



Medikamentöse Therapie von Kopf-Hals-Tumoren 2024

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Leitlinien zur medikamentösen Therapie

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms

Langversion 1.1 – November 2019
AWMF-Registernummer: 017/0760L



onkopedia leitlinien



Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

AWMF-Registernummer: 007/1000L
Version 3.0 – März 2021



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Head and Neck Cancers

Version 3.2024 — February 29, 2024

NCCN.org



SPECIAL ARTICLE

ESMO—EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease

P. Bossi¹, A. T. Chan², C. Even³ & J.-P. Machiels^{4,5}, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

Ann Oncol 2023;34:247-250


Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS—ESMO—ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J.-P. Machiels^{1,2,†}, C. René Leemans^{3,†}, W. Golusinski⁴, C. Grau⁵, L. Licitra⁶ & V. Gregoire⁷, on behalf of the EHNS Executive Board*, ESMO Guidelines Committee* and ESTRO Executive Board*

Ann Oncol 2020;31:1462-1475

Neu 2024

publiziert bei:  AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

 Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms

Version 1.0 – März 2024
AWMF-Registernummer: 017-082OL

Leitlinie (Langversion)

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-082OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Praevention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf

Systemtherapie bei HNSCC: Settings

1. Definitive Therapie bei Inoperabilität oder nur mutilierender OP (i.d.R. Radiochemotherapie)
2. Induktionstherapie vor OP oder definitiver Radio(-chemo)therapie
3. Adjuvante Therapie nach R0/R1-Resektion (i.d.R. RCT)
4. Palliative Therapie (Rezidiv nach OP/multimodaler Therapie oder Metastasierung)
 - Palliative 2nd-Line-Therapie

Nasopharynxkarzinom

(In Deutschland ca. 800 Neuerkrankungen pro Jahr, in Taiwan, Südchina, Südostasien, Nordafrika 30x höhere Inzidenz)

Nasopharynxkarzinom: NCCN 3.2024

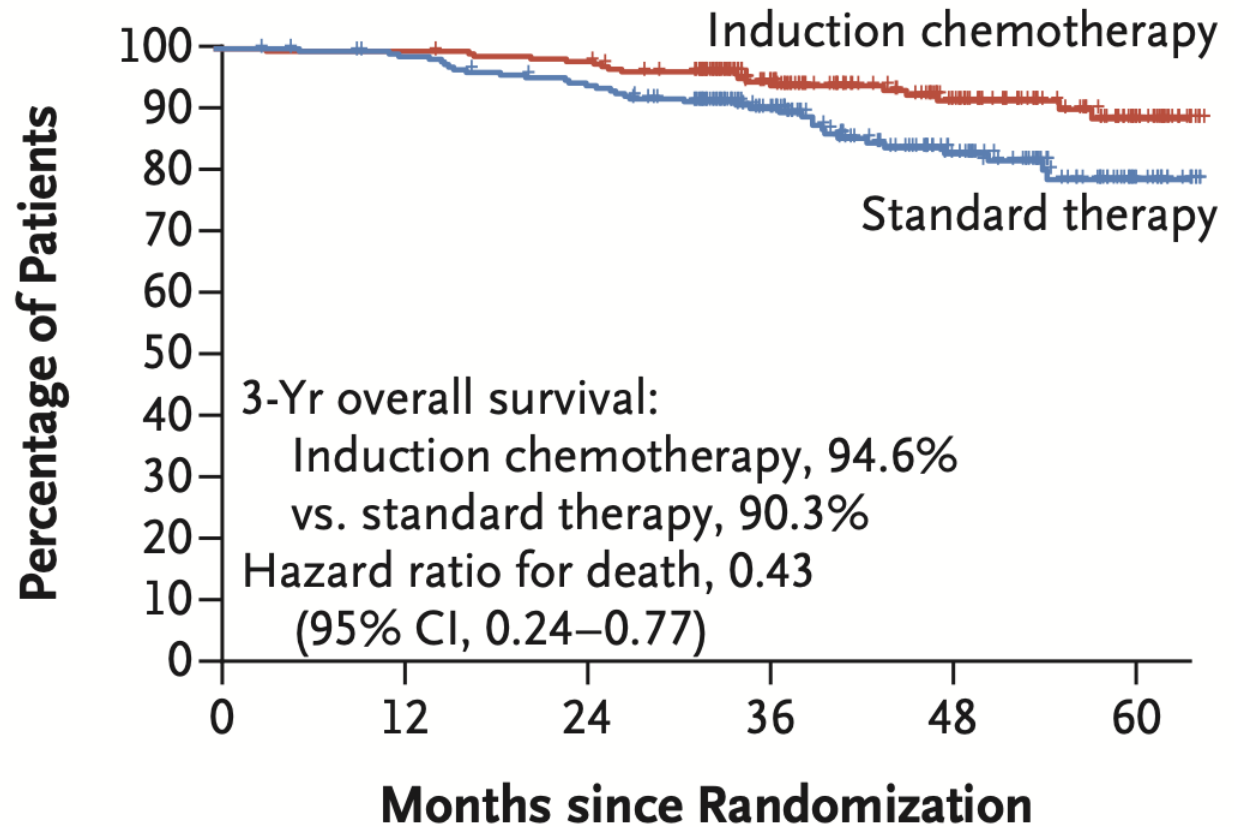
CLINICAL STAGING	TREATMENT OF PRIMARY AND NECK ⁱ
T1,N0,M0	Definitive RT to nasopharynx and elective RT ^j to neck
T2,N0,M0	Definitive RT ^j ± concurrent systemic therapy ^k if high-risk features ^l *
T0 (EBV+) -2,N1,M0 or T3,N0,M0	Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} • Consider induction or adjuvant chemotherapy ^k if high-risk features ^l *
T3-4,N1-3,M0 or Any T,N2-3,M0	Clinical trials (preferred) or Induction chemotherapy ^{k,m} followed by systemic therapy/RT ^{j,k} (preferred) (category 1) or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} followed by adjuvant chemotherapy ^k or Concurrent systemic therapy/RT ^{j,k} (category 2B)

Induktion =>
Primäre Radio-
Chemotherapie

* High EBV copy number, bulky tumor

NPC: Induktion mit Cisplatin + Gemcitabine (x3)

Overall Survival

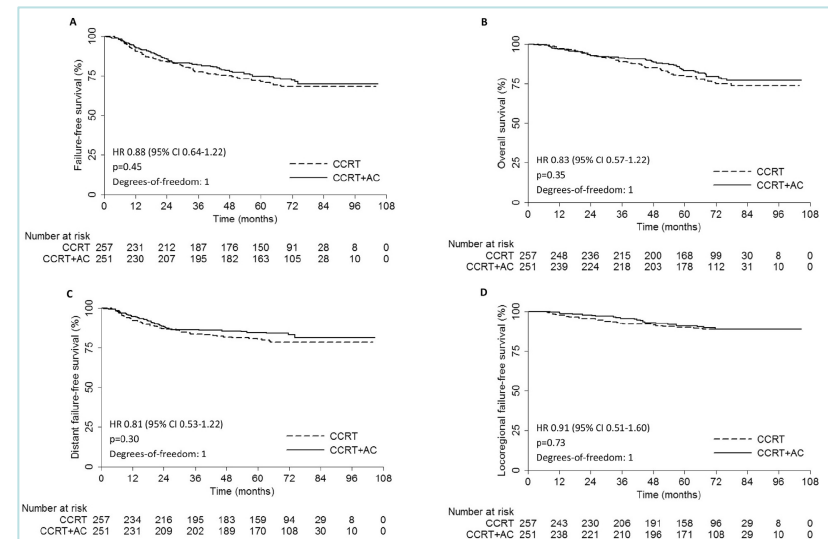


No. at Risk

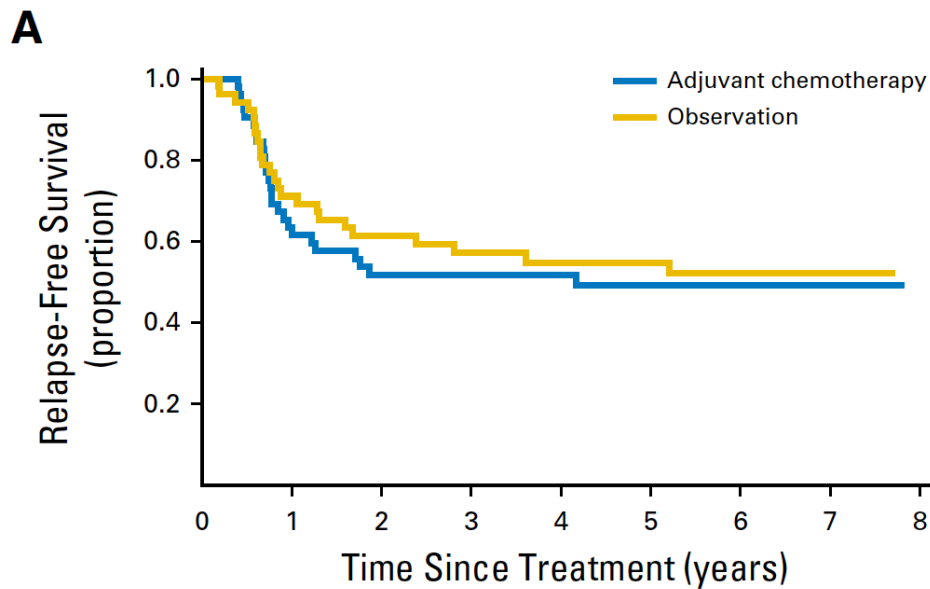
Induction chemotherapy	242	241	236	162	100	36
Standard therapy	238	232	219	152	87	29

Kein Benefit von adjuvanter Chemotherapie

- n = 251, Stad. III-IV (außer T3-4N0) **NPC** in China: randomisierte Studie
- Radiochemotherapie mit oder ohne anschließende 3 Zyklen Cis-FU
- Mediane **Nachbeobachtung 68.4 Mo.**
- 5-Jahres-FFS 75% vs 71%
($p = 0.45$)
- Grad 3-4 Spättox. 27% vs 21%
($p = 0.14$)
- **Kein Benefit**

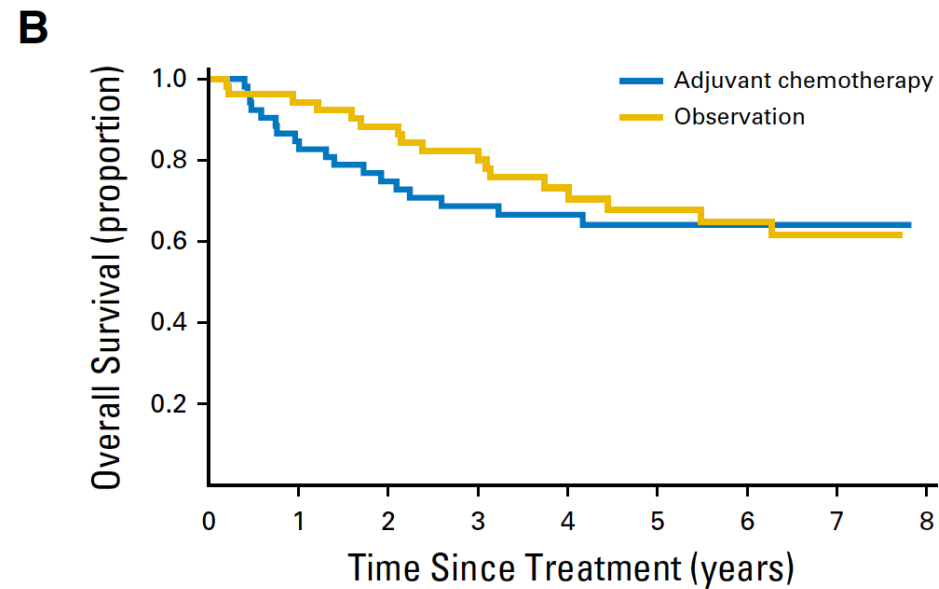


NPC: Auch kein Benefit bei persistierend positiver EBV-PCR nach RCT



No. at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Adjuvant chemotherapy	52	34	27	26	23	19	16	12	6
Observation	52	38	32	27	21	21	18	14	9



