



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft
Tumoren der Kopf-, Halsregion



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Wirkmechanismen und grundsätzliche Indikationen der Radiotherapie und kombinierten Radiochemotherapie

Hamburg

20. – 21. Januar 2010

Radiochemotherapie (RTChT): Rationale

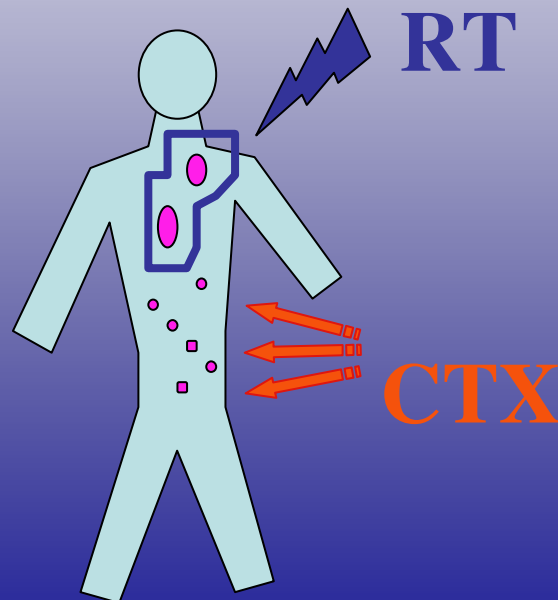
- Unterschiedliche Wirkungsmechanismen
 - additive Wirkung
 - höhere lokoregionäre Kontrollrate
- CTx wirkt auf Metastasen
 - verbesserte Überlebensrate
- Unterschiedliche Nebenwirkungsspektren
 - verminderte Toxizität

Interaktion zwischen RT und medikamentöser Tumortherapie

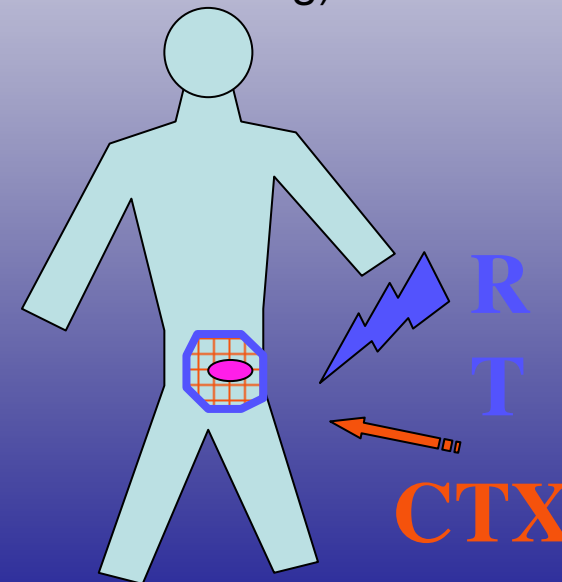
- Spatial Cooperation
(räumliches Zusammenwirken)
- Radiation Sensitization
(neben direkter Zytotoxizität durch CTX
Effekte im RT-Zielvolumen, die Wirkung verstärken)
- Toxicity independence
(Kombination von RT und CTX so wählen, dass überlappende
Toxizität minimal bzw. gering) „biologicals“

Interaktion: Kombinierte RTChT

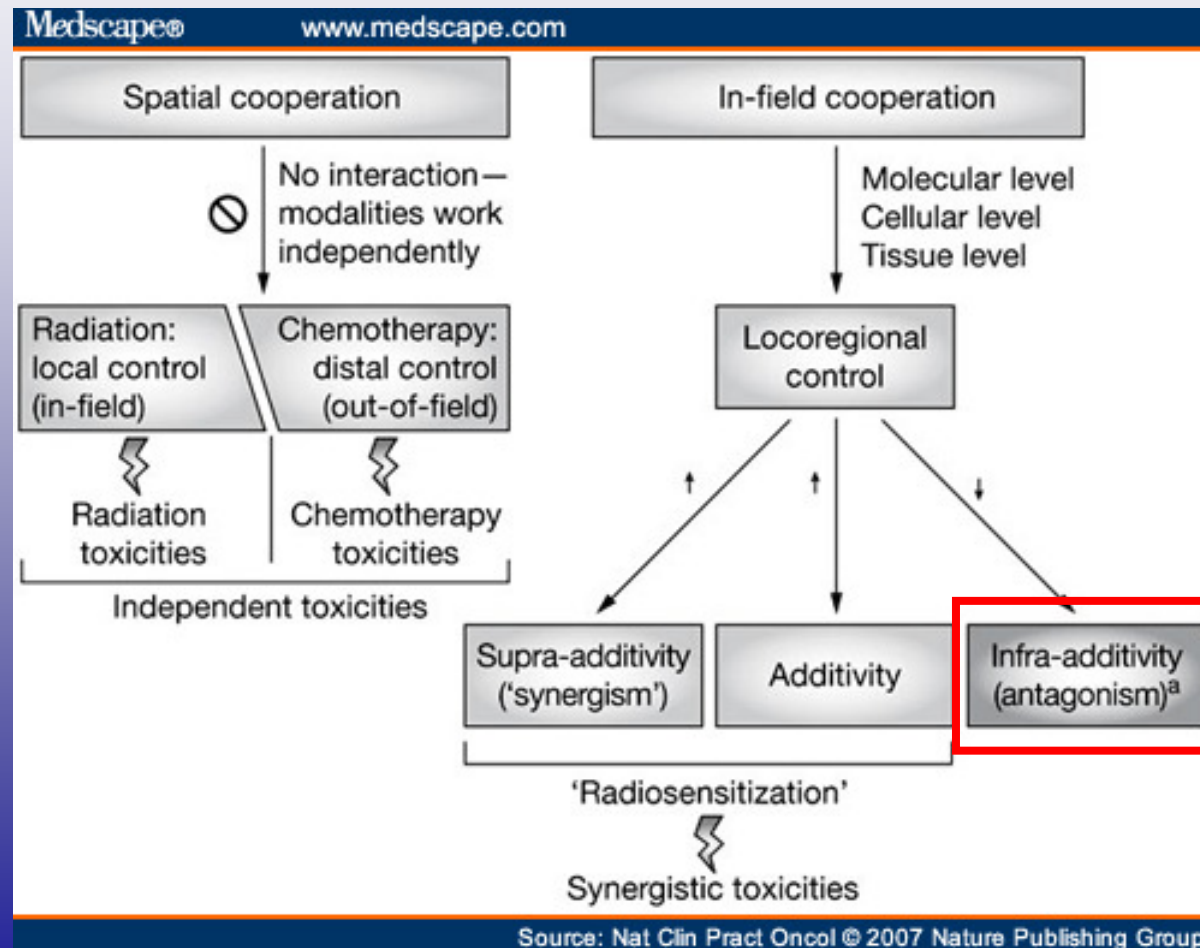
- Chemotherapie, systemisch zur Therapie von Metastasen
- Radiotherapie, lokal zur Therapie des (Primär)tumors



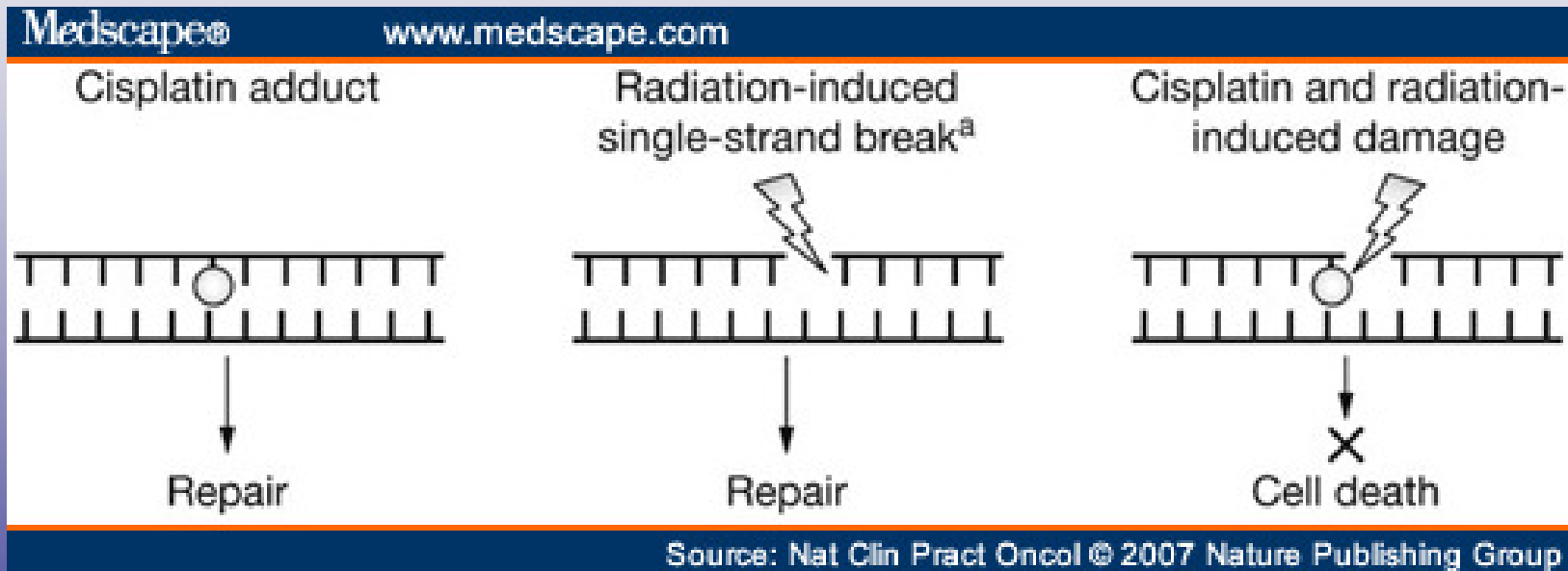
- Radiotherapie und Chemotherapie sind unabhängig voneinander am Tumor wirksam (Additivität)
- Das Chemotherapeutikum verstärkt die Strahlenwirkung am Tumor (Radiosensibilisierung)



