

Leitlinie zur Behandlung der Kopf-Hals-Karzinome – ein kritischer Blick

Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 1462–1475 doi:10.1016/j.annonc.2020.07.011

Vertreter der Europäischen Head and Neck Society (EHNS), der Society for Medical Oncology (ESMO) und der Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) haben eine Leitlinie vorgestellt [1]. Sie gilt unter Verwendung der Standard Operating Procedures der ESMO für die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Larynx, des Oro- und des Hypopharynx.

Damit löst sie die Version aus dem Jahr 2010 ab und berücksichtigt auch die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Immunonkologie. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden nur auf relevante Neuerungen und kritisch zu betrachtende Punkte eingegangen.

Bezüglich der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren empfehlen die Autoren die Durchführung einer starren Ösophagoskopie und Bronchoskopie nur bei ausgewählten Patienten mit einem hohen Risiko für einen Zweitumor. Gleichzeitig wird routinemäßig mindestens eine CT, besser noch in Kombination mit einer FDG-PET, für den Ausschluss von Fernmetastasen bei Hochrisikotumoren (N+) und Rauchern empfohlen. Pathologischerseits wird die Berücksichtigung der Tiefeninvasion bei Mundhöhlenkarzinomen hervorgehoben. Zudem wird eine HPV-Testung mit 2 komplementären Methoden (p16-Färbung und HPV-DNA-Nachweis bei p16-positiven Karzinomen) bei Oropharynxkarzinomen und auch bei einem Cancer of Unknown Primary (CUP) empfohlen. Schließlich sollte bei allen Rezidiven eine PD-L1-Analyse mit Angabe des Tumor Proportion Score (TPS) und/oder des Combined Positive Score (CPS) erfolgen.

Die therapeutischen Empfehlungen sind für die einzelnen Lokalisationen gesondert beschrieben. Einen eigenen Abschnitt bildet die Behandlung von Rezidiven.

Für frühe Tumorstadien (T1–T2 N0, mit Ausnahme der Mundhöhle) werden die Strahlentherapie und die Chirurgie auf der Basis retrospektiver Analysen als gleichwertig erachtet. Der mögliche Verzicht auf eine elektive Neck Dissection bei glottischen Larynxkarzinomen dieser Stadien wird von den Autoren um Mundhöhlenkarzinome mit einer Tiefeninvasion (DOI) <5 mm erweitert.

Für fortgeschrittene Karzinome wird eine primär chirurgische Therapie nur für Mundhöhlen- und Larynxkarzinome empfohlen. Hypopharynxkarzinome können bei Invasion des Schildknorpels ebenfalls einer Laryngektomie zugeführt werden. Fortgeschrittene Oropharynxkarzinome jedoch sollen nach Möglichkeit eine primäre Radiochemotherapie erhalten.

In der Rezidivsituation wird eine Salvage-Operation nur sehr zurückhaltend und beschränkt auf Patienten mit einem Larynxkarzinomrezidiv >2 Jahre nach Erstdiagnose und gutem Allgemeinzustand empfohlen. Die medikamentöse Therapie von rezidivierten/metastasierten Tumoren schließlich soll sich nach der Zulassung der Anti-PD-1-Antikörper richten, und so müssen eine platinhaltige Vortherapie und der PD-L1-Expressionsstatus berücksichtigt werden.

Neben den bekannten und bewährten Empfehlungen zur Nachsorge wird das In-

tervall der Bildgebung hinterfragt und die Empfehlung zu einem Baseline-Imaging 3 Monate nach Abschluss der Therapie sowie im Anschluss nur noch bei klinischen Auffälligkeiten oder neu aufgetretenen Symptomen ausgesprochen.

FAZIT

Im Stil einer Übersichtsarbeit werden die Empfehlungen für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, des Larynx, des Oro- und Hypopharynx beschrieben. Die Hintergründe für die jeweiligen Empfehlungsggrade werden teilweise nur knapp oder gar nicht erläutert.