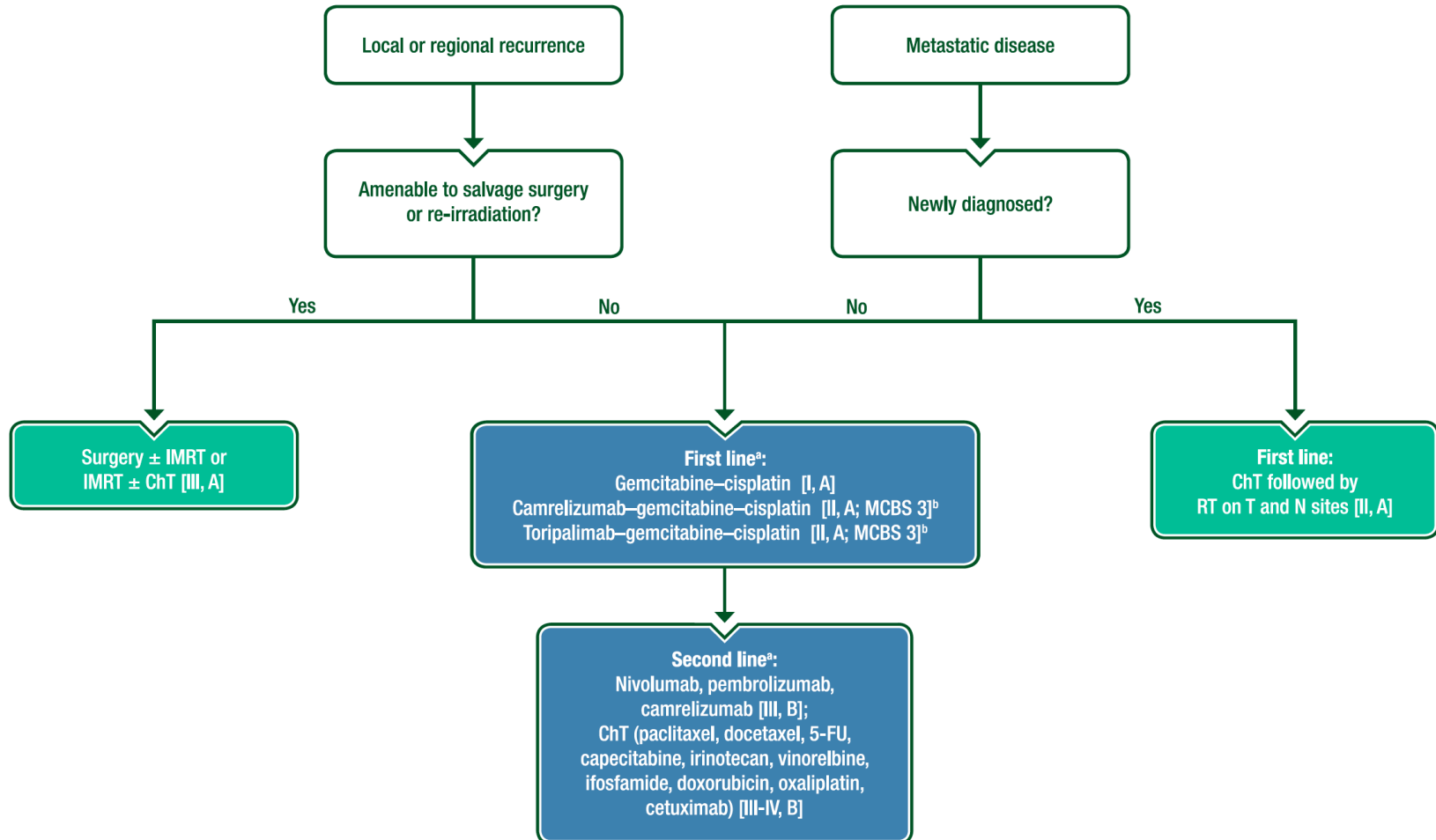
No. at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Adjuvant chemotherapy	52	45	38	34	28	24	20	14	8
Observation	52	50	45	39	28	25	22	14	9

Chemotherapie: 6 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin

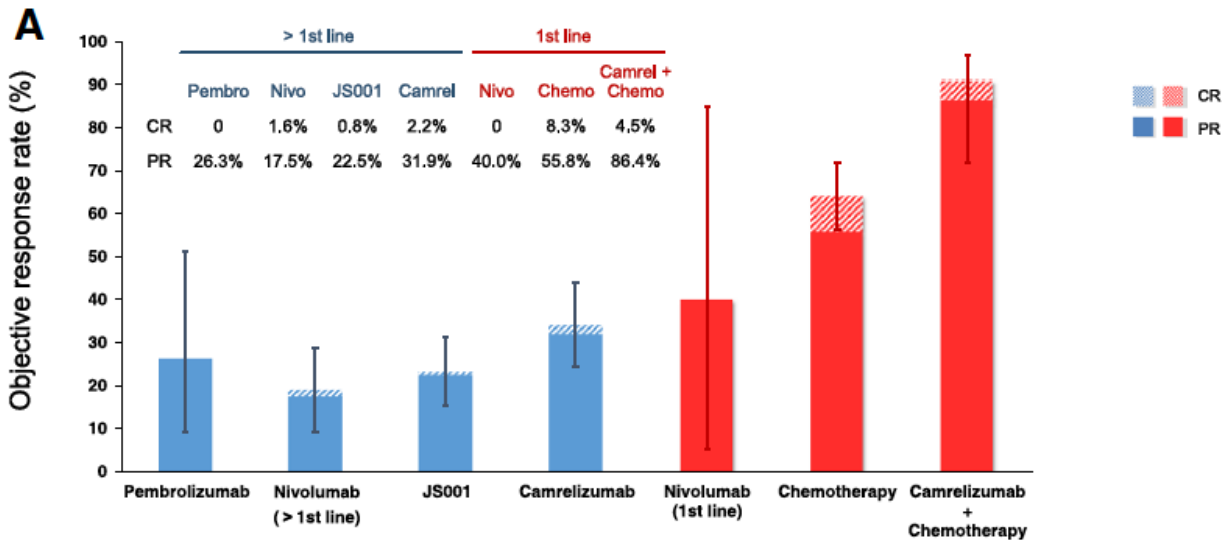
NPC: ESMO-EURACAN 2023

Rezidiv, Metastasierung



Nasopharynxkarzinom: ICI im Rezidiv

- Pembro mono: ORR 26%, PFS 3.7 Mo. (*Keynote-028; Hsu C et al, J Clin Oncol 2017;35:4050-4056*)
- **Camrelizumab (anti-PD1) + Cis/Gem vs Cis/Gem** (n = 263): ORR 87% vs 81%, PFS 9.7 vs 6.9 Mo; HR 0.54, p = 0.0002 (*CAPTAIN-1st; Yang Y et al, Lancet Oncol 2021;22:1162-1174*)
- **Kein ICI** bislang für diese Indikation zugelassen



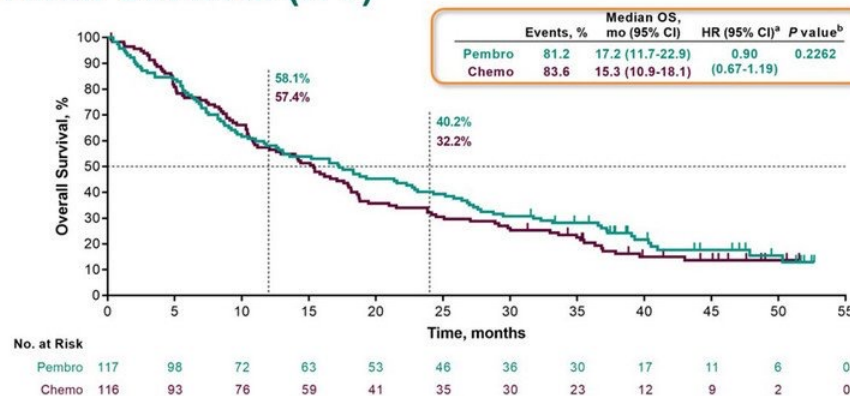
Lv JW et al, J Immunother Cancer 2019;7:159

NPC: Pembro vs Chemo bei Metastasierung

- n = 233 Pat. (Pembrolizumab = 117, Chemotherapie = 116); 86.7% ≥ 2nd-line
- Ansprechrates 23 vs 26%
- Medianes OS 17.2 vs 15.3 Mo.
 - HR 0.90 (95% CI 0.67-1.19; **p = 0.2262**)
- Grad 3-5 TEAE 10.3% vs 43.8%

Chan KN122 NPC ESMO 2021

Overall Survival (ITT)



^aBased on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by presence of liver metastasis. ^b1-sided P value based on log-rank test stratified by presence of liver metastasis. Data cutoff: November 30, 2020.

Pembrolizumab monotherapy did not significantly improve OS vs chemotherapy in patients with platinum-pretreated R/M NPC

Mundhöhlenkarzinom

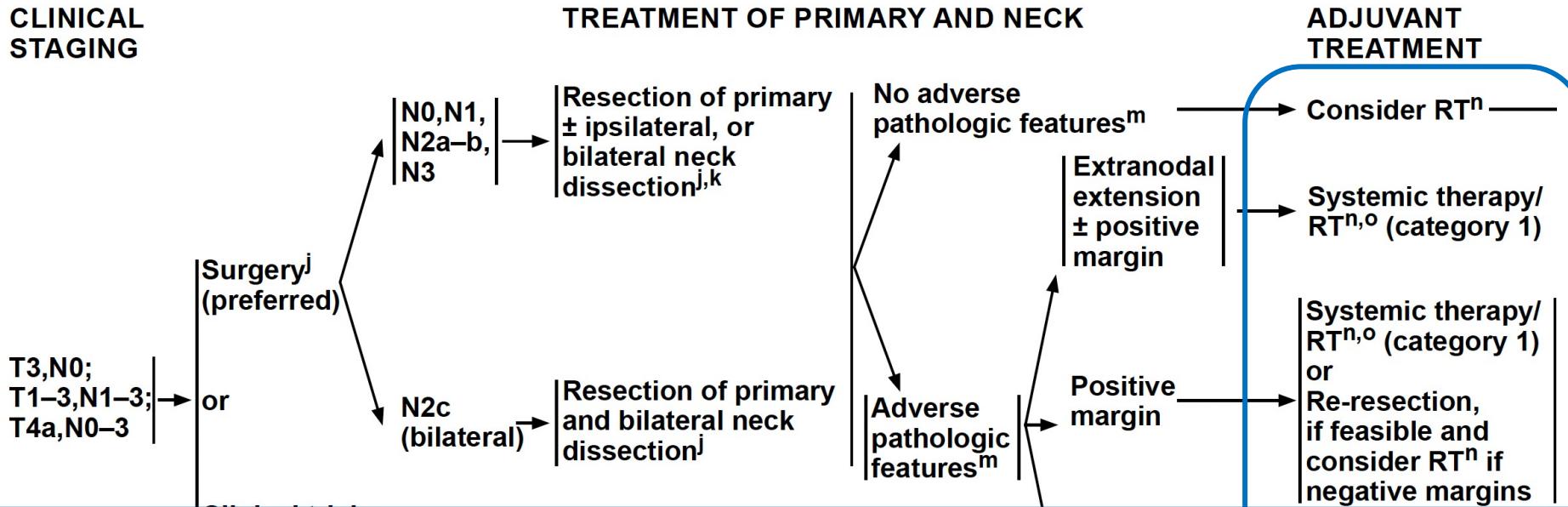
Primärtherapie

8.29.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2020
Level of Evidence 1++	Eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle in Verbindung mit der Operation <u>keinen</u> positiven Effekt.	