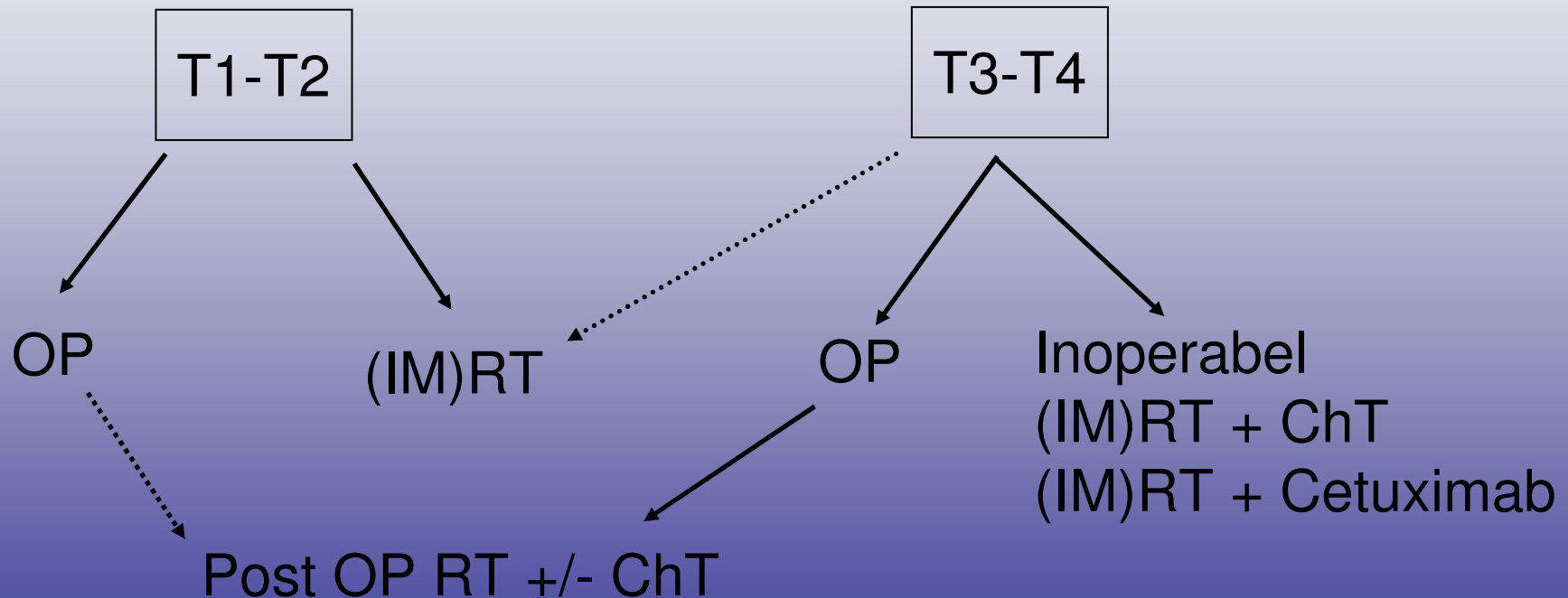
Interaktion: Kombinierte RTChT



Interaktion RTChT: Cisplatin



Kopf-Hals-Tumoren: Behandlungsoptionen



Keine prä-OP RT/RTChT, da bislang keine Vorteile

Primäre Strahlentherapie

Konventionelle Fraktionierung: 2 Gy/ Fraktion

| Autor | Dosis | LC | Survival |
|-----------------------|-------|----------|----------|
| Datta, 1989 | 66 | 33% (2a) | 45% (2a) |
| Merlano, 1996 | 70 | 32% (3a) | 15% (3a) |
| Calais, 1999 | 70 | 42% (3a) | 31% (3a) |
| Horiot, 1992 | 70 | 40% (5a) | 30% (5a) |
| Van den Bogaert, 1995 | 70 | 27% (5a) | 18% (5a) |
| Horiot, 1997 | 70 | 46% (5a) | 27% (5a) |

Primäre Strahlentherapie Hyperfraktionierung Dosis/ Fraktion < 1.8 Gy

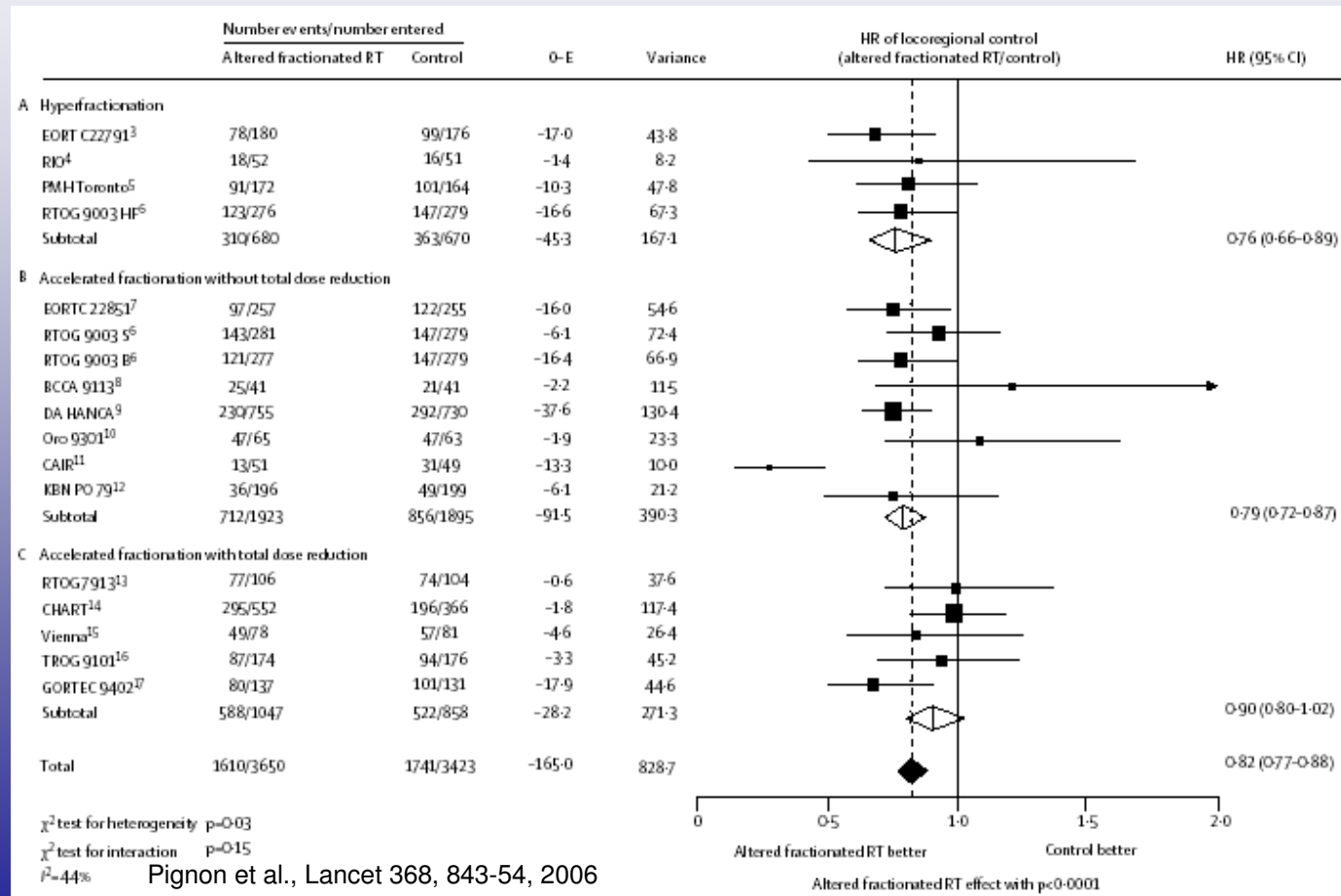
| | Dosis (Gy) | LC | Surv |
|-------------|---------------|------------|-------------|
| Pinto 1991 | 70.4/ 2 x1.1 | 84% (3.5a) | 27% (3.5 a) |
| Datta 1989 | 79.2/ 2 x 1.2 | 63% (2a) | 71% (2a) |
| Horiot 1992 | 80.5/ 2x 1.15 | 59% (5a) | 39% (5a) |

