

Dokument	AA	Gültig ab	10.04.2024	Version	3.0
Erlassen durch	Prof Guckenberger	ErstellerIn	C Leonardi / P. Balermipas	Ersetzt	2.0
Geltungs bereich	Klinik für Radio Onkologie	Dateiname	RT_ Oropharynx_3.0		

Radio(chemo)therapie bei Oropharynxkarzinom

<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Oropharynx (OPSCC) ○ Adäquates Staging (s. unten) ○ Fall wurde einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert <p><u>Rechtfertigende Indikationen:</u></p> <p><u>Lokoregionär begrenztes Oropharynxkarzinom (UICC 8. Ausgabe Stadien I und II: p16-positiv T1-T3N2; p16-negativ T1-T2N0):</u></p> <p><i>Die primär nicht-operative Therapie bei Patienten mit HPV+/- OPSCC im Stadium T1-2 cN0 soll als <u>alleinige Strahlentherapie</u> erfolgen.</i></p> <p>Bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-II (UICC 8. Ausgabe) gibt es keine Hinweise, dass die Ergebnisse einer primär chirurgischen Therapie (+/- adjuvanter Radio-/ Radiochemotherapie) und einer primären Radio- /Radiochemotherapie sich signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben, das rückfallfreie Überleben, die lokoregionäre Rückfallrate und das fernmetastasenfreie Überleben unterscheiden.</p> <p><u>Primäre Radio-(chemo-)therapie</u></p> <p>In einer randomisierten internationalen open-label Phase II Studie verglichen Nichols et al. bei Patienten mit T1/2 N0-2 oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen (unabhängig vom HPV-Status) eine definitive R(CH für N+)T mit einer Tumoresektion (TORS) und Neck-Dissection. Sie konnten zeigen, dass die QoL nach 1 Jahr bzgl. Schluckfunktion (MDADI) nicht signifikant unterschiedlich war, bei gleichem OS (p = 0.89) und PFS (p = 0.63). Die Toxizitätsprofile waren unterschiedlich. Die R(CH)T mit 70Gy über 7 Wochen (und 100mg/m²KOF Cisplatin q3w) stellt eine gute Alternative zur Operation dar und sollte daher angeboten werden.</p>	Evidenz
	<p><u>S3-Leitlinie</u></p> <p>ORATOR-Studie Nichols et al Lancet Onc, 2019</p>

<p><u>Lokal fortgeschrittenes Oropharynxkarzinom (p16- positiv UICC 8. Ausgabe St. III: T1N3 - T4; p16-negativ UICC St. III und IV-A,-B: T3-TxN3, M0)</u></p> <p><i>Bei OPSCC cN1-3 oder T3-4 sollte die primär nicht-operative Therapie als simultane Radiochemotherapie erfolgen.</i></p> <p>Die grosse Meta-Analyse MACH-NC von über 16.000 Patienten untersuchte den Nutzen einer zusätzlichen, zur Radiotherapie konkomittierenden Chemotherapie bei Patienten mit meistens lokoregionär fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich (88% St. III-IV). Die simultane Platin-basierte Chemotherapie war mit einem signifikanten Überlebensvorteil bei diesen Patienten unabhängig von der genauen Tumorlokalisation assoziiert. Die Zugabe von Cisplatin <i>simultan</i> zu einer Strahlentherapie bei neu diagnostizierten Kopf-Hals Plattenepithelkarzinomen führte zu einem klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Überlebensvorteil bei einer Hazard Ratio von 0.87-0.88 und einem 5-yr absoluten Benefit für Oropharynxkarzinomen vom 8.1%.</p> <p><u>Adjuvante Radio-(chemo-)therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ Bei primär chirurgisch behandelten, HPV-positiven und negativen OPSCC im Stadium <u>pT1-2 N0</u> und mit <u>R0</u> oder Resektionsränder (RR) >5mm kann man auf eine adjuvante Radiotherapie verzichten. ◇ Bei primär chirurgisch behandelten, HPV-positiven und negativen OPSCC im Stadium pT1-2 N1 mit <u>nur einem befallenen Lymphknoten <3cm</u> kann man auf eine adjuvante Radiotherapie verzichten, falls <i>alle</i> von diesen Kriterien erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> ● G1-2 (bei HPV-) ● L0 ● V0 ● Pn0 ● R0 ◇ <u>Allgemeine Indikationen für adjuvante RT</u> Bei primär chirurgisch behandelten OPSCC sollte eine adjuvante Radio-(chemo)therapie erfolgen falls: <ul style="list-style-type: none"> ● R1 oder knappen RR <5mm <i>oder</i> ● solitärer Lymphknoten >3cm <i>oder</i> ● mehr als ein tumorbefallener Lymphknoten <i>oder</i> ● ECE+ <i>oder</i> ● T3/T4 <i>oder</i> ● Pn1 (major nerve) <i>oder</i> ● L1 <i>oder</i> ● V1 	<p><u>S3-Leitlinie</u></p> <p>Blanchard et al., MACH-NC, Radiother Oncol. 2011</p> <p>S3-LL</p> <p>Adaptiert nach S3-LL:</p> <p>Peters et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1993</p> <p>Lundahl et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys., 1998</p> <p>Ang et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2001</p>
---	--