8.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Sofern die Indikation zu einer Radiotherapie gestellt wurde, sollte bei Patienten mit erhöhten histopathologischen Risikokriterien für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm und/oder <u>extrakapsuläres</u> Tumorwachstum) nach erfolgter Tumorresektion die adjuvante Behandlung in Form einer Radiochemotherapie mit Cisplatin erfolgen.	

Hauptkriterien für die Indikation zur adjuvanten
Radiochemotherapie: knappe Resektionsränder und ECE

Chemotherapie adjuvant nur als RCT bei HNSCC der Mundhöhle: NCCN 3.2024



Adverse features: extranodal extension, positive margins, close margins, pT3 or pT4 primary, pN2 or pN3 nodal disease, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, lymphatic invasion ([See Discussion](#)).

Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS—ESMO—ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J.-P. Machiels^{1,2†}, C. René Leemans^{3†}, W. Golusinski⁴, C. Grau⁵, L. Licitra⁶ & V. Gregoire⁷, on behalf of the EHNS Executive Board*, ESMO Guidelines Committee* and ESTRO Executive Board*

Oral cavity cancer (excluding lip carcinoma)

cT1–2 cN0 cM0

cT3–4a cN0–3 cM0
cT1–4a cN1–3 cM0

cT4b and/or unresectable lymph nodes cM0

Standard:

- Surgery (T and N^o) followed by postoperative RT or CRT if indicated [IV, A]

Options:

- Radical RT (T and N) [IV, B]
- Brachytherapy for primary (selected T1) [III, B]

Standard:

- Surgery (T and N) followed by postoperative RT or CRT if indicated [IV, A]

Option:

- Definitive CRT (T and N) (contraindications to surgery, including functional unresectability) [IV, B]

Options:

- Concomitant CRT (T and N) [III or IV, B]
- Induction ChT followed by RT or CRT for responders (T and N) [IV, B]
- Palliative treatment: systemic ChT/ immunotherapy and/or palliative RT and/or BSC [IV, B]

**Kaum Evidenz
außerhalb Indiens**



Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in very locally advanced technically unresectable oral cavity cancers

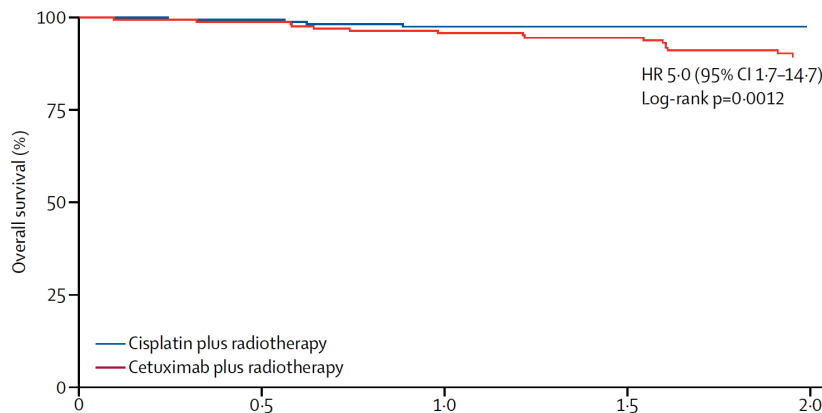
V.M. Patil^a, K. Prabhaskar^{a*}, V. Noronha^a, A. Joshi^a, V. Muddu^a, S. Dhumal^a, S. Arya^b, S. Juvekar^b, P. Chaturvedi^d, D. Chaukar^d, P. Pai^d, S. Kane^c, A. Patil^e, J.P. Agarwal^c, S. Ghosh-Lashkar^c, A. Decruz^d

Oropharynxkarzinom

HPV-positive Oropharynxkarzinome: Therapie-Deeskalation?

Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial

Hisham Mehanna, Max Robinson, Andrew Hartley, Anthony Kong, Bernadette Foran, Tessa Fulton-Lieuw, Matthew Dalby, Pankaj Mistry, Mehmet Sen, Lorcan O'Toole, Hoda Al Booz, Karen Dyker, Rafael Moleron, Stephen Whitaker, Sinead Brennan, Audrey Cook, Matthew Griffin, Eleanor Aynsley, Martin Rolles, Emma De Winton, Andrew Chan, Devraj Srinivasan, Ioanna Nixon, Joanne Grumett, C René Leemans, Jan Buter, Julia Henderson, Kevin Harrington, Christopher McConkey, Alastair Gray, Janet Dunn, on behalf of the De-ESCALaTE HPV Trial Group*

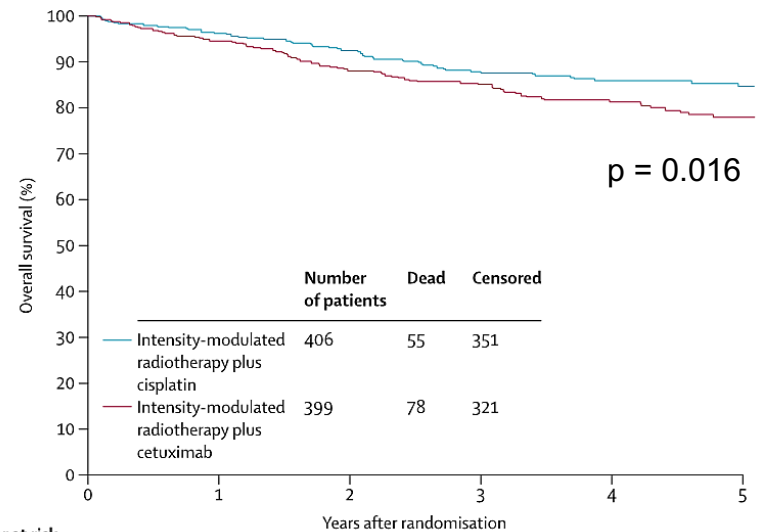


Number at risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Cisplatin plus radiotherapy	166	160	154	147	118
Cetuximab plus radiotherapy	168	163	156	144	109

Lancet 2019;393:51-60

Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial

Maura L Gillison*, Andy M Trotti*, Jonathan Harris, Avraham Eisbruch, Paul M Harari, David J Adelstein, Erich M Sturgis, Barbara Burtress, John A Ridge, Jolie Ringash, James Galvin, Min Yoo, Shlomo A Koyfman, Dukagjin M Blakaj, Mohammed A Razaq, A Dimitrios Colevas, Jonathan J Beitler, Christopher U Jones, Neal E Dunlap, Samantha A Seaward, Sharon Spencer, Thomas J Galloway, Jack Phan, James J Dignam, Quynh Thu Le



	Number of patients	Dead	Censored
Intensity-modulated radiotherapy plus cisplatin	406	55	351
Intensity-modulated radiotherapy plus cetuximab	399	78	321

Number at risk	0	1	2	3	4	5
Intensity-modulated radiotherapy plus cisplatin	406	372	349	314	222	100
Intensity-modulated radiotherapy plus cetuximab	399	367	334	305	207	106

Lancet 2019;393:40-50

Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS—ESMO—ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J.-P. Machiels^{1,2†}, C. René Leemans^{3†}, W. Golusinski⁴, C. Grau⁵, L. Licitra⁶ & V. Gregoire⁷, on behalf of the EHNS Executive Board^{*}, ESMO Guidelines Committee^{*} and ESTRO Executive Board^{*}

Oropharyngeal cancer p16-negative or p16-positive

cT1–2 cN0–N1 cM0

- Standard:**
- RT^a (T and N) [IV, A]
 - Transoral surgery (T and N) followed by RT or CRT if indicated [IV, A]

cT3–4 cN0 cM0, cT1–4 cN1–3 cM0

- Standard:**
- Concomitant CRT (T and N)^b [IV, A]
- Option:**
- Surgery (T and N) followed by RT or CRT if indicated [IV, B]



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx

POSTOPERATIVE:

RT or Concurrent Systemic Therapy/RT⁸⁻¹²

• Preferred interval between resection and postoperative RT is ≤6 weeks.

• PTV

▶ **High risk: Adverse pathologic features such as positive margins^{13,14}**

◊ 60–66 Gy (2.0 Gy/fraction); daily Monday–Friday in 6–6.5 weeks

▶ **Low to intermediate risk: Sites of suspected subclinical spread**

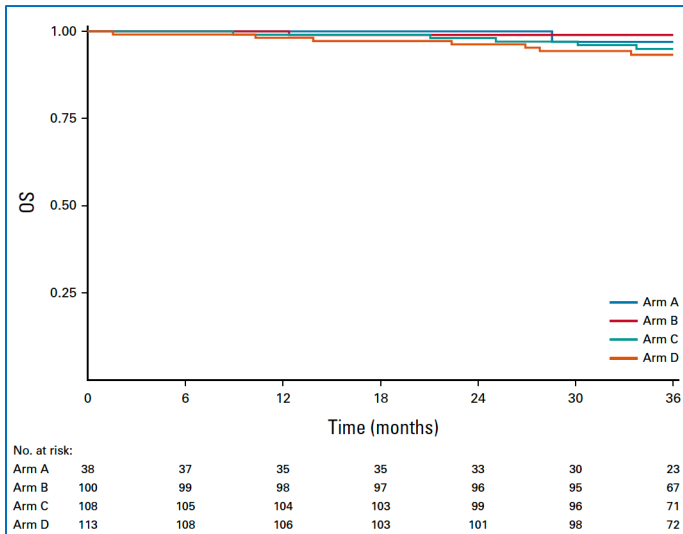
◊ 44–50 Gy (2.0 Gy/fraction) to 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fraction)⁴

◊ De-escalation to 50 Gy may be considered in patients with p16 (HPV)-positive oropharynx cancer who have up to 4 positive lymph nodes, T1-T2 resected to negative or close margins (<3 mm), and/or N1–N2 disease (excluding bilateral disease based on ECOG 3311 criteria) with ≤1 mm extranodal extension (category 2B).¹⁵



NCCN Guidelines Version 3.2024 Cancer of the Oropharynx (p16 [HPV]-positive)

Adverse pathologic features: extranodal extension, positive margins, close margins (<3 mm), pT3 or pT4 primary, one positive node >3 cm or multiple positive nodes, nodal disease in levels IV or V, perineural invasion, vascular invasion, and lymphatic invasion



*Ferris RL et al (ECOG-ACRIN E-3311),
J Clin Oncol 2022;40:138-149*

**S3-Leitlinie Diagnostik,
Therapie, Prävention und
Nachsorge des Oro- und
Hypopharynxkarzinoms**Version 1.0 - März 2024
AWMF-Registernummer: 017-082OL

Leitlinie (Langversion)

Keine Reduktion der
Strahlendosis bei HPV+

Konsensbasierte Empfehlung**2024**

Bei einer primären Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im den Stadien I-III (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis erfolgen.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-082OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf

Etwas unterschiedlich formulierte Indikation zur R(C)T bei HPV+ vs HPV-

Konsensbasierte Empfehlung

2024

Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen im Stadien I, II (UICC 8. Ausgabe) sollte eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie erfolgen, wenn die

- Resektion R1 oder <5mm im Gesunden erfolgt ist oder
- solitärem Lymphknoten >3cm oder
- mehr als ein tumorbefallener Lymphknoten oder
- ≥ 1 Lymphknoten mit ECS histologisch nachgewiesen wurde.