Primäre Strahlentherapie Akzelerierung: Dosis/ Woche >10 Gy

| | Dosis (Gy) | LC | Survival |
|-----------------|--------------|----------|----------|
| Overgaard 2003 | 66 Gy/ 5.5w | 70% (5a) | 56% (5a) |
| Skladowski 2000 | 70Gy/ 5w | 83% (3a) | 78% (3a) |
| Jackson 1997 | 66 Gy/ 3.4 w | 49% (3a) | 50% (3a) |

Akute Nebenwirkungen (Mukositis G3/4) signifikant erhöht

Primäre Strahlentherapie modifizierte Fraktionierung- Metaanalyse

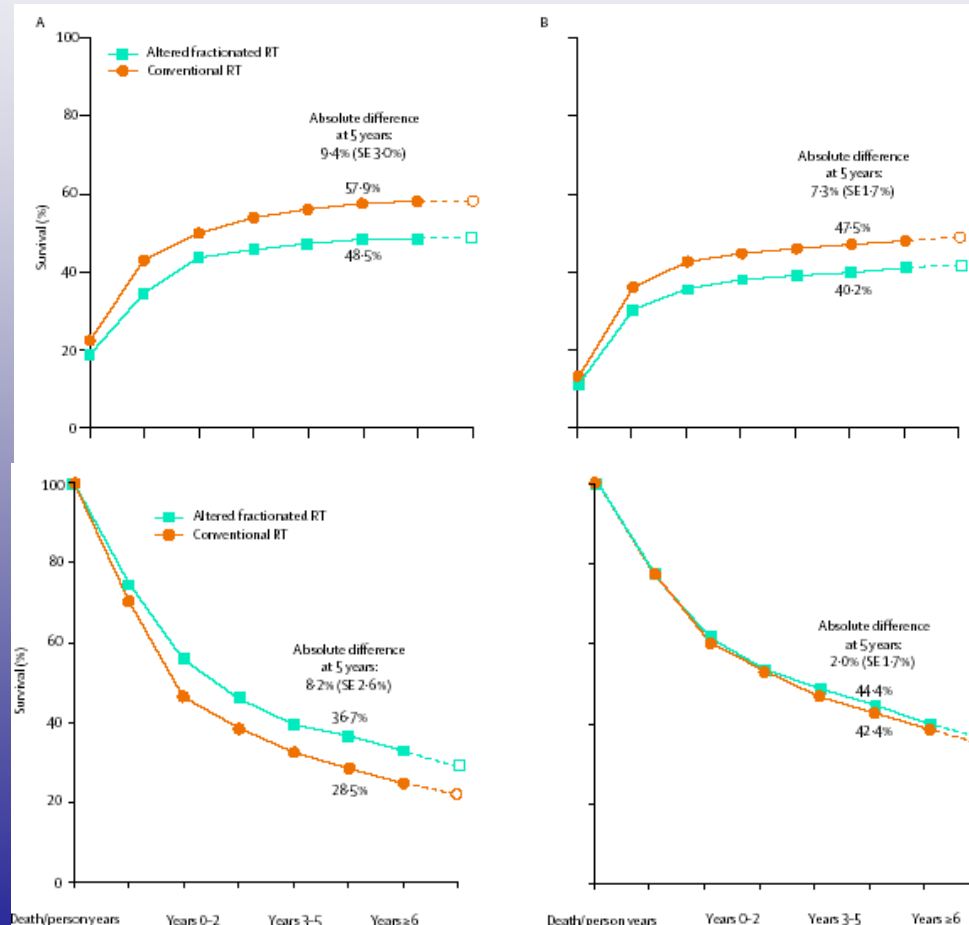


Primäre Strahlentherapie modifizierte Fraktionierung- Metaanalyse

Hyperfraktionierung

Akzelerierung

Lokoregionäre Rezidive



Pignon et al., Lancet 368, 843-54, 2006

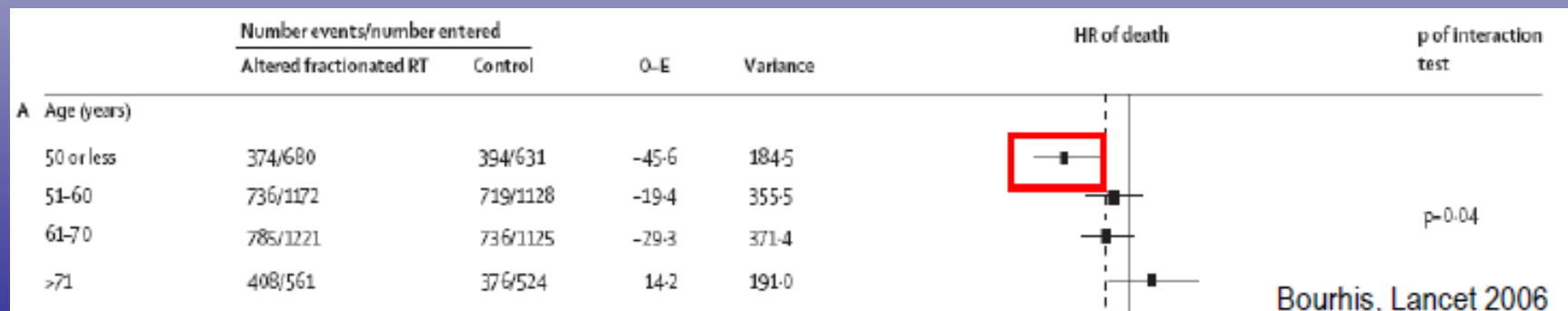
Survival

HNO-PEC: Was bringt eine geänderte Fraktionierung bei alleiniger RT ?

Hyperfraktionierung: signifikanter Vorteil lokoregionär und im Überleben bei Dosisescalation (8% nach 5J)

Akzelerierung: bessere lokoreg. Kontrolle, kein Vorteil im ÜL

HF/AF: hat besonders Vorteil bei jüngeren Patienten





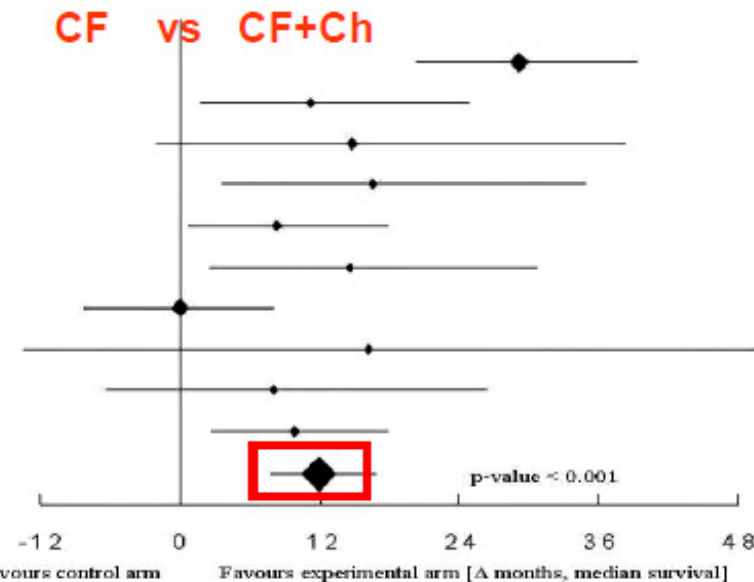
H&N Tumoren: alternative Fraktionierungen und Chemo

W. Budach Metaanalyse (BMC Cancer, 2006): (32 Studien, 10225 Pat)

RChT: CF vs. CF-ChT: +12 Monate

| publication | delta 2 year OS [%] | delta month | LCL | UCL | N weight |
|-----------------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Sanchiz [18] | +15.6 | 29.2 | 20.3 | 39.3 | 577 |
| Lo [24] | +16.9 | 11.2 | 1.6 | 24.9 | 136 |
| Browman [25] | +11.8 | 14.8 | -2.0 | 38.4 | 175 |
| Jerimic [26] | +21.1 | 16.5 | 3.5 | 34.9 | 106 |
| Adelstein [27] | +13.5 | 8.4 | 0.7 | 17.9 | 182 |
| Jeremic [26] | +19.9 | 14.6 | 2.5 | 30.8 | 106 |
| Grau [28] | <0.1 | 0.1 | -8.3 | 8.2 | 466 |
| Adelstein [29] | +6.4 | 16.2 | -23.4 | 66.5 | 100 |
| OLMI [30] | +8.9 | 8 | -6.4 | 26.4 | 127 |
| Denis, Calais [31,32] | +16.2 | 9.9 | 2.6 | 18.0 | 222 |
| total | 13.3 (9.8-16.3)* | 12.0 | 7.7 | 16.9 | 2197 |

