onkopedia

onkopedia leitlinien

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... 3

2 Grundlagen ... 3

2.1 Definition und Basisinformationen ... 3

2.2 Epidemiologie ... 4

2.3 Pathogenese ... 6

2.4 Risikofaktoren ... 6

4 Klinisches Bild ... 7

5 Diagnose ... 7

5.1 Diagnosestellung ... 7

5.2 Histopathologische Beurteilung ... 8

6 Therapie ... 12

6.1 Strahlentherapie im kurativen Therapiekonzept ... 13

6.1.1 Definitive Strahlentherapie ... 13

6.1.2 Postoperative Strahlentherapie ... 14

6.2 Adjuvante Systemtherapie ... 16

6.3 Medikamentöse Therapie ... 16

6.3.1 Induktionschemotherapie ... 16

6.3.2 Perioperative Immuntherapie ... 17

6.3.3 Palliative Erstlinientherapie ... 17

6.3.4 Palliative Zweitlinientherapie ... 19

6.3.5 Substanzen zur systemischen Tumortherapie (in alphabetischer Reihenfolge) ... 20

6.3.5.1 5-Fluorouracil ... 20

6.3.5.2 Carboplatin ... 21

6.3.5.3 Cetuximab ... 21

6.3.5.4 Cisplatin ... 21

6.3.5.5 Docetaxel ... 22

6.3.5.6 Methotrexat ... 22

6.3.5.7 Mitomycin C ... 22

6.3.5.8 Nivolumab ... 22

6.3.5.9 Paclitaxel/nab-Paclitaxel ... 23

6.3.5.10 Pembrolizumab ... 23

7 Knochenmetastasen ... 24

8 Rehabilitation ... 24

9 Nachsorge ... 25

10 Literatur ... 25

15 Anschriften der Verfasser ... 31

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte 34

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

Stand: Juni 2026

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Konrad Klinghammer, Peter Brossart, Andreas Dietz, Thorsten Füreder, Orlando Guntinas-Lichius, Marlen Haderlein, Dennis Hahn, Markus Hecht, Max Heiland, Korinna Jöhrens, Maren Knödler, Florian Kocher, Michael Pogorzelski, Sacha Rothschild, Fabian Stögbauer, Mareike Tometten, Silke Tribius, Bernhard Wörmann, Georg Maschmeyer
Vorherige Autoren: Melanie Boxberg, Wilfried Budach, Michael Flentje, Viktor Grünwald

1 Zusammenfassung

Kopf-Hals-Karzinome stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula mit teilweise sehr unterschiedlichen ätiologischen Faktoren und Behandlungsprinzipien dar. In dieser Leitlinie wird ausschließlich Bezug auf die Plattenepithelkarzinome genommen, die in der Mundhöhle, Lippe, Oro-, Hypopharynx und Larynx entstehen, während Nasopharynx-, Nasenhaupt-/Nasennebenhöhlen- und Speicheldrüsenkarzinome nicht adressiert werden. 85% der hier eingegrenzten Kopf-Hals-Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt sind Plattenepithelkarzinome und 75% der Tumore sind mit Nikotin- und Alkoholkonsum assoziiert.

Wurden bis vor einigen Jahren alle Kopf-Hals-Karzinome zusammengefasst, so findet gegenwärtig vergleichbar mit anderen onkologischen Diagnosen eine immer weitere Diversifizierung getrieben durch unterschiedliche Tumorbiologie und Prognose der Erkrankungen statt. Ein Beispiel dafür sind die HPV-assoziierten Tumore im Oropharynx, die häufiger bei jüngeren Patientinnen und Patienten (Pat.) auftreten, seltener eine Assoziation zu Nikotin und Alkohol und eine deutlich bessere Prognose als HPV-negative Tumore aufweisen.

Bei Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren wird in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien ein kurativer Therapieansatz verfolgt. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie, meist kombiniert als multimodale Therapiekonzepte. Die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der einzelnen Fächer ist für die optimale Behandlung von Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren eine Voraussetzung. Relevante Neuerungen in den letzten Jahren stellen die deutlich hervorgehobenen transoralen Resektionsverfahren, wie transorale Laser-Mikrochirurgie (TLM) und transorale Roboter-assistierte Chirurgie (TORS), die einzeitige Deckung auch komplexer Defekte mithilfe Pat.-spezifischer Implantate, der Einsatz moderner präziser und somit gewebeschonender Bestrahlungstechniken und die Einführung der Immuntherapie in den Behandlungskonzepten dar.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Kopf-Hals-Karzinome sind primär im oberen Aerodigestivtrakt entstandene, epitheliale Malignome. In Therapie-orientierten Leitlinien wird nach der Lokalisation, histologischen, seltenen genetischen und immunhistochemischen Parametern differenziert.

2.2 Epidemiologie

Krebserkrankungen von Mundhöhle und Rachen stellen eine heterogene Gruppe bösartiger Neubildungen dar. Histologisch kommen zu 85 % Plattenepithelkarzinome vor, die insbesondere von den Schleimhäuten der Mundhöhle, des Naso-, Oro- und Hypopharynx ausgehen. Etwa 5% der Neubildungen in Mundhöhle und Rachen sind Adenokarzinome, die vor allem bei den Speicheldrüsen vorkommen. Männer erkranken häufiger und zwei bis drei Jahre früher als Frauen. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind bei beiden Geschlechtern zwischen 1999 und 2011 angestiegen. Seit 2011 verlaufen sie bei Frauen annähernd konstant, bei Männern ist sogar ein leichter Rückgang zu beobachten. Die entsprechenden Mortalitätsraten sind bei Männern über den gesamten Zeitraum leicht rückläufig, bei Frauen nahezu unverändert. Insgesamt weisen Frauen mit 63%, im Vergleich zu Männern mit 54%, höhere relative 5-Jahres-Überlebensraten auf [1]. Dazu trägt bei, dass Frauen einen geringeren Anteil an durch Tabak- und Alkoholkonsum induzierten Krebserkrankungen von Mundboden, Zunge und Rachen aufweisen, die mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden sind. Nach den derzeit nur für Mundhöhlenkarzinome (C02-C06) vorliegenden Angaben zum UICC-Tumorstadium wird knapp jeder dritte Tumor der Mundhöhle bei Frauen im frühen Stadium I diagnostiziert, aber nur jede vierte Erkrankung bei Männern.