Starker Konsens

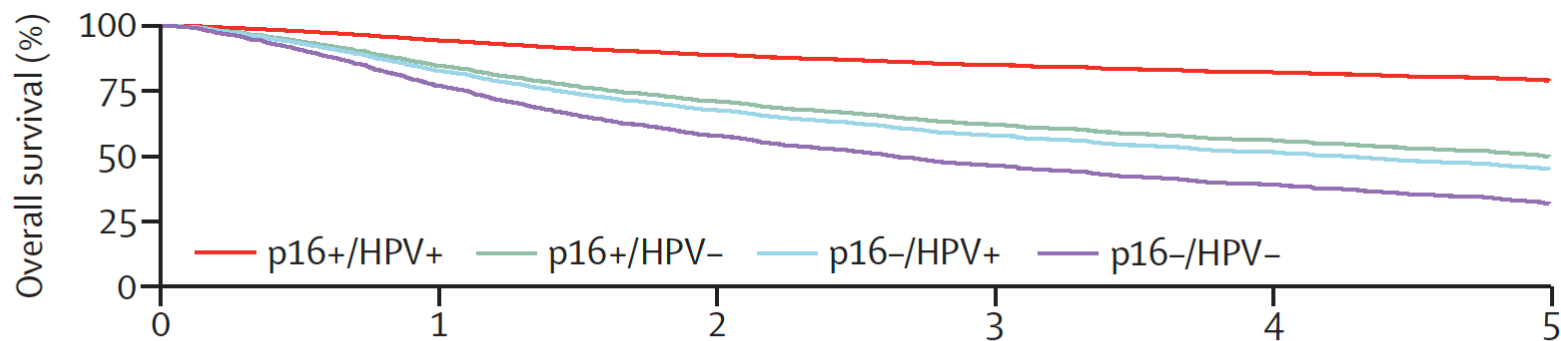
Konsensbasierte Empfehlung

2024

Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16-negativen Oropharynxkarzinomen im Stadien pT1, pT2 N0 (UICC 8. Ausgabe) sollte eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie erfolgen, wenn die Resektion R1, <5mm im Gesunden erfolgt ist.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-0820Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf

Ist p16 wirklich äquivalent zu HPV?



Number at risk (number censored)		0	1	2	3	4	5
p16+/HPV+	3220 (1)	2927 (168)	2434 (517)	1966 (892)	1644 (1153)	1166 (2737)	
p16+/HPV-	364 (0)	304 (17)	240 (43)	190 (68)	148 (91)	98 (226)	
p16-/HPV+	240 (0)	184 (17)	138 (35)	108 (48)	92 (59)	59 (144)	
p16-/HPV-	3058 (1)	2332 (108)	1702 (250)	1316 (392)	1057 (504)	804 (1424)	

Larynxkarzinom

*(gilt weitgehend auch für
Hypopharynxkarzinom)*

7.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine postoperative <u>Radiochemotherapie</u> soll</p> <ul style="list-style-type: none">⇒ bei R1 oder Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder⇒ bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten erfolgen.
	Starker Konsens: 100 %

Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS—ESMO—ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J.-P. Machiels^{1,2†}, C. René Leemans^{3†}, W. Golusinski⁴, C. Grau⁵, L. Licitra⁶ & V. Gregoire⁷, on behalf of the EHNS Executive Board^{*}, ESMO Guidelines Committee^{*} and ESTRO Executive Board^{*}

Larynx cancer

Identisch für
Hypopharynx

cT1–3 cN0–3 cM0^a

Standard:

- Conservative (laser) surgery (T and N^c) followed by RT or CRT if indicated [IV, A]
- RT (T1–2, N0) (T and N^c) or CRT (T3 or N1–3^d) (T and N) [IV, A]

cT1–2 cN2–3 cM0, cT3b cN0–3 cM0

Standard:

- Concomitant CRT (T and N) [I, A]
- If total laryngectomy is necessary, concomitant CRT (T and N) or induction ChT followed by (i) RT (T and N) in case of complete or partial response after induction or (ii) surgery in case of stable or progressive disease after induction [I, A]

Option:

- Surgery (T and N) and lymph node dissection followed by RT or CRT if indicated [IV, B]

cT4a cN0–3 cM0

Standard:

- Surgery (T and N) followed by RT or CRT [IV, A]

Option:

- Concomitant CRT (T and N) [IV, B]

cT4b cN0–3 cM0

Options:

- Induction ChT followed by RT (T and N) [IV, B]
- Concomitant CRT (T and N) [IV, B]
- Palliative treatment: systemic ChT/ immunotherapy and/or palliative RT and/or BSC [IV, B]

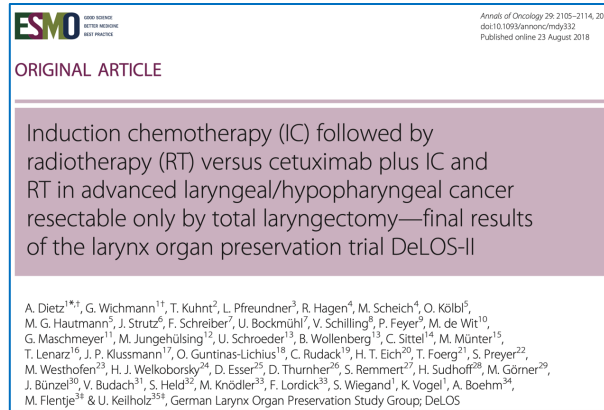
- Postoperative CRT is recommended for patients with an R1 resection and extracapsular rupture [I, A].

TP±F Induktionstherapie zum Larynxerhalt

7.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio-oder Radiochemotherapie soll nicht durchgeführt werden, <u>außer</u> zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie.
Level of Evidence 1a	[187, 188, 195, 196]
	Starker Konsens: 100 %

7.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Falls eine neoadjuvante Chemotherapie zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie indiziert wird, sollte diese mit bis zu 3 Zyklen Cisplatin, Docetaxel und +/- 5FU durchgeführt werden.
Level of Evidence 1b	[197, 198]
	Starker Konsens: 100 %

Option Larynxerhalt



- n = 166 auswertbare Pat., T3/T4, Laryngektomie möglich
- 126 mit $\geq 1/3$ Tumorreduktion nach dem 1. Zyklus
=> **81 (64.3%) laryngektomiefreies ÜL nach 24 Mo.**
- 40 ohne frühes Ansprechen nach dem 1. Zyklus
+ 25 laryngektomiert nach Rezidiv/Resistenz
=> 38 ÜL nach Laryngektomie nach 24 Mo.

Radiochemotherapie adjuvant oder primär

Radiochemotherapie: NCCN 3.2024

Welches Regime parallel zur Radiotherapie?

Primary Systemic Therapy + Concurrent RT

Preferred Regimens

- High-dose cisplatin (category 1)^{3,4}
- Carboplatin/infusional 5-FU (category 1)^{5,6}

Other Recommended Regimens

- Weekly cisplatin (40 mg/m²)^{7,8}
- Carboplatin/paclitaxel (category 2B)⁹

Useful in Certain Circumstances

- Docetaxel (if cisplatin ineligible)¹⁰
- 5-FU/hydroxyurea (category 2B)¹¹
- Cetuximab (category 2B)¹²
- Cisplatin/infusional 5-FU (category 2B)¹³
- Cisplatin/paclitaxel (category 2B)¹¹

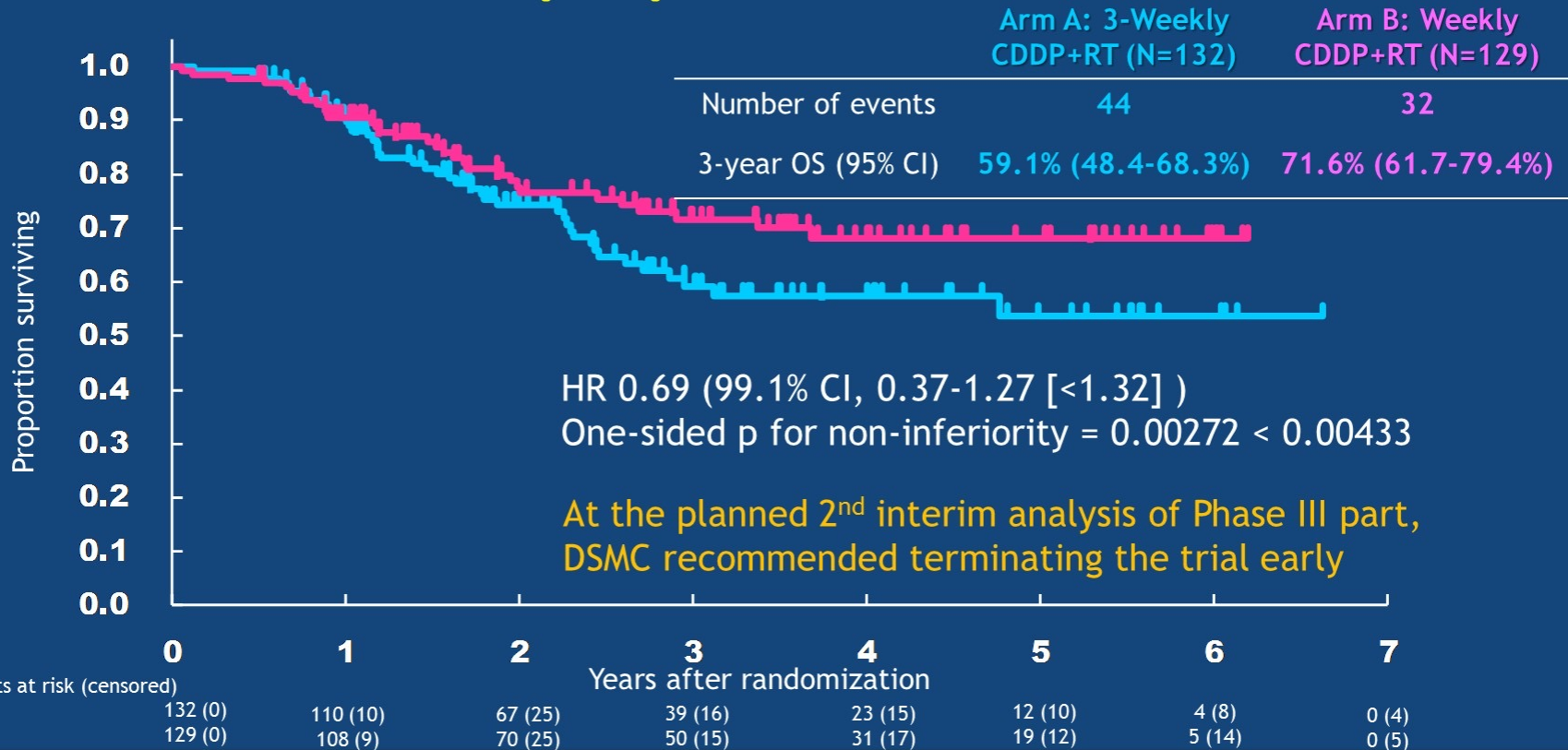


Adjuvante Radiochemotherapie: Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich besser