Test for heterogeneity: variance 0.40 mean(sq) 0.70 chi-square 0.57 p 0.999



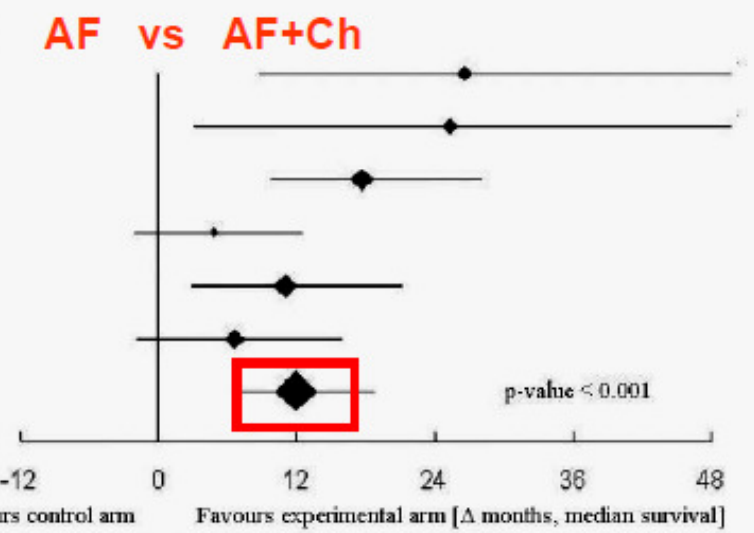
Dia: C. Giro
Strahlentherapie
Düsseldorf
DEGRO refresher

H&N Tumoren: alternative Fraktionierungen und Chemo

Budach Metaanalyse (BMC Cancer, 2006): (32 Studien, 10225 Pat)

RChT: HF/AF vs. HF/AF- ChT: +12 Monate

| publication | delta 2 year OS [%] | delta months | LCL | UCL | N | weight |
|----------------|---------------------|--------------|------|------|------|--------|
| Jeremie [33] | +21.6 | 26.6 | 8.6 | 52.9 | 130 | |
| Brizel [34] | +18.1 | 25.3 | 3.1 | 62.0 | 116 | |
| Wendt [35] | +25.1 | 17.7 | 9.8 | 28.0 | 270 | |
| Staar [36] | +7.8 | 4.9 | -2.1 | 12.7 | 240 | |
| Dobrowsky [37] | +17.6 | 11.0 | 2.8 | 21.3 | 161 | |
| Budach [12] | +6.8 | 6.6 | -2.0 | 16.1 | 384 | |
| total | 14.7 (8.9-20.3)* | 12.0 | 6.7 | 18.8 | 1301 | |



Test for heterogeneity:

| variance | mean(sq) | chi-square | p |
|----------|----------|------------|-------|
| 0.60 | 0.58 | 1.05 | 0.959 |

Dia: C. Giro
Strahlentherapie
Düsseldorf
DEGRO refresher

RT vs. RT-CHX (Metaanalyse): Vorteil durch kombinierte RChT.
Kein Vorteil im Vergleich CF vs AF.

Budach Metaanalyse (BMC Cancer, 2006): (32 Studien, 10225 Pat)

RChT: CF vs. CF-ChT: +12 Monate

HF/AF vs. HF/AF- ChT: +12 Monate

RT alleine: HF vs CF: +14 Monate

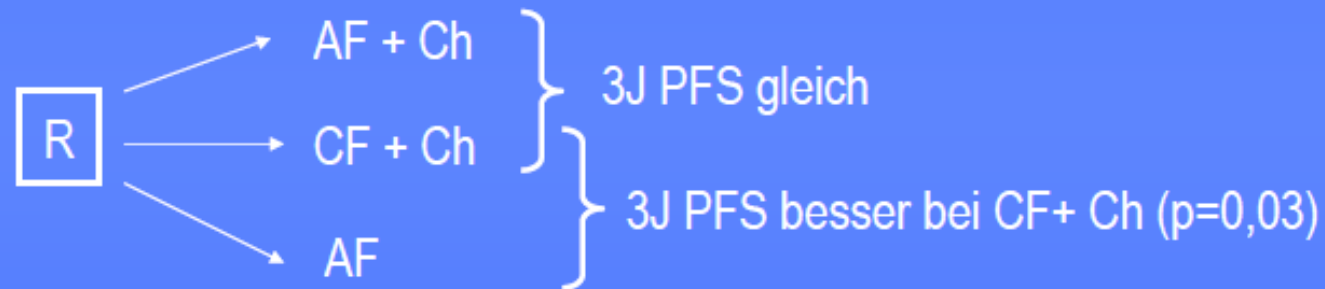
AF vs CF: kein Vorteil

Dia: C. Giro
Strahlentherapie
Düsseldorf
DEGRO refresher

H&N Tumoren: Was bringt eine geänderte Fraktionierung bei RChT?

GORTEC Trial 99-02 (Bourhis): Phase III, 840 Pat.

Dia: C. Giro
Strahlentherapie
Düsseldorf
DEGRO refresher



⇒ Keine AF notwendig bei begleitender Chemo
z.Zt. unklar, ob HF+ChT vs CF+ChT von Vorteil ist.



H&N Tumoren: Simultane RChT

Nebenwirkungen erhöht:

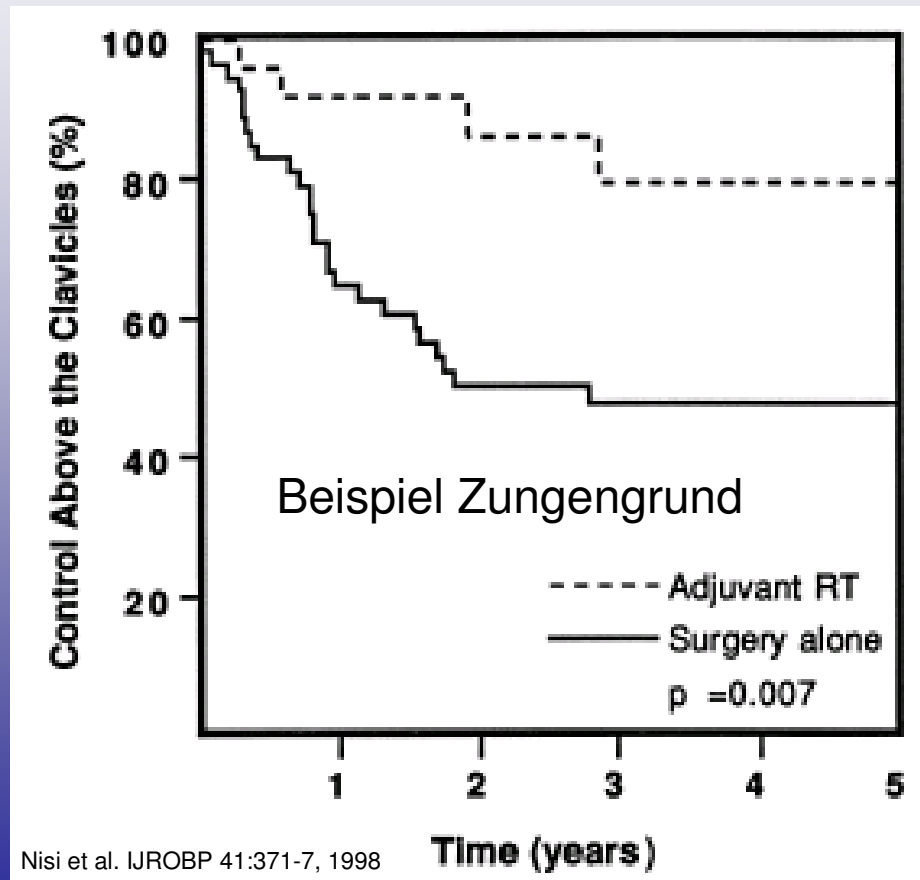
- Mukositis Grad III/IV bei **75%** mit Chemo (Budach JCO 2005, Staar IJROBP 2001, Wendt JCO 1998)
- ohne Chemo **15-30%** weniger (Jeremic Radiother Oncol 1997, Denis JCO 2004, Olmi IJROBP 2003).

