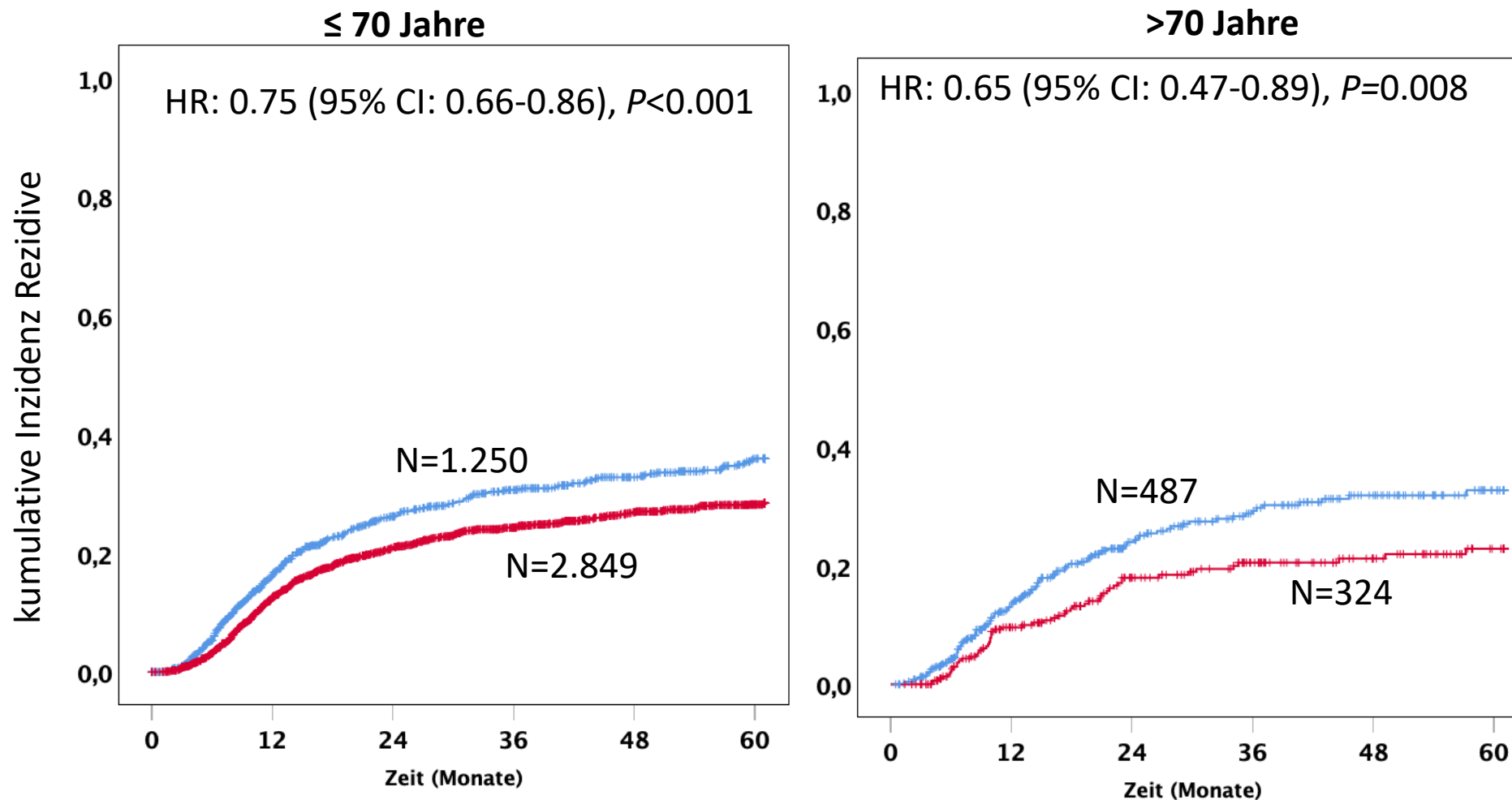


>70 Jahre



*zensiert nach 5 Jahren Follow-up

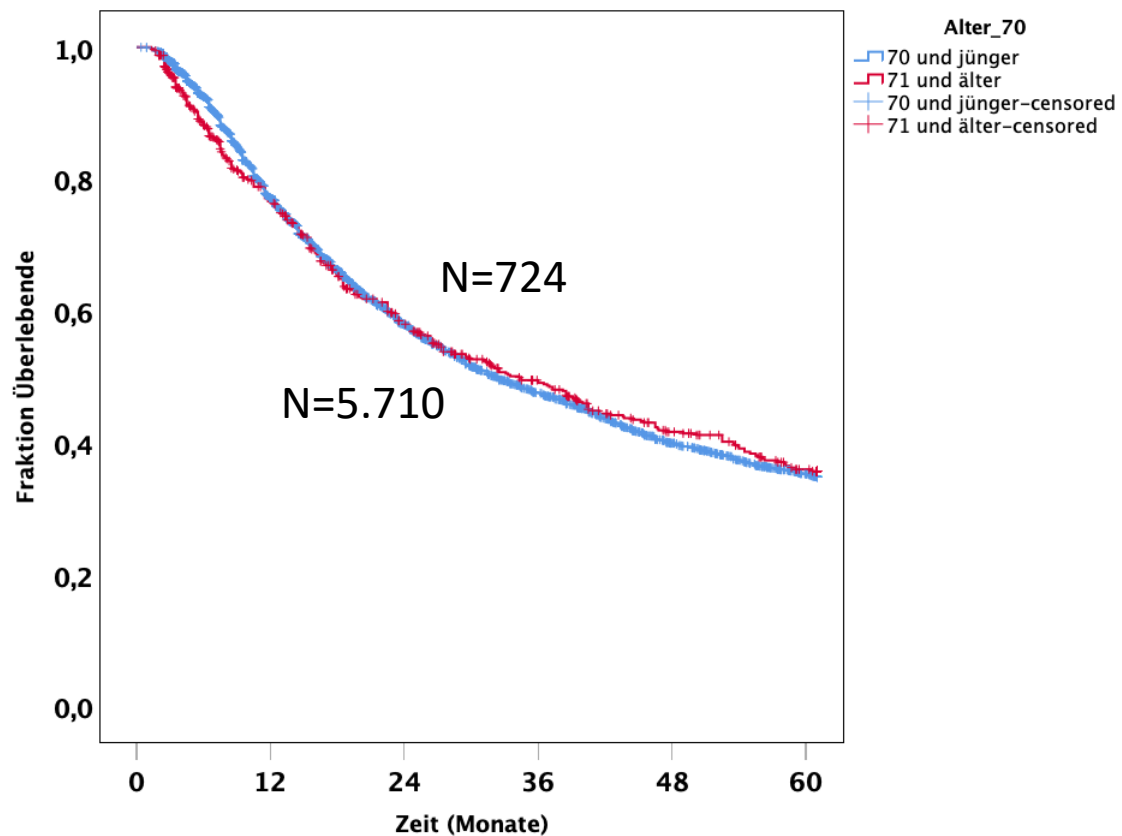
Auftreten lokoregionärer Rezidive* nach definitiver RT versus definitiver RCT (mit Platin)