Overall Survival: OS (ITT)

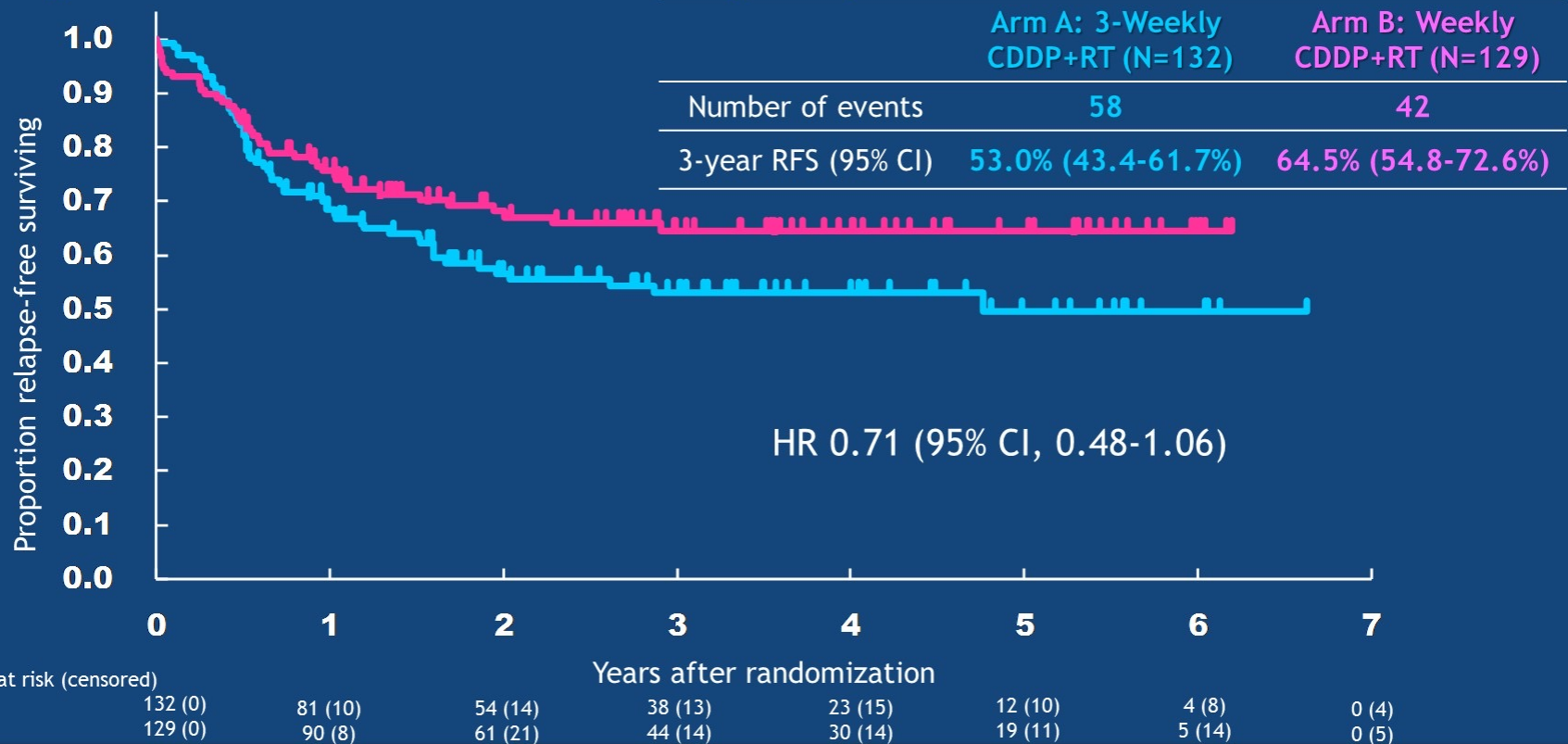
Median follow-up period: 2.2 years



Adjuvante Radiochemotherapie: Cisplatin 40 mg/m² wöchentlich besser



Relapse-free Survival: RFS (ITT)



Absolute Kontraindikationen gegen Cisplatin

Performance status	Poor compliance	ECOG score ≥ 3
Renal dysfunction	Worsening of toxicity Risk of fluid overload or dehydration Correlating with ototoxicity	CCR <50 ml/min
Otologic disorders	Permanent hearing impairment affecting quality of life	Medical history: pre-existing hearing loss or tinnitus \geq grade 2 Abnormal audiometry within audible frequency (audiometric criteria: threshold shift > 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies or hearing loss but hearing aid or intervention is not indicated)
Neurologic disorders	Neuropathy	\geq grade 2 (e.g. diabetic neuropathy, peripheral sensory neuropathy, orthostatic hypotension, Lhermitte's sign, seizures, and focal encephalopathy)
Known hypersensitivity to platinum based therapy	Unforeseen reactions	Allergic to agents that contain platinum or mannitol: skin rash, flushing, cardiovascular and respiratory complications
Pregnancy and lactation	Adversely affecting embryogenesis, increased risk of fetal toxicities	Avoiding pregnancy Breast feeding not recommended
HIV/AIDS	Weakening of immune system	WHO definition: CD4 count <200/ μ l

Radiochemotherapie bei **Cisplatin-**
ungeeigneten Pat.:

Docetaxel als Alternative?

Pembrolizumab als Alternative?

Carboplatin als Alternative?

Radiochemotherapie: Docetaxel als Alternative zum Cisplatin?

Selection criteria

1. Adult (≥ 18 years)
2. ECOG PS 0-2
3. LAHNSCC
4. CRTT indicated
 - a. Adjuvant
 - b. Definitive
5. Cisplatin unsuitable*

n = 356

Stratification

- Site of the tumour (oral cavity vs oropharynx vs larynx vs hypopharynx)
- Type of radiation (conventional vs altered fractionation)
- T grouping (T1-2 vs T3 vs T4)
- N grouping (N0-N1 vs N2-N3)
- Indication (radical vs adjuvant)

Arm A: Radiation

1:1 Randomisation

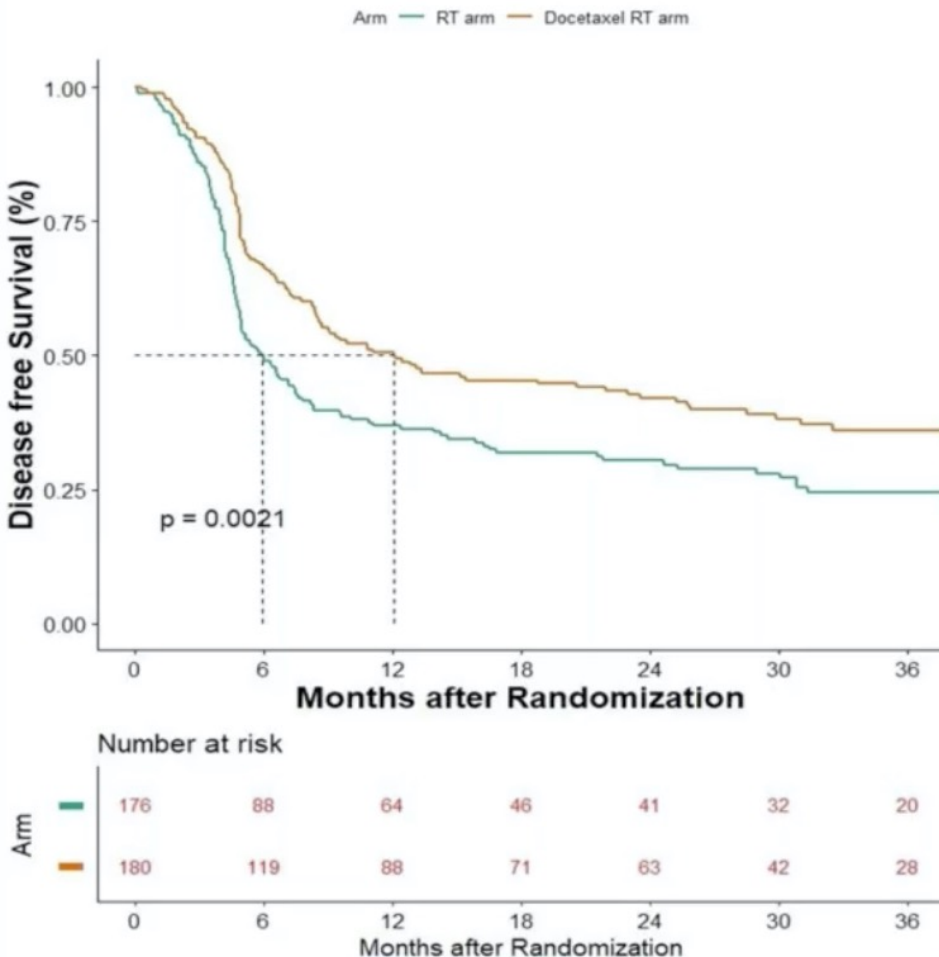
Arm B: Docetaxel + Radiation

Endpoints

1. 2-year disease free survival
2. 2-year overall survival
3. Quality of life
4. Adverse events

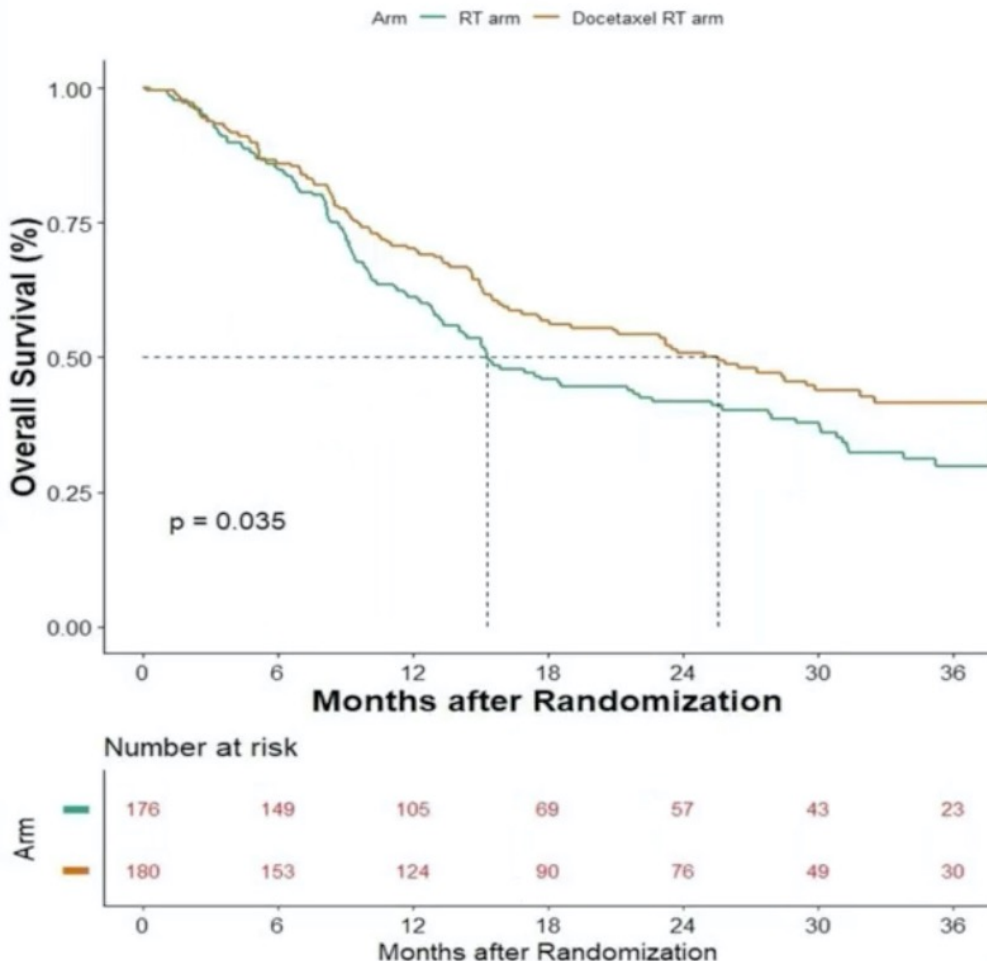
Docetaxel 15 mg/m² weekly intravenously
RT dose- 60 Gy in adjuvant & 66-70 Gy in definitive settings respectively
FACT H&N version 4.0- QOL recording