Standard:

- RChT mit **Cisplatin** (20 mg/m² +/- 5-Fu 600mg/m² d1-5 oder Cisplatin 100 mg/m² d1,22,43).
- Falls kein Cisplatin möglich, dann **Carboplatin** oder **MMC**
- Falls keine Chemo möglich, dann **HFRT**

Dia: C. Giro
Strahlentherapie
Düsseldorf
DEGRO refresher

Postoperative RT



- | | OP | OP/RT |
|-------------|----|-------|
| n | 55 | 24 |
| Stadium (%) | | |
| I | 11 | 0 |
| II | 16 | 4 |
| III | 29 | 13 |
| IV | 44 | 83 |
- Dosis (Gy) 62 (48-74)

Faktoren für hohes Rezidivrisiko

- pT3 R1
- pT4
- >2 positive Lymphknoten
- Extrakapsuläre Tumorextension

HNO-PEC: adjuvant: Hochrisiko-Situation

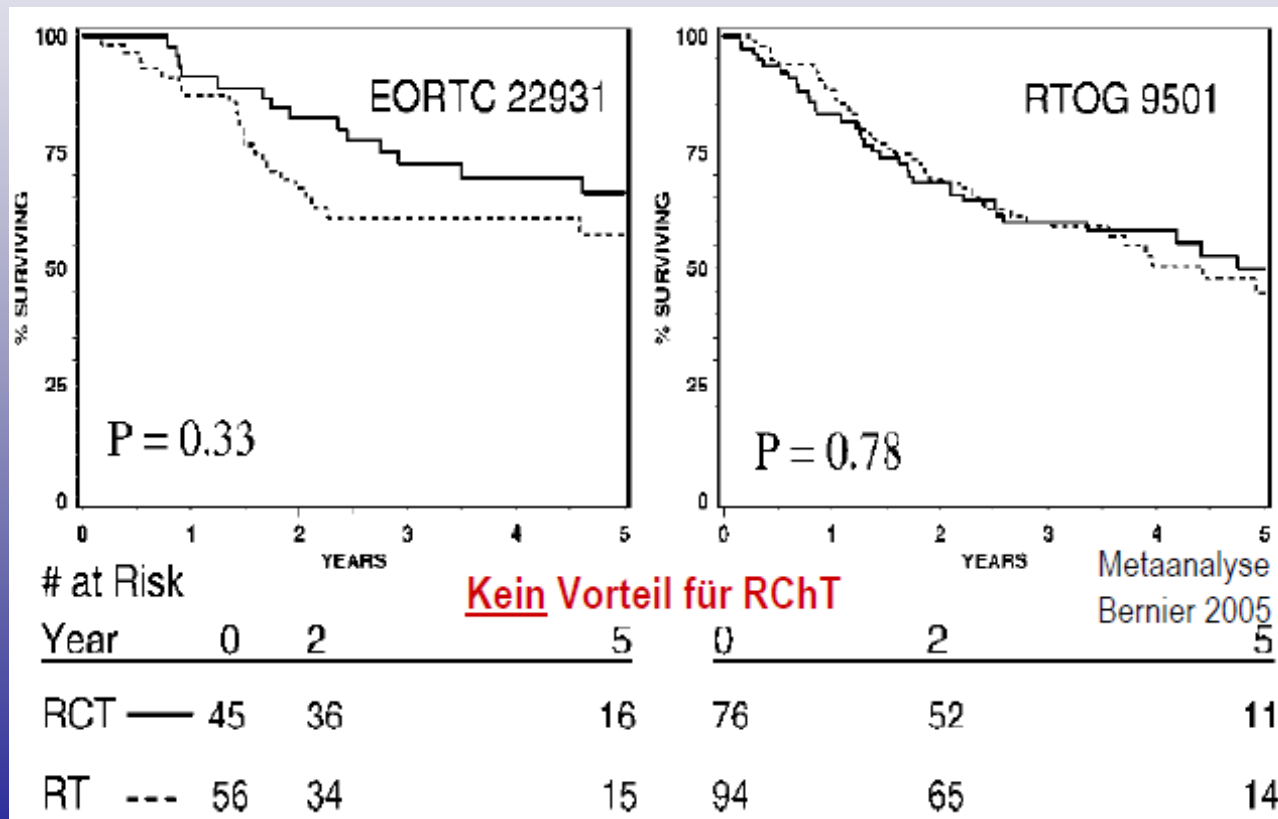
Adjuvante RT vs. RTChT, randomisierte Studien

| Studie | n | lokoreg. Kontr. (2J) | | | Überleben (2J) | | |
|--|-----|----------------------|--------|--------|----------------|--------|-------|
| | | RT | RT+CHX | p | RT | RT+CHX | p |
| EORTC '04 (66 Gy ± DDP) | 334 | 69% | 84% | <0.001 | 59% | 74% | <0.01 |
| RTOG '04 (60-66 Gy ± DDP) | 459 | 74% | 79% | 0.01 | 57% | 63% | n.s. |
| ARO Fietkau '06 (64 Gy ± 2x DDP/5-FU) | 440 | 72% | 89% | 0.026 | 49% | 58% | 0.11 |

geplant 1. Studie plus Panitumumab oder Erbitux EORTC oder 2. plus adj. CTX

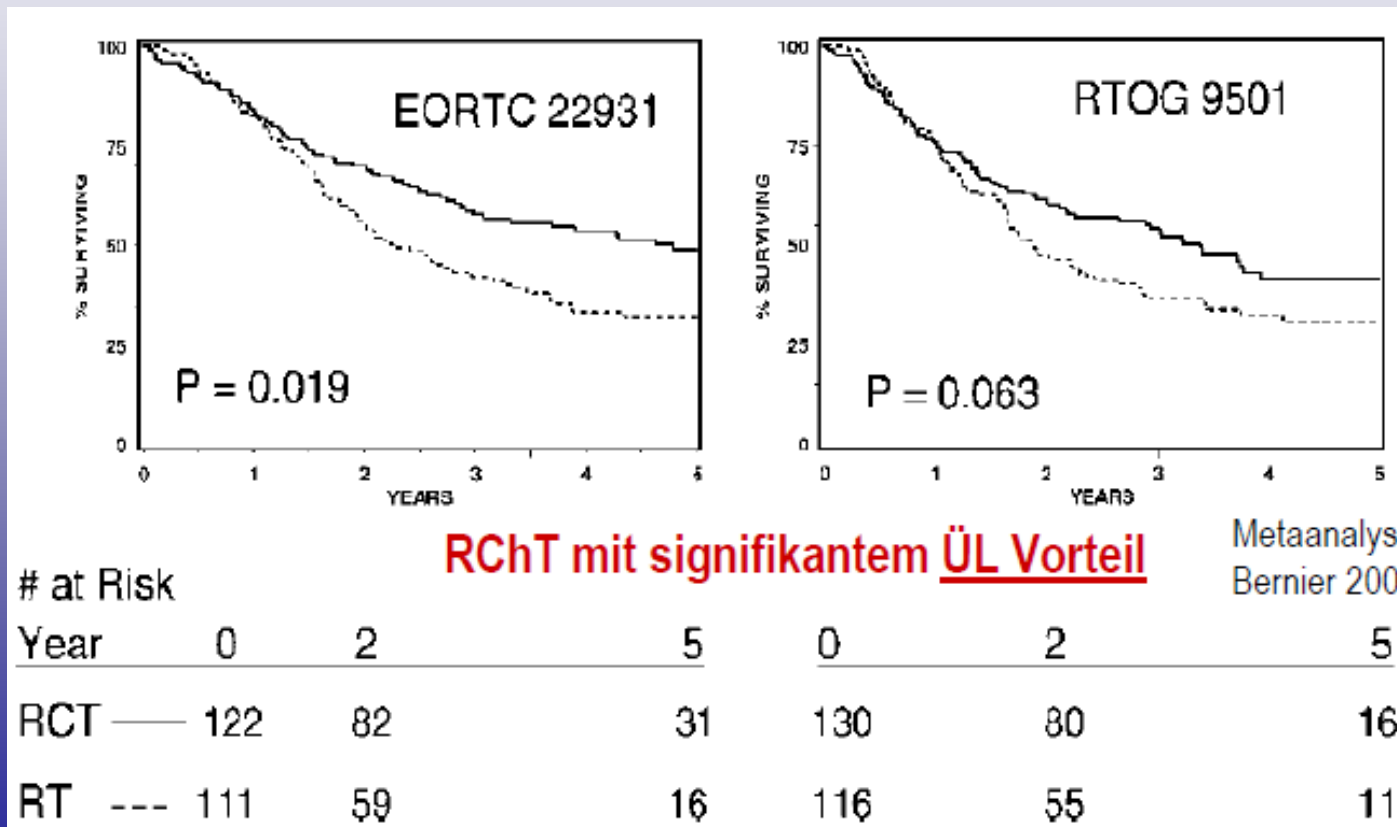
HNO-PEC: Was sind die Hochrisiko-Situationen ?