*zensiert nach 5 Jahren Follow-up

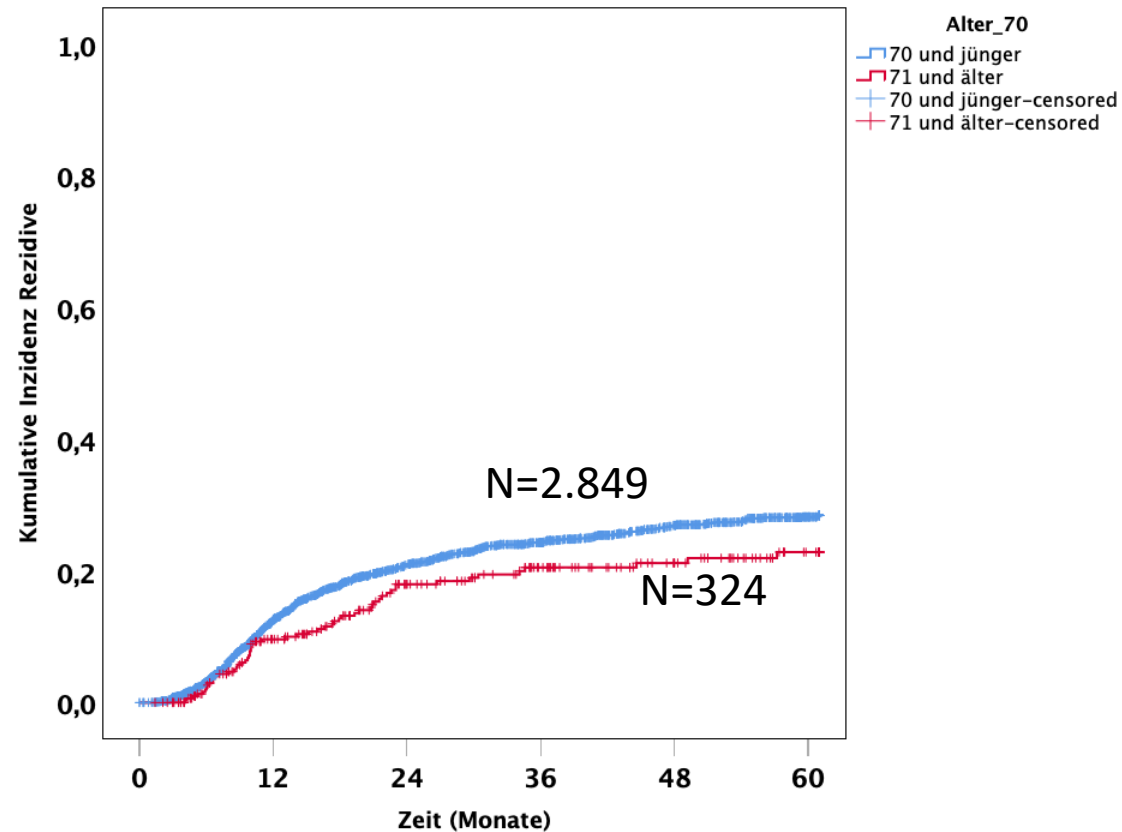
Direkter Vergleich von jüngeren und älteren Patienten

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

Parameter	Gesamtüberleben			Lokoregionäres Rezidivrisiko		
	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	
Sublokalisierung			<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

- Überlebensvorteil durch Hinzunahme von Platin zur definitiven RT bei älteren Patienten absolut vergleichbar mit Patienten ≤ 70 Jahre
- Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle durch Hinzunahme von Platin zur definitiven RT in Patienten > 70 Jahre
- Chronologisches Alter sollte nicht allein für Behandlungsentscheidung herangezogen werden

Publikation der Ergebnisse:

- *adt-netzwerk.de*
- *Vortrag 10. BOQK 2024*
- *Posterpräsentation ESMO 2025 (#1336P)*
- *Tinhofer I, et al. Eur J Cancer, under review*

Fragestellungen

Topic 1: Überlebensvorteil durch Platin-basierte Radiochemotherapie

bei älteren KHT-Patienten

Topic 2: Adjuvante Radiotherapie bei pT1/pT2 pN1 Mundhöhlen- und

p16-negativen Oropharynxkarzinomen

- Onkologischer Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei Patient:innen mit pT1/pT2- 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**
(S3-Leitlinie, Version 1.0; 2024)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.24	Beim pT1-pT2 (M0) HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinom mit nur einem befallenen Lymphknoten <3cm (ohne ECS) kann auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> • G1-G2 (HPV/p16 neg.) • L0 • V0 • Pn0 • R0 >5 mm 			EK