Radiochemotherapie: Docetaxel signifikant wirksamer als nur RT

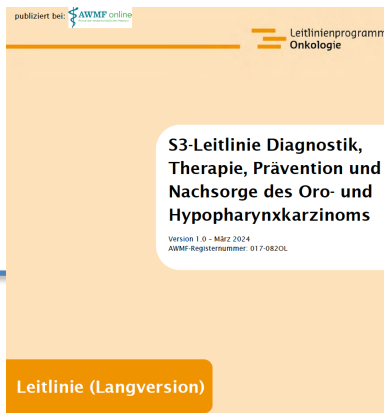


- 2 year DFS were 30.3% (95% CI 23.6-37.4) versus 42% (95% CI 34.6-49.2) in the RT and Docetaxel-RT arms respectively
- The addition of docetaxel led to a decrement in the hazard of having a DFS-related event to 0.673 (95% CI 0.521-0.868; P-value=0.002)

Radiochemotherapie: Docetaxel signifikant wirksamer als nur RT



- The 2 year OS were 41.7% (95% CI 34.1-49.1) versus 50.8% (95% CI 43.1-58.1) in the RT and Docetaxel-RT arms respectively
- The addition of docetaxel led to a decrement in the hazard ratio to 0.747 (95% CI 0.569-0.98; P-value=0.035)



Konsensbasierte Empfehlung

2024

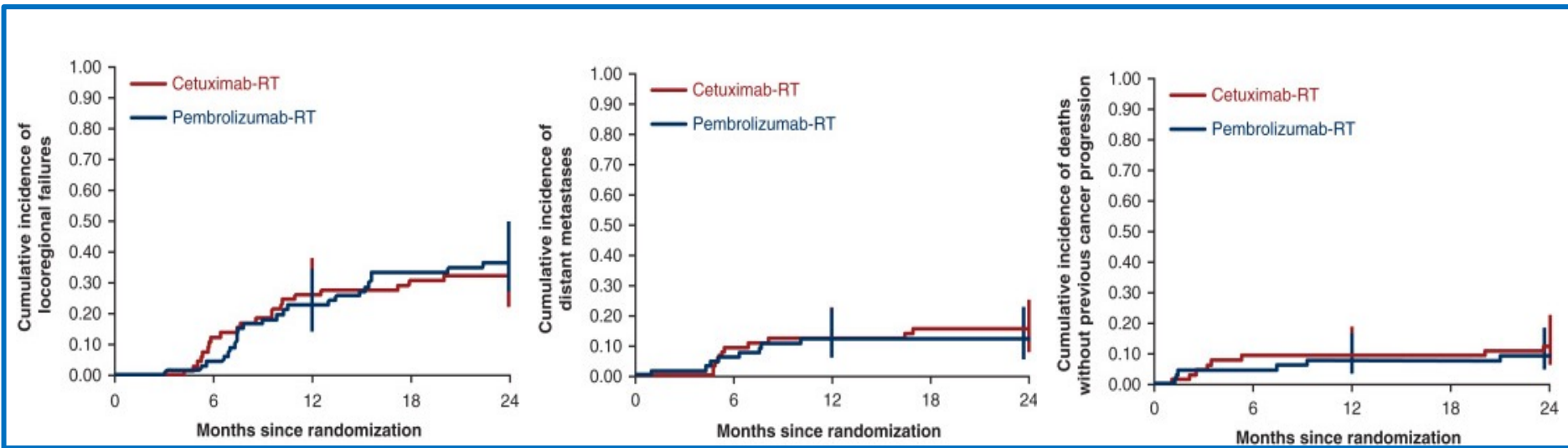
Sofern eine adjuvante Radiochemotherapie bei einem HPV/p16 positiven oder negativen Oropharynxkarzinom indiziert ist, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden.

Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-0820Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Prävention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf

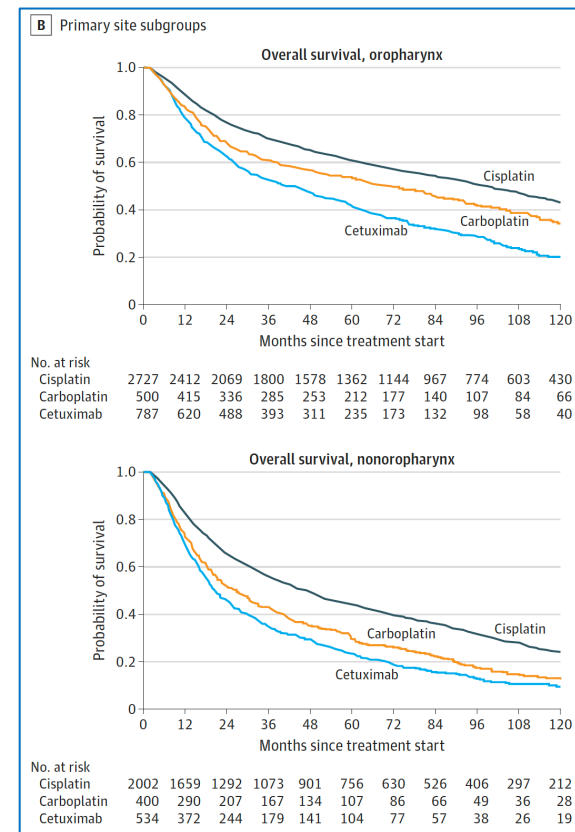
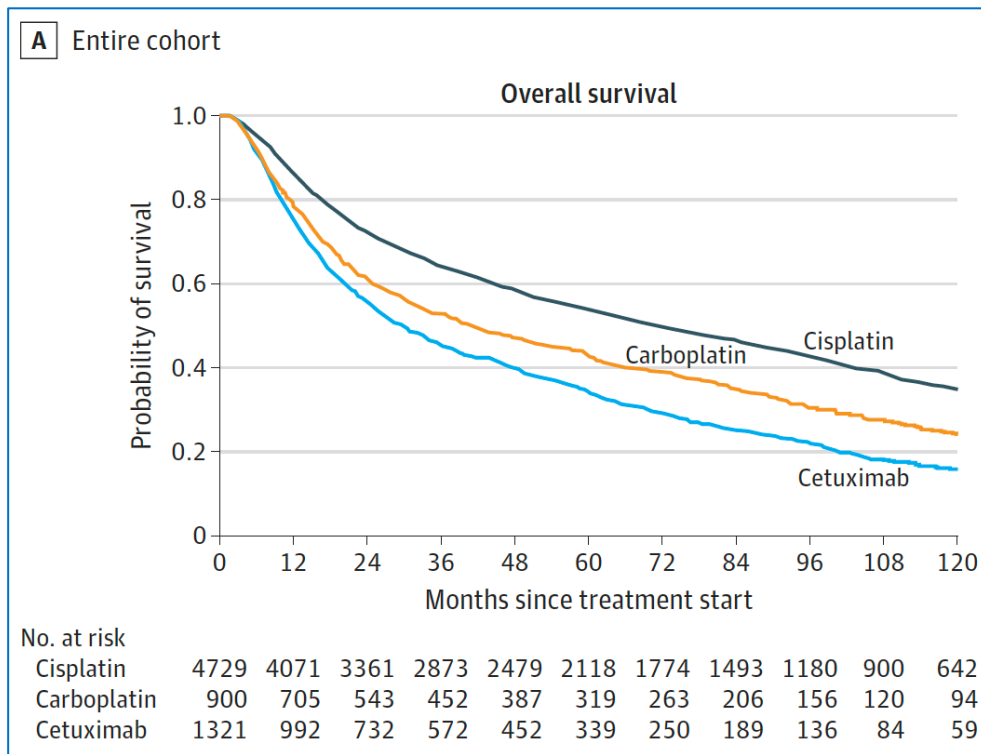
RCT bei Cisplatin-ungeeigneten Pat.: Pembrolizumab **nicht** wirksamer als Cetuximab

- n = 133; Cetuximab-RT (n = 66) vs Pembrolizumab-RT (n = 67)
- Phase II, randomisiert



RCT bei Cisplatin-ungeeigneten Pat.: Carboplatin **wirksamer** als Cetuximab

- n = 6950; Cetuximab-RT (n = 1321) vs Carboplatin-RT (n = 900) vs Cisplatin (n = 4729) (US Veterans, 2006-2020)