Subgruppe: R0 (> 5mm) und kein LK-Kapseldurchbruch




HNO-PEC: Was sind die Hochrisiko-Situationen ?

Subgruppe: R1 (< 5mm) oder LK-Kapseldurchbruch



HNO-PEC: LAW

| | | |
|------------|--|--|
| cN+ | Corry (Head Neck 2008): 102 Pat. mit cN2/3, keine ND, mit RChT -> bei CR nach RChT: 0% LK failure | therapeutische ND +/- RT(Ch)T |
| pN+ | Peters 1993, EORTC '04 , RTOG '04 , ARO Fietkau '06 | RT/ RChT bes. bei extrakapsulärem Befall |
| pN1 | DÖSAK pN1 Studie: pT1/2 pN1 R0 und keine Kapselüberschreitung  | ungeklärt |

Kopf-Hals-Tumoren: LAW/LK-Level

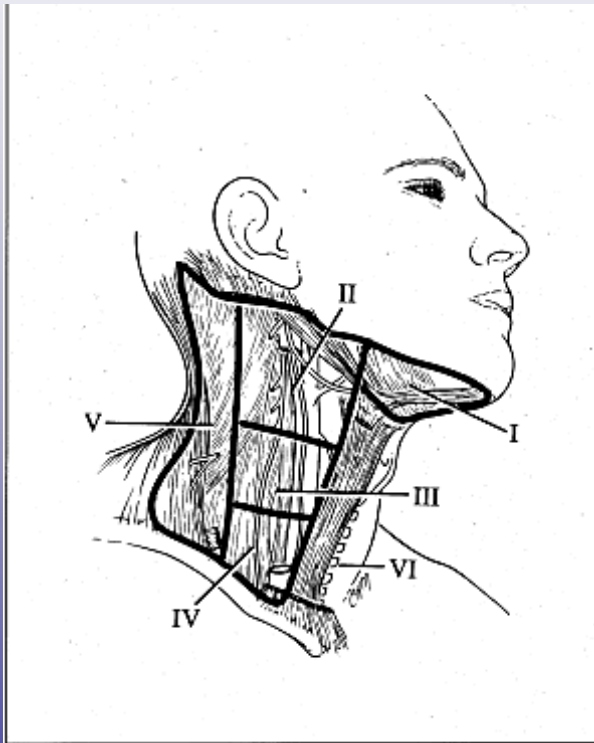


Figure 1: Cervical Lymph Nodes—Division of cervical lymph nodes by levels. Level I = submental and submandibular group; level II = upper jugular group; level III = middle jugular group; level IV = lower jugular group; level V = posterior triangle group; level VI = anterior compartment group. Reprinted, with permission, from *Arch Otolaryngol* 17:601-605, 1991. © 1991, American Medical Association.

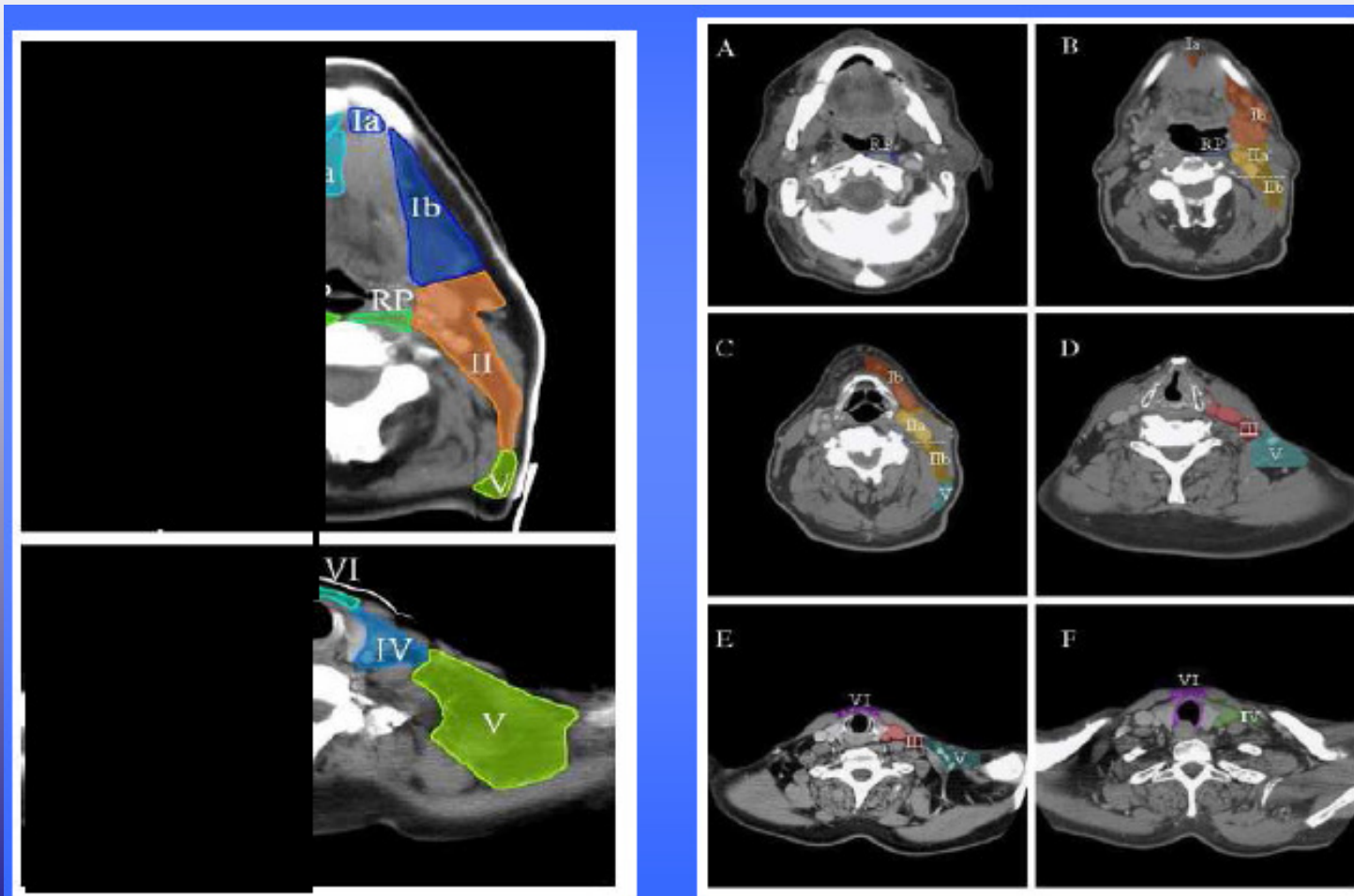


Prof. Dr. med. C. Petersen
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

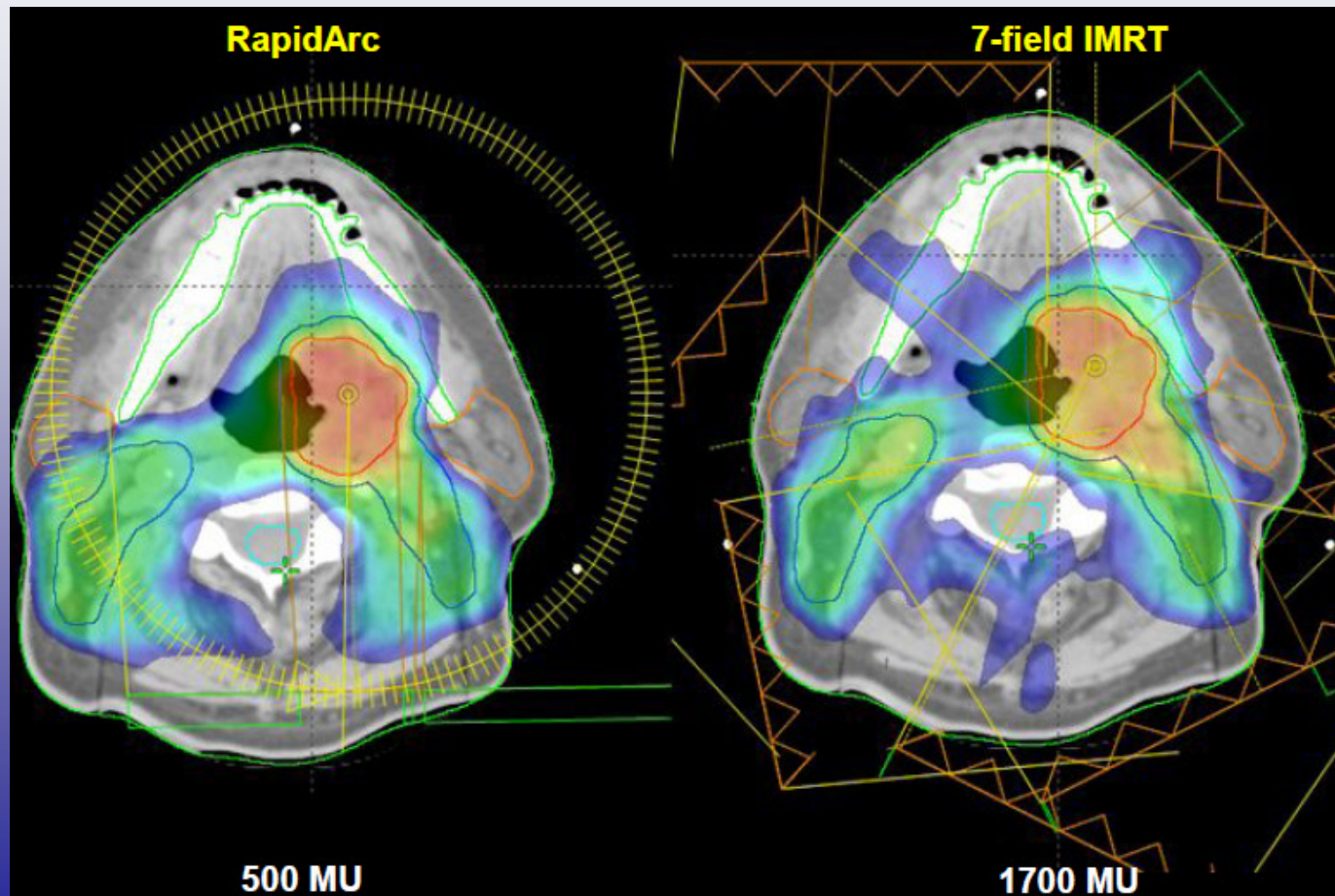
LAW: Was will der Radioonkologe wissen ?