- **pN1 Studie:** Prospektive multizentrische Kohortenstudie zum Vergleich von OP versus OP + adjuvante RT für OSCC (pT1-2) oder OPSCC (pT1) mit solitärer Lymphknotenmetastase (ECS-)
 - 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

Kämmerer PW, et al. Cancers (Basel). 2023 Mar 18;15(6):1833. doi: 10.3390/cancers15061833

Welches Ergebnis hat die Hinzunahme der adjuvanten RT bei Patienten mit primärem Mundhöhlenkarzinom oder Oropharynxkarzinom (p16-negativ), Stadium pT1-2, pN1, R0 (UICC III nach TNM8 Klassifikation) in Bezug auf Gesamtüberleben und lokoregionäre Kontrolle?

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 <> III: N=8.246

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

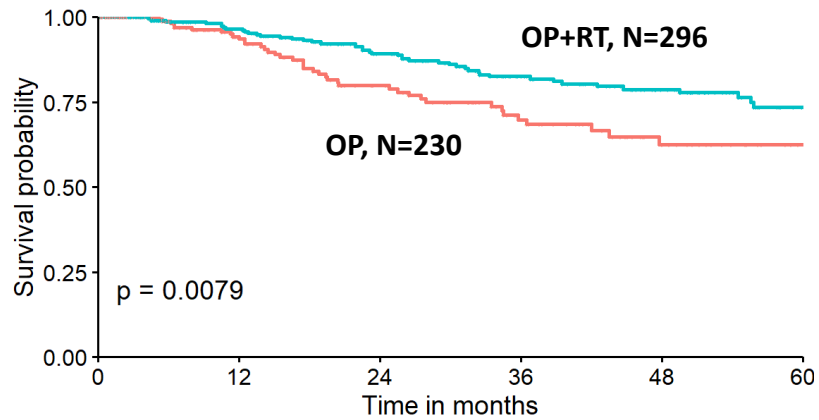
- pT3-4, pN0 oder pN2-3, R1-R2, LK <>1: N=1.422
- unklare Primärtherapie oder Therapieansprechen: N=57
- def. R(C)T, adj. RCT: N=83
- Gesamtdosis unb. oder <> 50-66 Gy: N=45
- Tod < 3,5 Monate nach alleiniger Resektion: 9

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

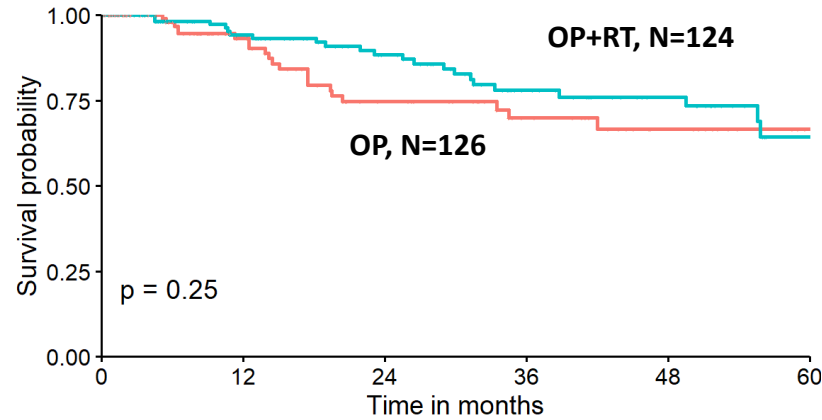
	Mundhöhle (N=250)	Oropharynx p16 negativ (N=276)	Gesamt (N=526)
Geschlecht			
Männlich	178 (71.2%)	199 (72.1%)	377 (71.7%)
Weiblich	72 (28.8%)	77 (27.9%)	149 (28.3%)
Alter bei Erstdiagnose			
Median [Min, Max]	64.6 [37.5; 93.9]	63.9 [37.0; 87.9]	64.6 [37.0; 93.9]
pT Stadium			
pT1	99 (39.6%)	119 (43.1%)	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 + adj RT	124 (49.6%)	172 (62.3%)	296 (56.3%)