<p>◇ Die konkomittierende Chemotherapie zeigte sich in 3 grösseren randomisierten Studien vorteilhaft in Bezug auf das Überleben, im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie, bei HNSCC mit <u>Hochrisikofaktoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECE an den befallenen Lymphknoten • R1 Resektion oder knappen Resektionsränder (<5mm im Gesunden). <p>◇ In der US-Landeskrebsregisterdaten-Analyse von Goel et al., bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16 positiven und negativen Oropharynxkarzinomen mit <u>intermediären Risikofaktoren</u> zeigte sich kein Überlebensvorteil in Patienten, die eine Radiochemotherapie statt einer alleinigen Radiotherapie erhielten. So dass, in Anwesenheit von folgenden intermediären Risikofaktoren (und Abwesenheit von Hochrisikofaktoren), eine alleinige adjuvante Radiotherapie erfolgen kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT3-T4 • ≥2 tumorbefallene Lymphknoten • befallene Lymphknoten in Level IV oder V • Lymphgefässinvasion. 	<p>Konkomitt. CT:</p> <p>Cooper et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012</p> <p>Bernier et al, N Engl J Med. 2004</p> <p>Bernier et al., Oncologist, 2005</p> <p>Fietkau et al, Journal of Clinical Oncology, 2006</p> <p>Goel et al., Head Neck, 2019</p>
<p>Staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lokoregionär: CT/MRI jeweils mit KM falls keine KI (letzttere zu bevorzugen bei zu erwartenden Metallartefakten); für N: Untersuchungsgebiet von mind. der Schädelbasis bis zur Thoraxapertur (Carina) ○ Besserung der diagn. Spezifität für Lk-Staging: FNP Hals-Lk ○ Besserung der diagn. Spezifität und Sensitivität für Lk-Staging: FDG-PET/CT oder FDG-PET/MR ○ Bei N+ oder T3-4 zum Ausschluss Fernmetastasen: FDG-PET/CT ○ T1-2 N0 und Raucher mind. CT Thorax 	<p>S3-LL</p>
<p>Untersuchungen vor RT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Audiometrie, falls Cisplatin geplant • Labor (Krea, TSH wegen KM und ggf. CHT, BB) • Bei geplanter RCT PEG nur reaktiv, d.h. nicht prophylaktisch • Schluckabklärung / Phoniatrie empfehlen • Herdabklärung, ggf. Sanierung & Schienenanfertigung • ERB-Anmeldung • Bei kardialen Vorerkrankungen (ext. Voruntersuchungen >6 Monate her) und geplantem Cisplatin Echokardiographie 	
<p><u>Konkomitante CHT</u></p> <p>Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls möglich immer Cisplatin-basierte CT: 	<p>CHT:</p> <p>Blanchard et al., MACH-NC, Radiother Oncol., 2011</p> <p>Cisplatin definitiv:</p>

Cisplatin konkomitant 40mg/qm KOF weekly

- Jegliche CHT nach Adjusted Ideal Bodyweight und max. 2mq KOF absolut beschränken. Zieldosis Cisplatin kumulativ mind. 200mg/m²KOF

◇ Definition von Patienten «cisplatin non-eligible»:

- GFR < 55ml/min oder
- EF < 50% oder
- Fortgeschrittene Schwerhörigkeit (z.B. Hörgerät-Versorgung) oder
- mehreren der folgenden Faktoren:
 - Alter > 70 J (falls unfit nach G8 geriatric questionnaire),
 - leichte Schwerhörigkeit,
 - Polyneuropathie,
 - schwere Komorbidität (nicht gut eingestellter Diabetes, HIV mit Viruslastnachweis usw.)