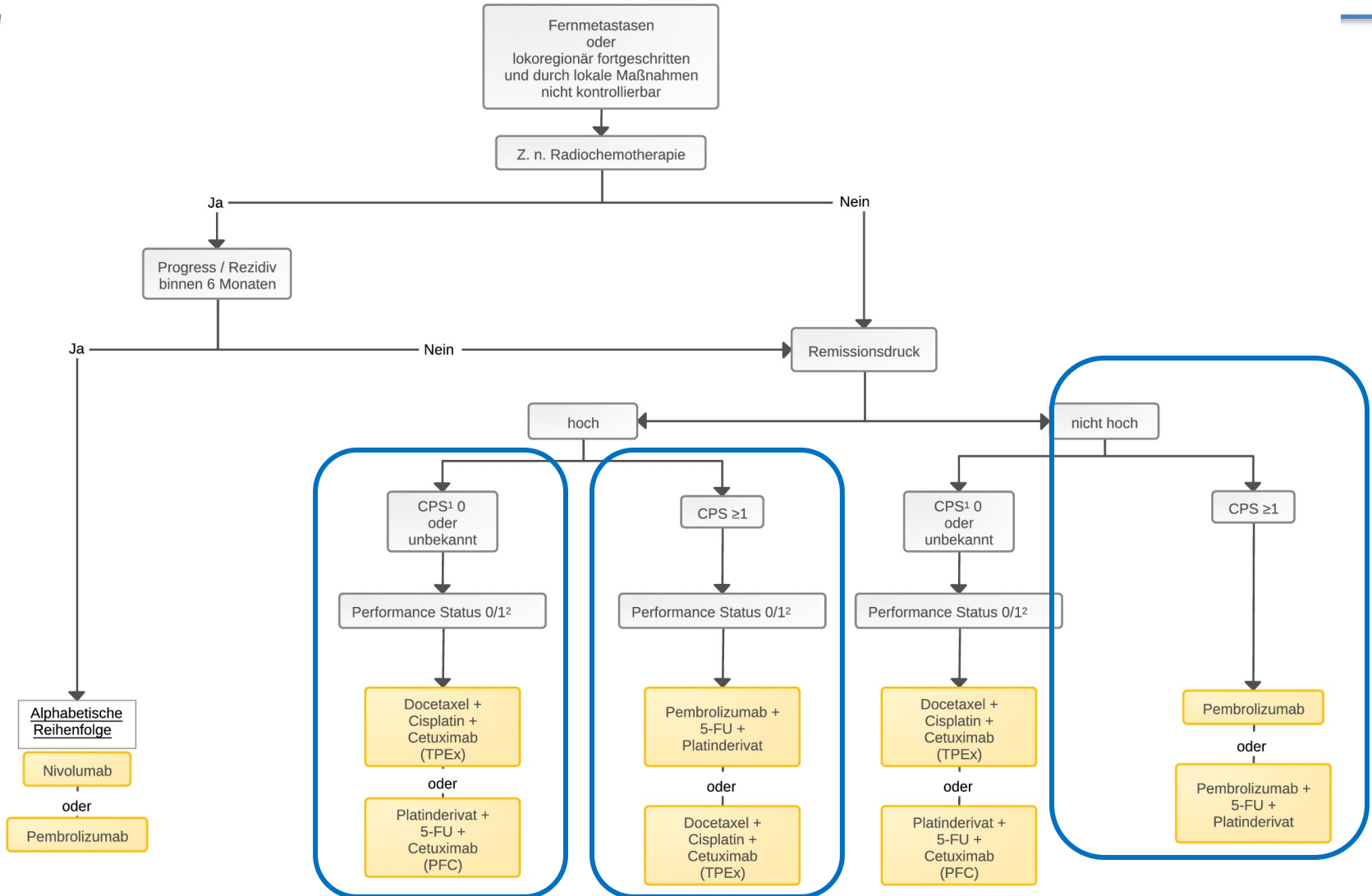


Cave: retrospektiv!

Rezidierte oder metastasierte Erkrankung

Palliative Systemtherapie

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome



1L medikamentöse Tumorthherapie (1)

9.2.1 "First line" medikamentöse Tumorthherapie

9.11	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Der gegen den PD-1-Rezeptor gerichtete Antikörper Pembrolizumab soll bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumor- und Immunzellen (CPS ≥ 1) als first-line Monotherapie (vor allem bei CPS ≥ 20 und bei geringer Krankheitslast) oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

1L medikamentöse Tumorthherapie (2)

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Nach 4-6 Zyklen einer solchen Kombinationstherapie (Empfehlung 9.11) soll bei nicht progredienter Erkrankung eine Erhaltungstherapie bis zum Progress oder Unverträglichkeit mit Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Patienten bzw. bei negativem PD-L1 Status (CPS < 1) mit Cetuximab nach EXTREME/TPEX-Protokoll erfolgen.	
	Starker Konsens	

1L medikamentöse Tumorthherapie (3)

9.13	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidivierten Oro-, Hypopharynxkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS \leq 1), die immunhistologisch keine PD-L1 exprimierenden Tumor- oder Immunzellen (CPS < 1) aufweisen, sollte Cetuximab als first-line Therapie in Kombination mit Platin (vorzugsweise Cisplatin) und 5-Fluorouracil (EXTREME-Protokoll) oder mit Docetaxel an Stelle von 5-FU (TPEX-Protokoll) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

1L medikamentöse Tumorthherapie (4)

9.15	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom mit CPS < 1, die für eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder mit 5-FU ungeeignet sind, kann eine Kombinationstherapie mit Docetaxel (oder Paclitaxel) und Cetuximab, oder Nivolumab Monotherapie (nach vorheriger Platin-basierter Radio-Chemo-, oder alleiniger Platin-basierter Chemotherapie) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-0820Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Praevention-Nachsorge-Oro-und-Hypopharynxkarzinom_2024-03.pdf

1L medikamentöse Tumorthherapie (5)

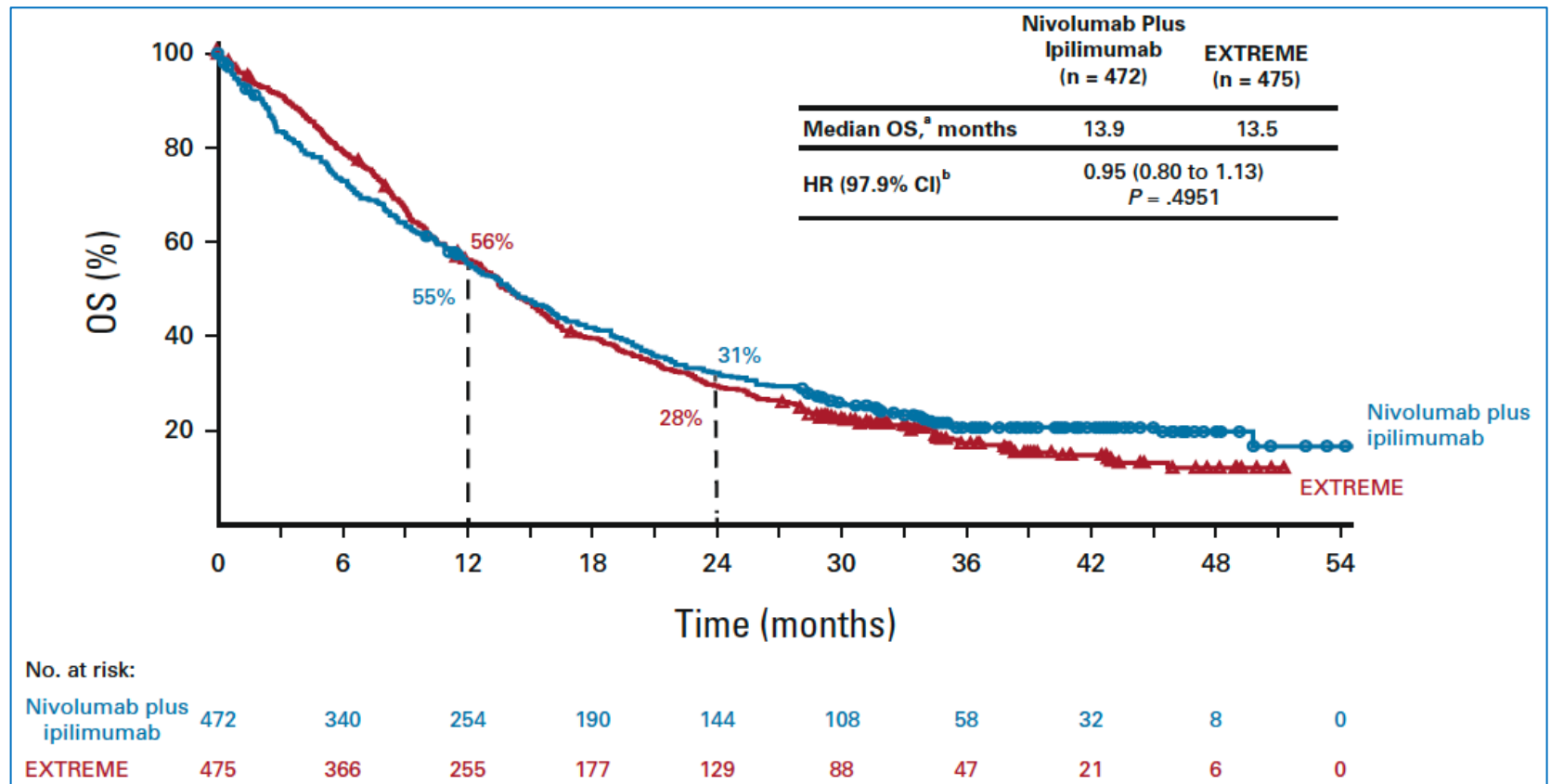
9.16	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidierten Oro-, Hypopharynxkarzinom in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS \geq 2) und gegebenen Kontraindikationen zur Immuntherapie sollte primär eine Monotherapie, beispielsweise mit Docetaxel oder Cetuximab (off label), erwogen und gegen eine alleinige symptomorientierte Supportivtherapie abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

Attacke auf Pembro \pm Chemotherapie: Nivo/Ipi vs EXTREME (CheckMate 651)

- n = 947: rezidiert/metastasiert
 - Mundhöhle, Oropharynx, Larynx, Hypopharynx
- Nivolumab 3 mg/kg IV alle 2 Wo. *plus* Ipilimumab 1 mg/kg IV alle 6 Wo.)
- Primärer Endpunkt: OS bei a) Gesamtpopulation und b) Pat. mit CPS \geq 20
 - two-sided $\alpha = 0.025$

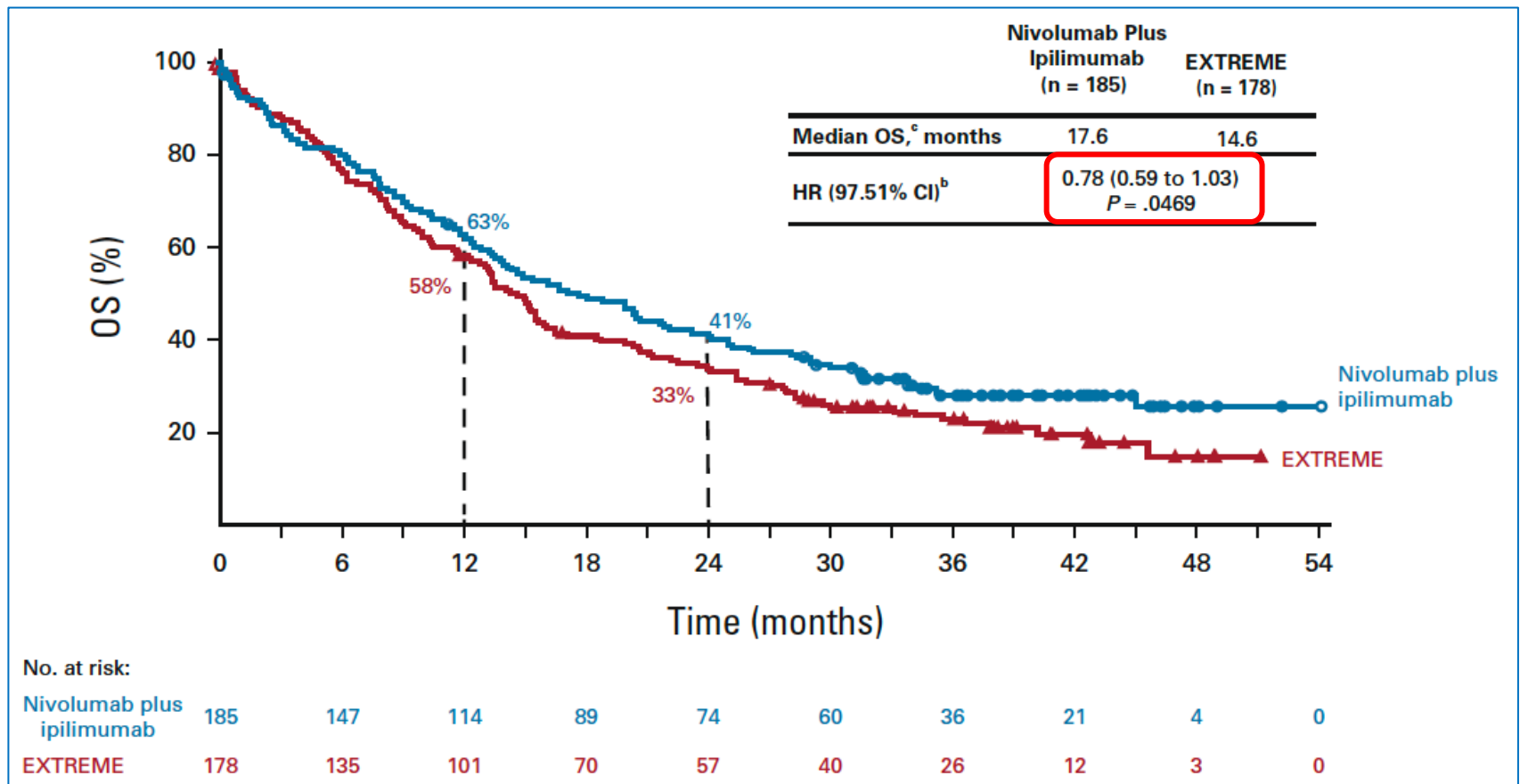
Attacke auf Pembro ± Chemotherapie: Nivo/Ipi vs EXTREME (CheckMate 651)