Gesamtüberleben nach OP mit versus ohne adjuvante Radiotherapie

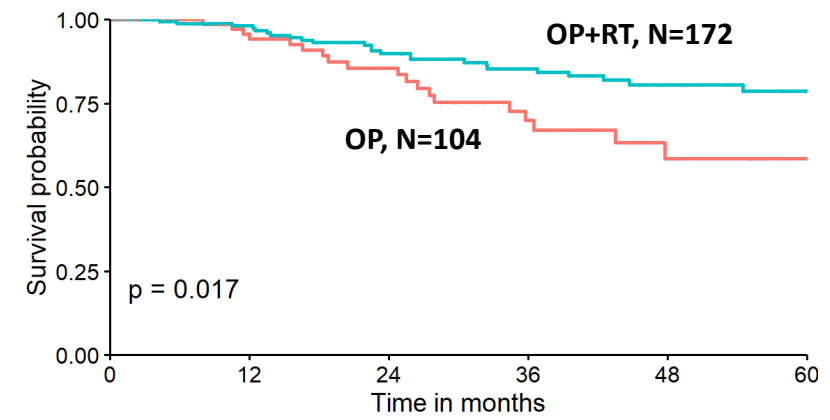
Gesamtkohorte, N=526



Mundhöhle, N=250

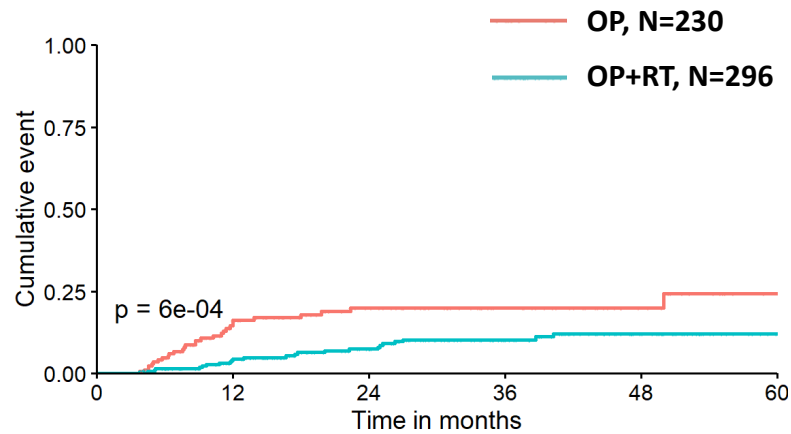


Oropharynx, N=276

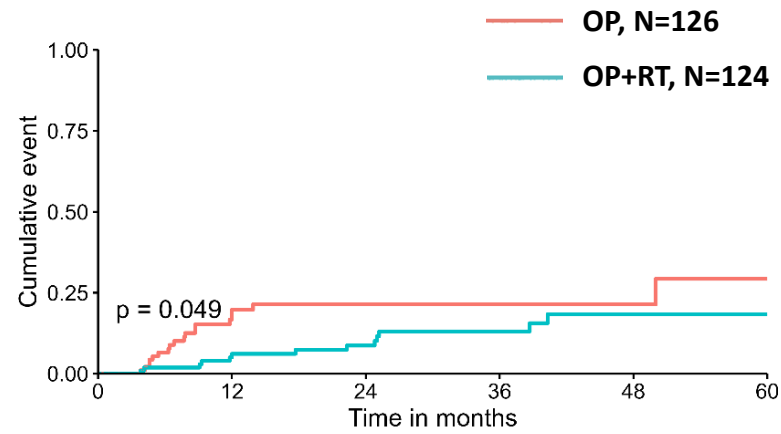


Auftreten lokoregionärer Rezidive nach OP mit versus ohne adjuvante Radiotherapie