◇ Alternative Schemata bei Cisplatin-Inegibilität:

- Primär:

- **Docetaxel wöchentlich:**

- In der Phase II/III randomisierten Studie von Patil et al. (2023) zeigte sich, dass eine primäre RCT mit Docetaxel 15mg/qm weekly verglichen mit alleiniger RT bei cisplatin-ineligible Patienten relevant die Überlebensresultaten besserte (2yr-DFS 30% Vs 42%, HR 0.67, P=.002; 2-yr OS 42% Vs 51%, HR 0.75) obwohl mit höherem Toxizitätsprofil.

- **Carboplatin/Taxol weekly:** bei Patienten mit ECOG 0-1 und nur leicht reduzierter Nierenfunktion (GFR > 40ml/min) oder nur fortgeschr. Schwerhörigkeit als individuelles Procedere möglich

- **Cetuximab wöchentlich:** in der Phase III randomisierten De-ESCALaTE HPV-Studie zeigte sich, dass konkomitant verabreichtes Cetuximab keine geringere Toxizität aufweist, als Cisplatin, jedoch ein anderes Profil hat. Bezüglich OS und recurrence ist Cetuximab Cisplatin unterlegen (2yOS 97.5% vs. 89.4%, HR 5,0, p = 0.001; 2y local recurrence 6% vs. 16% HR 3.4, p = 0.0007). Bei Patienten, die jedoch aufgrund anderer Erkrankungen kein Cisplatin erhalten können, stellt

[Sharma et al., ConCERT Trial, JCO, 2022](#)

Cisplatin adjuvant:

[Kyota et al., JCOG1008, JCO, 2022](#)

Docetaxel:

[Patil et al., J Clin Oncol., 2023](#)

Carboplatin/Taxol weekly:

(vorhandenen Daten aus mehreren nicht randomisierten Phase-II-Studien und einigen retrospektiven Kohortenstudien)

Cetuximab:

[Bonner et al., Lancet Oncol., 2010](#)

<p>in dieser prognostisch guten Gruppe Cetuximab eine Alternative dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Akzelerierte Fraktionierung (Insbesondere bei T1-T3 N0, oder T1-2 N1), 6x pro Woche bis 68 Gy ohne Chemotherapie ○ Hyperfraktioniert und akzeleriert (HART-Protokoll) 	<p>Akzeleriert: Lacas et al., MARCH, Lancet Oncol, 2017 Hyperfraktioniert akzeleriert Budach et al., JCO, 2015</p>
<p><u>Planungs-CT und -MRI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zahnschiene ▪ mit KM auch beim Adaptations-CT ausser KI ▪ Rückenlagerung, 5-Pkt-Maske 	
<p><u>Zielvolumen Definition</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Gemäss verlinkten Papers ● PTV = CTV + 3 mm, insbesondere am MRidian oder grossem Zielvolumen, sonst maximal: 5mm 	<p>Primarius-CTV: Gregoire, Evans, Le et al., Radiother Oncol, 2018 Elektive LK -CTV: Biau et al., Radiother Oncol, 2019 LAW-Definition: Gregoire, Ang, Budach et al., Radiother Oncol, 2014 Post-OP CTV: Evans, Beasley Oral Onc., 2018</p>
<p><u>OAR Definition nach Lokalisation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Oral Cavity ● Ösophagus ● Speicheldrüsen bds (Gll. Submandibularis, Parotiden) ● Pharyngeal Constrictor (superior und middle) ● Spinalkanal ● Brainstem ● Lungen (bei LAW) ● Plexus brachialis bei N+ 	<p>OAR Definition: Brouwer et al., Phys Imaging Radiat Oncol., 2020</p>

Dosierung und Fraktionierung

Primäre Situation, HPV+ und HPV-, mindestens 2 Zielvolumina

Sequentiell

1. Serie (PTV1_V1_1a) bzw. Elektiver Bereich: EQD2 50 Gy
2. Serie (PTV1_V1_2a): EQD2 60 Gy (GTVges + 1cm + befallene LK-Level)
3. Serie (PTV1_V1_3a) bzw Hochdosis-Bereich: EQD2 70 Gy kum. auf GTVges + 5mm

SIB (wählen bei T1-2 Tumoren)

- LR-Volume: PTV2_V1_1a: $30 \times 1.8 \text{ Gy} = 54 \text{ Gy}$ (elektiver Bereich)
- HR-Volume: PTV1_V1_1a: $30 \times 2.167 \text{ Gy} = 65 \text{ Gy}$ (GTVs + 10mm)