- n = 947: Gesamtkohorte



Attacke auf Pembro ± Chemotherapie: Nivo/Ipi vs EXTREME (CheckMate 651)

- n = 363, CPS ≥ 20



Attacke auf Pembro ± Chemotherapie: Nivo/Ipi vs EXTREME (CheckMate 651)

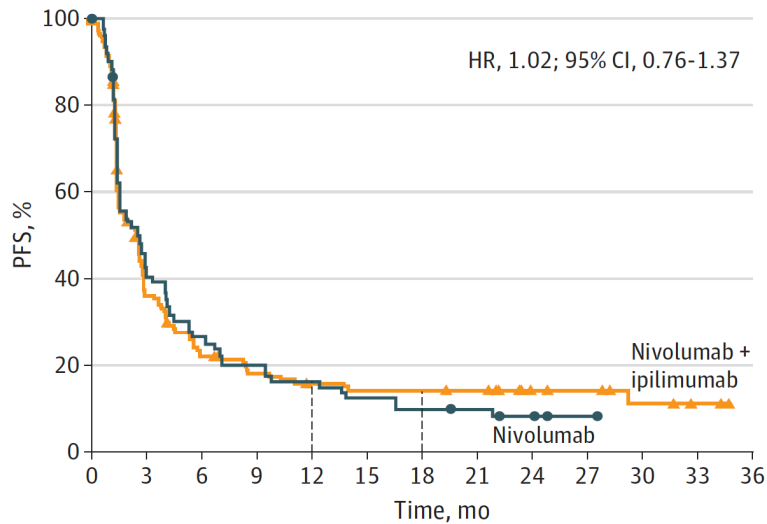
- Studienendpunkte **nicht** erreicht
- Aber bessere Verträglichkeit der Immuntherapie

TRAE ^a	Nivolumab Plus Ipilimumab (n = 468), No. (%)		EXTREME (n = 441), No. (%)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Any TRAEs	338 (72.2)	132 (28.2)	430 (97.5)	312 (70.7)
TRAEs leading to discontinuation of any component of the regimen ^{b,c}	58 (12.4)	45 (9.6)	57 (12.9)	39 (8.8)
Serious TRAEs	74 (15.8)	57 (12.2)	122 (27.7)	105 (23.8)
Treatment-related deaths		6 (1.3) ^d		8 (1.8) ^e

R/M HNSCC **first-line:** Nivo/Ipi vs Nivo (CheckMate 714)

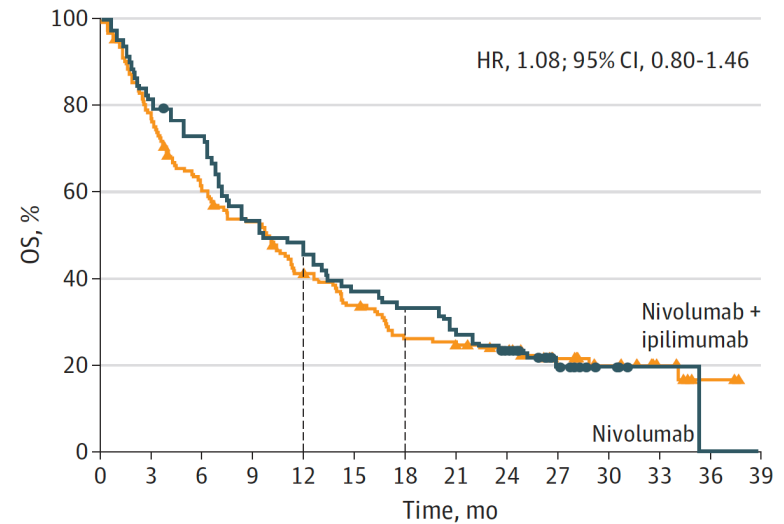
- n = 241 Platin-refraktäre* Pat.: kein Benefit

A PFS in patients with platinum-refractory R/M SCCHN



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Nivolumab + ipilimumab	159	53	32	24	20	18	18	17	9	7	4	2	0
Nivolumab	82	33	21	16	13	10	8	7	5	2	0	0	0

B OS in patients with platinum-refractory R/M SCCHN

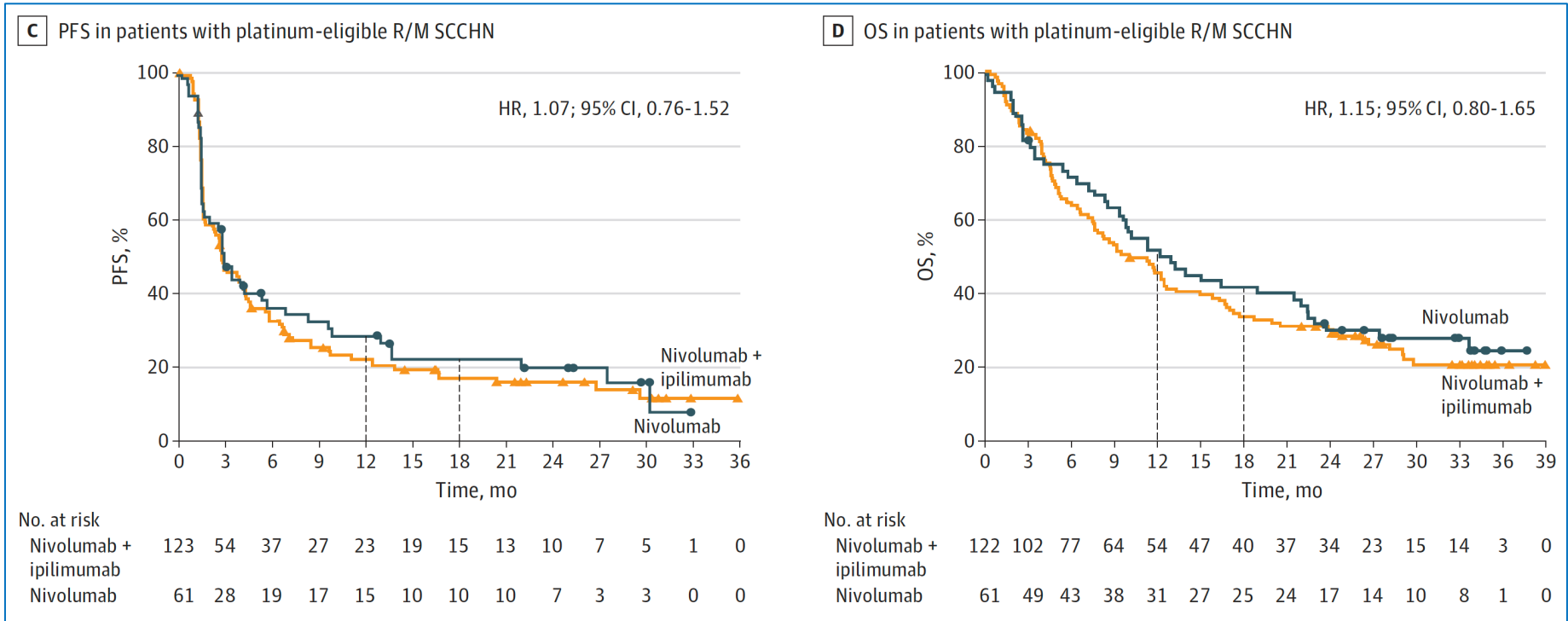


No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab + ipilimumab	159	121	94	82	63	51	39	36	32	19	13	7	2	0
Nivolumab	82	67	59	43	38	30	27	23	16	10	4	1	0	0

* Rezidiv \leq 6 Mo. nach platinhaltiger Therapie (neo)adjuvant oder multimodal

R/M HNSCC **first-line:** Nivo/Ipi vs Nivo (CheckMate 714)

- n = 184 Platin-geeignete Pat.: kein Benefit



2nd-line Systemtherapie

Fernmetastasen
oder
lokoregionär fortgeschritten und
durch lokale Maßnahmen
nicht kontrollierbar

Zweitlinientherapie

Z. n.
Platin-basierter
Chemotherapie
ohne
Immuncheckpoint-
Inhibitor

Immuncheckpoint-
Inhibitor Monotherapie
oder
Pembrolizumab +
5-FU +
Platinderivat

Alphabetische
Reihenfolge

Nivolumab

oder

Pembrolizumab¹

Docetaxel +
Cisplatin +
Cetuximab
(TPE_x)

oder

Paclitaxel +
Cetuximab²

oder

Paclitaxel

oder

Docetaxel

oder

Methotrexat

Systemische Rezidivtherapie: NCCN 3.2024

Single Agents

- Cisplatin^{38,45}
- Carboplatin⁴⁶
- Paclitaxel⁴⁷
- Docetaxel^{48,49}
- 5-FU⁴⁵
- Methotrexate^{41,50}
- Cetuximab^{51,52}
- Capecitabine⁵³
- Afatinib⁵⁴ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B)

- MTX: Gesamtansprechrage (ORR) 4%

(Lala et al, Oral Oncol 2018;84:108-120)

- Capecitabin: ORR 24.2%, OS 7.3 Mo.

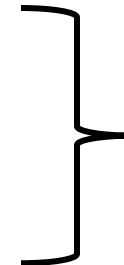
(Martinez-Trufero et al, Br J Cancer 2010;102:1687-1691)

- Afatinib: ORR 10%, OS vs MTX n.s.

(Machiels et al, Lancet Oncol 2015;16:583-594)



zugelassen



*nicht
zugelassen*

Welche **second-line Therapie** bei Patienten mit rez./met. HNSCC **nach** Immuntherapie?

- Keine einheitliche Datenlage und Empfehlung
- **Chemotherapie + Cetuximab** nach vorheriger Immuntherapie scheint relativ gut wirksam zu sein
- ORR 50% bei n = 60 ⁽¹⁾
- ORR 42% bei n = 43 ⁽²⁾
- ORR 41% bei n = 22 ⁽³⁾
- ORR 53% bei n = 51 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Kacew AJ et al, *Oral Oncol* 2020;105:104676

⁽²⁾ Pestana RC et al, *Oral Oncol* 2020;101:104523

⁽³⁾ Kurosaki T et al, *Anticancer Drugs* 2021;32:95-101

⁽⁴⁾ Wasaki T et al, *PLoS One* 2022;17:e0271907

Danke für Ihre Aufmerksamkeit