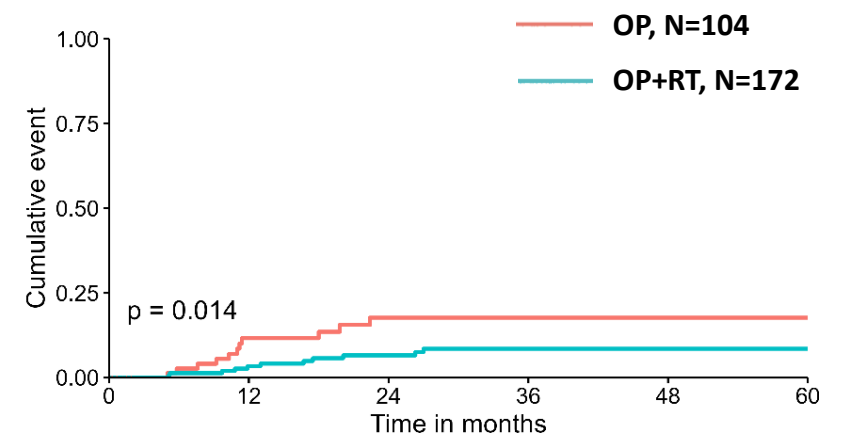
Gesamtkohorte, N=526



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	1.0			1.0		
ja	0.49	0.31; 0.75	0.001*	0.38	0.22; 0.67	<0.001*
Geschlecht						
männlich	1.0			1.0		
weiblich	0.75	0.45; 1.25	0.3	0.71	0.37; 1.34	0.3
Medianes Alter						
≤ 65 J.	1.0	—		1.0		
> 65 J.	1.29	0.84; 1.96	0.2	1.48	0.86; 2.53	0.2
pT Stadium						
pT1	1.0			1.0		
pT2	1.98	1.23; 3.19	0.005*	1.39	0.79; 2.46	0.3
Tumorentität						
Mundhöhle	1.0			1.0		
Oropharynx	0.83	0.54; 1.26	0.4	0.61	0.36; 1.06	0.08

HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall

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

Publikation der Ergebnisse:

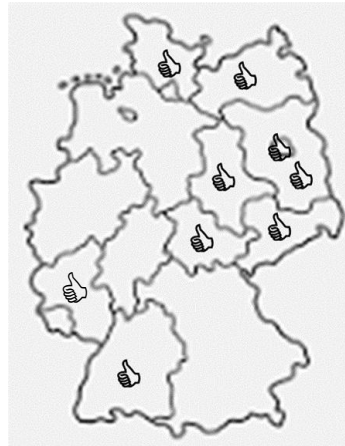
- adt-netzwerk.de
- *Vortrag 10. BOQK 2024*
- *Doll C, et al. Oral Oncol. 2025 Aug;167:107384. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107384.*

Einfluss dieser ADT Auswertung:

- *Interne Vorgehen in Charité KHT Tumorboard angepasst*
- *Publikation innerhalb der ersten Wochen bereits 5 mal zitiert*
(vorwiegend positiv, Kritik war meist fehlender ECOG-> möglicher Bias in der nicht bestrahlten Gruppe)

Zukünftige Forschungsfragen

- Die Rolle der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mundhöhlenkarzinom und Lippenkarzinom?
- cN+: Reicht eine selektive ND (+ Adjuvanz) oder muss es eine modifiziert-radikale ND im Rahmen der OP sein (+ Adjuvanz)?
- Spielt die Zeit eine Rolle für die Gabe der postoperativen adjuvanten Therapie? Sehr dünne Datenlage (6 Wochen).
- Überleben nach primärer Radio(chemo)therapie vs. primärem operativen Ansatz?
- Vergleich der Wirkung der Immuntherapie bei Patient*innen in Abhängigkeit des Ansatzes der Primärtherapie



Wunschliste:

↑Anzahl der datenliefernden Institutionen

Wichtige Einflussgrößen: HPV / p16, ECOG

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

... für Ihre
Aufmerksamkeit!

- **Datenliefernden Institutionen**

- **ADT**

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