- Metastasenstatus
Gesamt sowie bezogen auf die einzelnen Halslevel
- Schnitttrand ND
- ECE
- Infiltration Nachbarstrukturen

Kopf-Hals-Tumoren: N-Status



Intensitätsmodulierte Strahlentherapie IMRT



PET/CT-Verlaufskontrolle

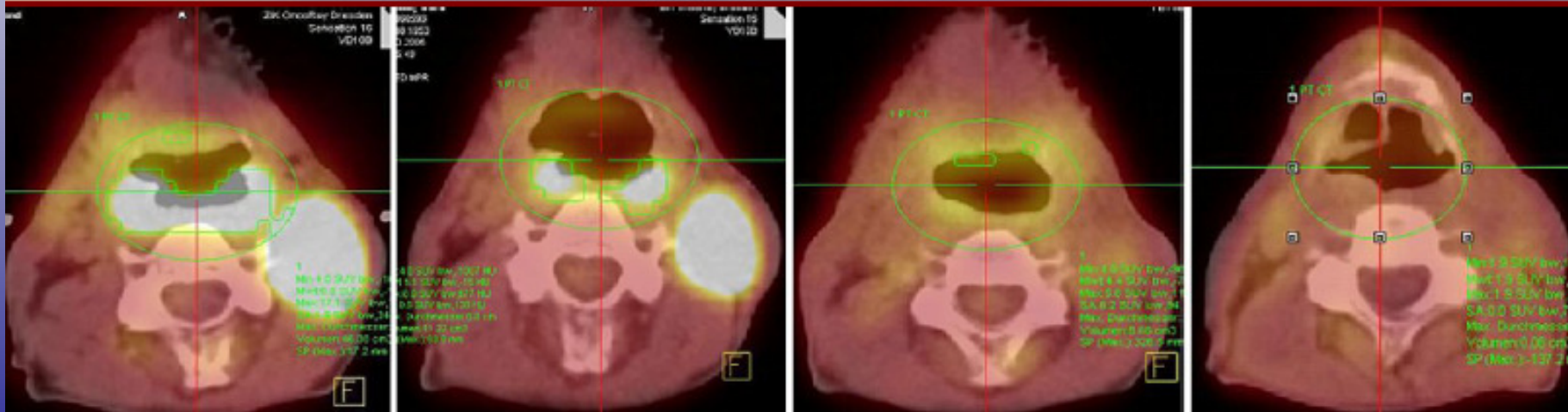
PET-CT HNO-Tumoren

0 Gy

20 Gy

40 Gy

60 Gy

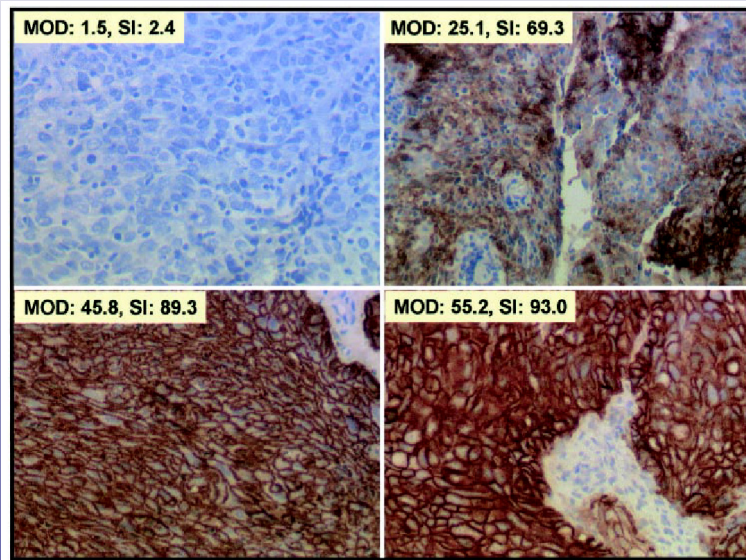


ESCALOX Studie Muenchen

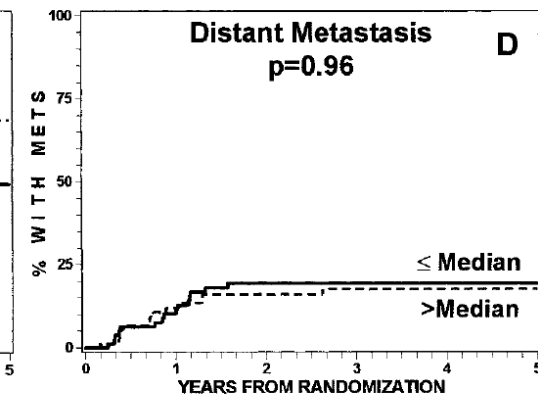
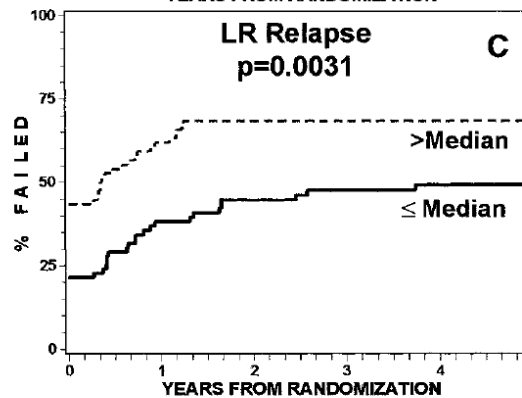
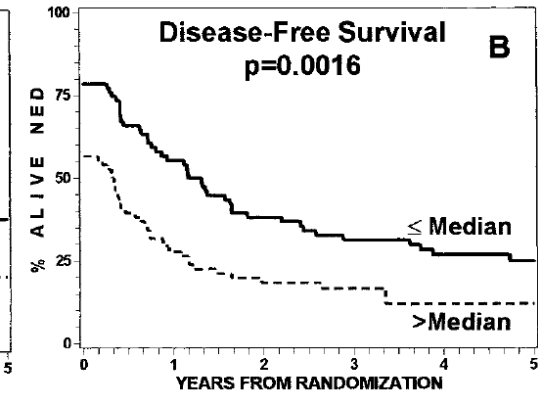
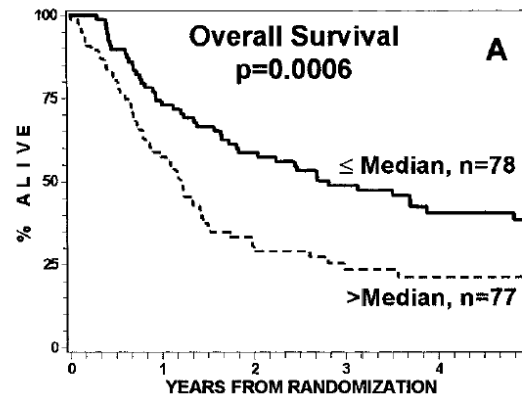
Medikamentöse Tumorthherapie der Kopf-, Hals-Tumoren