Adjuvante Situation

Sequentiell

1. Serie (PTV1_V1_1a) bzw. Elektiver Bereich: EQD2 50 Gy
2. Serie (PTV1_V1_2a): EQD2 60 Gy (Gesamte OP-Region/Lappen+ befallene LK-Level)
3. Serie (PTV1_V1_3a) bzw Hochdosis-Bereich: EQD2 66 Gy kum. auf R+ oder ECE

SIB

- LR-Volume: PTV2_V1_1a: $33 \times 1.65 \text{ Gy} = 54.45 \text{ Gy}$ auf Ehemalige Tumorregion und Elektive LAG
- HR-Volume: PTV1_V1_1a: $33 \times 1.8\text{-}2 \text{ Gy} = 59.4\text{-}66 \text{ Gy}$ (je nach Risiko, 66 Gy auf ECE oder R+ Region)

Primäre Situation - SIB-Konzept analog [Nutting et al., DARS, Lancet Oncol., 2023](#)

Adjuvanz – SIB-Konzept nach [XRAY-Vision Study Protokoll](#)

Rezidivsituationen

Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweikarzinomen im Bereich des Oropharynx im voroperierten, aber nicht vorbestrahlten Gebiet, sollte bei sinnvoll möglicher R0 Resektion eine **Resektion +/- adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie** erfolgen oder eine **primäre Radio- oder Radiochemotherapie** durchgeführt werden.

Indikation zur Re-Bestrahlung:

Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweikarzinomen im Bereich des Oropharynx im vorbestrahlten Gebiet sollte bei gegebener funktionell sinnvoller R0-Resektabilität eine **Salvageresektion** einer nicht-operativen Therapie vorgezogen werden. Eine postoperative Re-Bestrahlung kann insbesondere nach der Salvageresektion angeboten werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- ein langes Intervall zur 1. Bestrahlungsserie (mindestens 6 Monate)
- keine Grad 3 (fortbestehende Organdysfunktion) Spätfolgen der 1. Bestrahlungsserie im erneut zu bestrahlenden Bereich
- keine Grad 4 Tox bei erster Bestrahlung
- keine grösseren Wundheilungsstörungen nach Salvageresektion
- wenn Risikofaktoren vorliegen (z.B. Resektion 1 befallener LK oder ECE+)

Dosiskonzepte:

- Fraktionierte RT bis EQD2₁₀ mind. 60 Gy
- SBRT mit bspw. 6 x 6 Gy@ 85% every other day

Eine ggf. simultane Chemotherapie kann analog zur primären Radiochemotherapie ausgewählt werden. Bei kurzem Intervall (6-12 Monate) zur vorherigen Chemotherapie sollte ein alternatives Chemotherapieschema bevorzugt werden.

Zielvolumendefinition:

Das PTV sollte in dieser Situation so klein wie sinnvoll möglich gehalten werden und nur die unmittelbare Tumorregion beinhalten (kein elektives Gebiet!) um das Volumen im Normalgewebe, dass kumulativ >100 Gy erhält zu minimieren:

- Für konvent. fraktionierte Schemata: PTV= GTV+ 5-10 mm
- Für SBRT: PTV= GTV+2-5 mm

Adaptiert nach S3LL

[Caudell et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018](#)

[Lartigau et al, Radiother Oncol. 2013](#)

[Vargo et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021](#)

<p>Bestrahlungsplanung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Planungs-CT, Planungs-MRI immer wenn möglich • 6MV-Photonen • VMAT-Plan oder IMRT-Plan am MRidian <p>WICHTIG: Adaptations-CT/ Adaptive Planung bei jeglicher grösserer anatomischer Veränderung (Gewichtsveränderung, ödem, Ansprechen von Bulk), aber mindestens 1x in der primären (definitiven) Situation und spätestens bei ca. 40-42 Gy</p>	
<p>Planakzeptanzkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entsprechend Planungskonzept 	
<p>Bestrahlungapplikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kontrollbildgebung: CBCT täglich ○ Offline review durch zuständigen Assistenzarzt/Kaderarzt 	
<p>Nachsorge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinische Nachsorge bis zum Abklingen der Akuttoxizitäten ▪ Nach 6-8 Wochen klinische Nachsorge in der interdisziplinären ORL-RAO Tumorsprechstunde ▪ Erste Bildgebung nach 3 Monaten mittels FDG-PET-CT nach primärer Radiochemotherapie für alle initial <u>nodalpositiven (N+)</u> oder <u>T3/T4</u> Tumore ▪ Brief an Zuweiser, Hausarzt und alle involvierten Ärzte 	<p>PET-CT: Mehanna N Engl J Med. 2016</p>