PD Dr. med. Johannes Döscher, Ulm;
Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann, Ulm

Kommentar zu „Leitlinie zur Behandlung der Kopf-Hals-Karzinome – ein kritischer Blick“

★★★★ Die vorgestellte Leitlinie ist aufgrund ihrer Kürze und des Aufbaus sehr übersichtlich zu lesen. Teilweise sind die Empfehlungen in Text und Grafiken nicht einheitlich, und es gibt Punkte, die aus onkochirurgischer Sicht kritisch beleuchtet werden müssen.

Zunächst sollte eine starre Endoskopie inkl. Biopsieentnahme in Vollnarkose, idealerweise nach der Bildgebung, durchgeführt werden, um detaillierte Informationen (z. B. In-

BEWERTUNGSSYSTEM

- ★★★★★ Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet.
- ★★★★ Gute experimentelle Arbeit, gute klinische Studie oder gute Übersichtsarbeit.
- ★★★ Mittelmäßige Publikation mit etwas geringerem Innovationscharakter oder nur für Spezialisten geeignet.
- ★★ Mäßige Publikation von geringerem klinischen und experimentellen Interesse und leichten methodischen Mängeln.
- ★ Nur für die Literatursammlung, wesentliche inhaltliche oder formale Mängel.

vasion der prävertebralen Faszie) und eine Resektionsplanung bei gleichzeitiger Vermeidung von biopsiebedingten Artefakten zu ermöglichen. Dies sollte mindestens von einer Ösophagoskopie begleitet werden, da auch bei unauffälligen bildgebenden Verfahren eben dort in ca. 2% der Fälle ein zweiter Primarius gefunden werden kann [1]. Der routinemäßige Einsatz einer CT zur Beurteilung der Lunge ist zu bekräftigen, da das konventionelle Röntgen für sehr kleine Auffälligkeiten nicht sensitiv genug ist. Der Mehrwert molekularpathologischer und immunhistochemischer Analysen zur näheren Charakterisierung der Karzinome und als Hilfe für die Entscheidung zur Palliativtherapie steht außer Frage. Insbesondere die Empfehlung zu einer weiteren Methode für den HPV-Nachweis erscheint sinnvoll, da in 10–15% der Fälle p16-positive, jedoch HPV-negative Karzinome mit einer deutlich schlechteren Prognose auftreten [2].

Für das Frühkarzinom der Mundhöhle eröffnet die neue Leitlinie die Möglichkeit, bei cT1 cN0 (<2 cm im größten Durchmesser; <5 mm DOI) keine elektive Neck Dissection durchzuführen. Diese Überlegung kann durch eine Metaanalyse mit Daten von über 4000 Patienten gestützt werden [3]. In dieser Analyse war das Risiko für okkulte Metastasen erwartungsgemäß bei T2-Tumoren signifikant höher als bei T1-Tumoren. Eine sehr aktuelle Studie konnte diesen Aspekt weiter verifizieren, da die Kohorte spezifisch nach DOI des Primärtumors stratifiziert wurde. Es gab keinen Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen einer elektiven Neck Dissection und dem „Watchful Waiting“ bei Tumoren mit einer DOI <4 mm. Allerdings wurden mehr regionale Rezidive beobachtet, wenn letztgenannte Strategie bei Tumoren mit einer DOI ≥4 mm angewandt wurde [4]. Die Daten stehen im Kontrast zu einer randomisierten, kontrollierten Studie aus dem Jahr 2015, in der ein deutlicher Überlebensvorteil nach elektiver Neck Dissection beobachtet wurde [5]. Allerdings wurden in ihr T1- und T2-Tumoren gemeinsam betrachtet.

Die Präferenz einer Radiotherapie für die Therapie von fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen kann sicher nicht generell empfohlen werden, da dazu keine Daten

aus prospektiven Studien vorliegen und das onkologische sowie funktionelle Ergebnis vielerorts von der chirurgischen Expertise abhängt [6].