Prof. Dr. med. C. Petersen
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

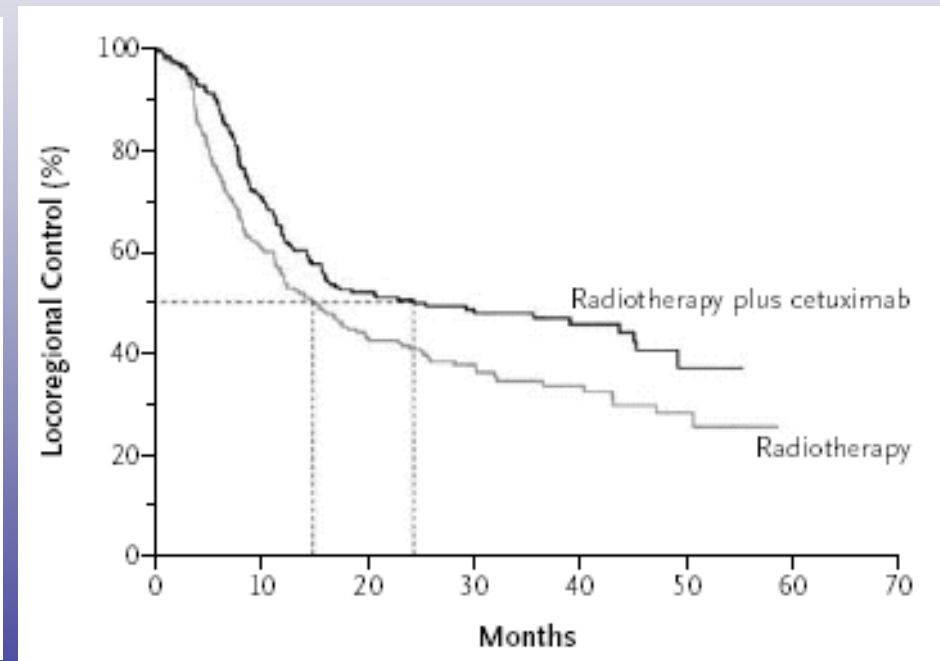
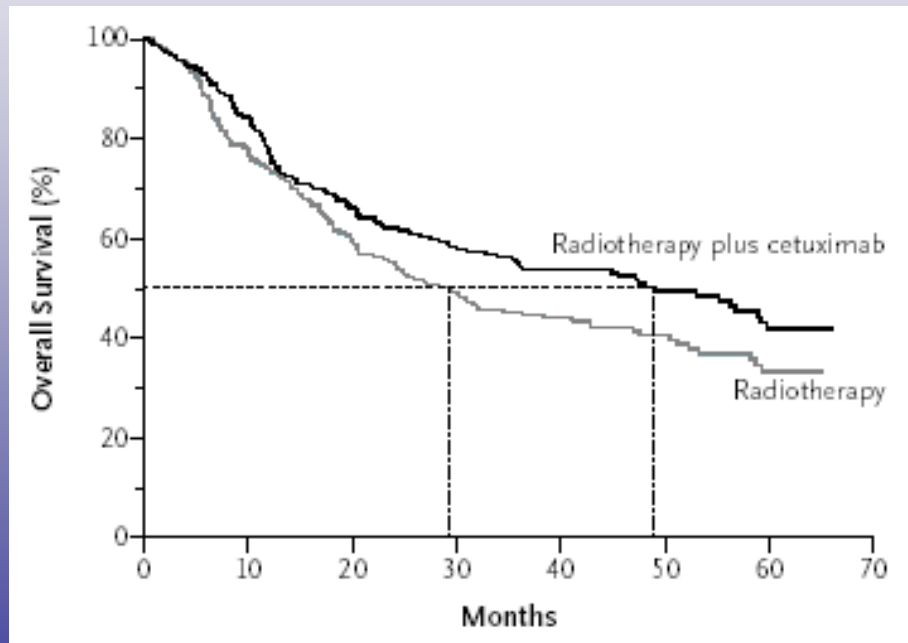
EGFR-Expression: prognostisch für die Ergebnisse einer RT von HNO-Tumoren



Ang et al., Cancer Res 62: 7350-7356, 2002



RT ± C225 (Etuximab): Phase III bei inoperablen HNO-Tumore (n=424)



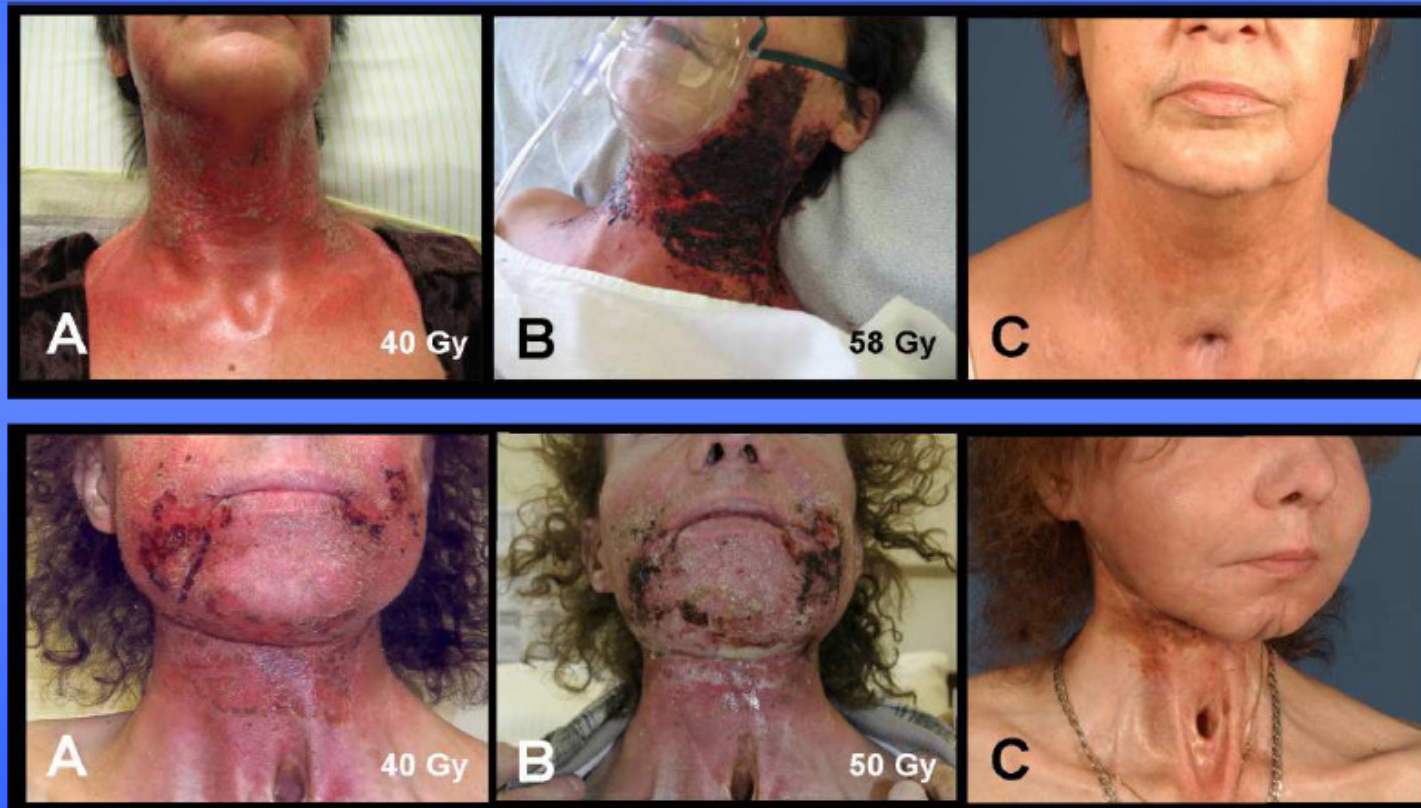
Bonner. et al. NEJM 354:567-78, 2006

Offene Fragen biologicals

Kombination mit Radiochemotherapie in der Primaersituation ?

In der Adjuvanssituation ?

H&N Tumoren: Cetuximab NW => Sepsis möglich!



Budach et al (NEJM 2007) und Boelke et al (Strahlenther Onkol 2008)

Zusammenfassung I

- Postoperative Strahlentherapie konventionell bis 60 Gy
- Bei hohem Rezidivrisiko Strahlentherapie bis >60 Gy zusammen mit einer (platinhaltigen) Chemotherapie
- Bei Inoperabilität: Strahlentherapie in Kombination mit einer (platinhaltigen) Chemotherapie
- Entwicklungen Strahlentherapie:
 - verbesserte Diagnostik/Therapieplanung (PET/CT)
 - präzisere Strahlentherapie (IMRT)

Zusammenfassung II

- Radiochemotherapie verbessert die lokale Kontrolle und das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren in der primären wie in der postoperativen Situation
- Eine Reduktion der Fernmetastasen ist nicht gesichert
- Neue Substanzen (z.B. EGFR-Antagonisten) befinden sich derzeit in der klinischen Testung



DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !

Fragen ?