Bezüglich des Einsatzes von Salvage-Chirurgie ist die Leitlinie erstaunlich zurückhaltend. Dazu muss angemerkt werden, dass eine systemische Therapie bekanntermaßen zu einem schlechteren Gesamtüberleben führt als eine Salvage-Operation, wenn diese technisch möglich und funktionell sinnvoll ist. Eine große Studie, die Daten von fast 5000 Patienten mit lokoregionalen Rezidiven analysierte, zeigte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) von 46,75% für Patienten, die mit einer Salvage-Operation behandelt wurden. Dem gegenüber stehen Überlebensraten von etwa 22% nach Behandlung der Rezidive mit einer Systemtherapie, einer erneuten Bestrahlung oder einer kombinierten Radiochemotherapie. Diese Feststellung bleibt auch dann signifikant, wenn nach Rezidivtumorstadium und oralem vs. nicht oralem Karzinom stratifiziert wird [7]. Es gibt dazu weitere Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen, wenn auch mit einem etwas anderen Fokus. Zu berücksichtigen ist, dass die meisten Studien retrospektiver Natur sind und daher einem Bias unterliegen könnten.

Wir halten die Salvage-Operation auch bei Nicht-Larynxkarzinomen für sinnvoll einsetzbar, wenn eine Resektion mit kurativer Intention möglich ist und die lokale Expertise zur Durchführung einer solchen Operation einschließlich plastischer Rekonstruktion vorhanden ist. Das Behandlungsteam und der Patient müssen sich bewusst sein, dass komplexe Wundheilungsprobleme auftreten können. Dies setzt einen guten Allgemeinzustand des Patienten voraus und kann durch weitere Parameter (Alter, initiales Tumorstadium, tumorfreies Intervall und Rezidivlokalisierung) prädictiv evaluiert werden [8].

Schließlich kann die Empfehlung zur Bildgebung nur bei klinischen Auffälligkeiten nicht uneingeschränkt geteilt werden, da die klinische Praxis immer wieder Fälle zeigt, in denen erst das routinemäßige Restaging ein Rezidiv entdeckt.

FAZIT

Die Leitlinie ist im Gegensatz zu den uns bekannten Formaten ausgesprochen kondensiert und entbehrt teilweise der Begründung für die ausgesprochenen Empfehlungen. Nicht zuletzt aufgrund der Zusammensetzung der Autorenschaft und der Federführung der ESMO ergibt sich eine nichtchirurgische Behandlungstendenz, die aus kopf-hals-chirurgischer Sicht kritisch zu bewerten ist.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



PD Dr. med. Johannes Döscher

Klinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm



Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann

Ärztlicher Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Literatur

- [1] Ho SY, Tsang RKY. Value of oesophagoscopy and bronchoscopy in diagnosis of synchronous malignancies in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2020; 20: doi:10.1186/s12885-020-07681-9
- [2] Nauta IH, Rietbergen MM, van Bokhoven AAJD et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol* 2018; 29: 1273–1279. doi:10.1093/annonc/mdy060
- [3] Massey C, Dharmarajan A, Bannuru RR et al. Management of N0 neck in early oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2019; 129: E284–E298. doi:10.1002/lary.27627
- [4] van Lanschot CGF, Klazen YP, de Ridder MAJ et al. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. *Oral Oncol*

2020; 111: 104940. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104940

- [5] D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 521–529. doi:10.1056/nejmoa1506007
- [6] Hoffmann TK. ORATOR study: Surgery or radiotherapy for oropharyngeal carcinoma in the context of HPV? *HNO* 2020; 68: 278–279. doi:10.1007/s00106-020-00822-3
- [7] Chang JH, Wu CC, Yuan KSP et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget* 2017; 8: 55600–55612. doi:10.18632/oncotarget.16340
- [8] Lupato V, Polesel J, La Torre FB et al. A pre-operative prognostic score for the selection of patients for salvage surgery after recurrent head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Rep* 2021; 11: 502. doi:10.1038/s41598-020-79759-0