Am Kehlkopf treten nahezu ausschließlich Plattenepithelkarzinome auf. Männer erkranken daran erheblich häufiger als Frauen: von den rund 3.200 Neuerkrankungen im Jahr 2023 betraf nur etwa jede sechste eine Frau. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2023 für Frauen und Männer bei 68 Jahren und damit früher als bei Krebserkrankungen insgesamt. Die altersspezifischen Erkrankungsraten weisen für Frauen und Männer einen Altersgipfel zwischen 65 und 79 Jahren auf. Die Erkrankungs- und Sterberaten der Männer nehmen seit Ende der 1990er Jahre ab. Die Raten der Frauen bleiben hingegen nahezu konstant. Im regionalen Vergleich zeigen sich etwas höhere Raten in den östlichen und nördlichen Regionen Deutschlands. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von Frauen (62%) und Männern (66%) unterscheiden sich nicht wesentlich. Mit 51% wird bei Männern ein höherer Anteil früher Tumorstadien (Stadien I/II) bei Diagnose gestellt als bei Frauen mit 44% (nach 8. TNM-Auflage). Aufgrund von Anti-Rauchen-Kampagnen zeigt sich insbesondere in den USA ein Rückgang der Erkrankung, während in Deutschland aufgrund fehlender effektiver Programme dieser Trend nicht zu verzeichnen ist. Rauchen ist bei Pat. mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom mit einer schlechteren Prognose verbunden, vergleichbar den HPV-negativen Karzinomen [1- 3].

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Mundhöhlen- und Rachenkarzinoms (ICD-10 C00-C14) in Deutschland 1999-2023, je 100.000 (alter Europastandard)

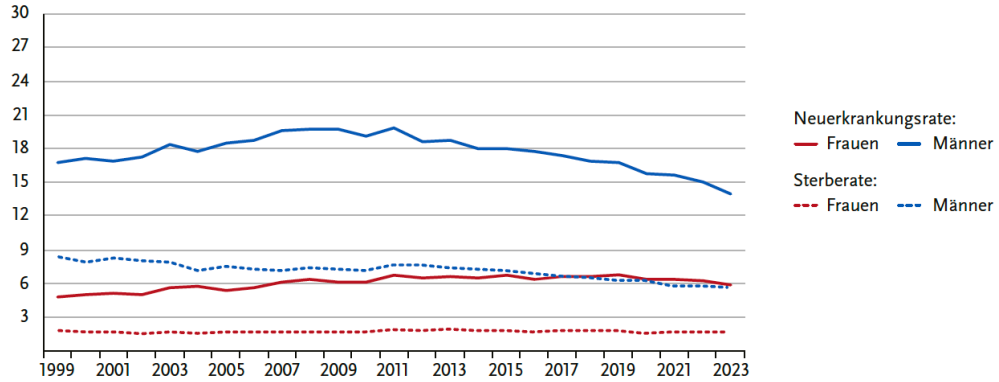
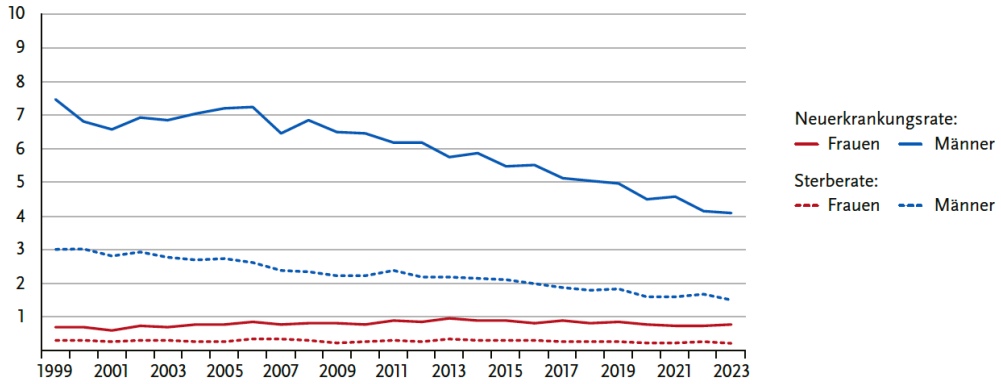


Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Kehlkopfkarzinoms (ICD-10 C32) in Deutschland 1999-2023, je 100.000 (alter Europastandard) (altersstandardisierte Rate)



Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter bei Diagnosestellung beträgt bei Männern 63 Jahre, bei Frauen 65 Jahre und liegt damit 7 Jahre (Männer), bzw. 4 Jahre (Frauen) unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Das mittlere Sterbealter liegt für die häufigste Lokalisation in Mundhöhle und Rachen bei 66 Jahren (Männer) bzw. 72 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle bei Mundhöhlen- und Rachenkrebs treten bei Männern in der Altersgruppe zwischen 60 bis 70 Jahren auf, während bei Frauen die Erkrankungen ab dem 55. Lebensjahr konstant sind mit einem leichten Peak bei den über 85-Jährigen.

Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten des Mundhöhlen- und Rachenkarzinoms (ICD-10 C00-C14) nach Geschlecht, Deutschland 2021-2023, je 100.000

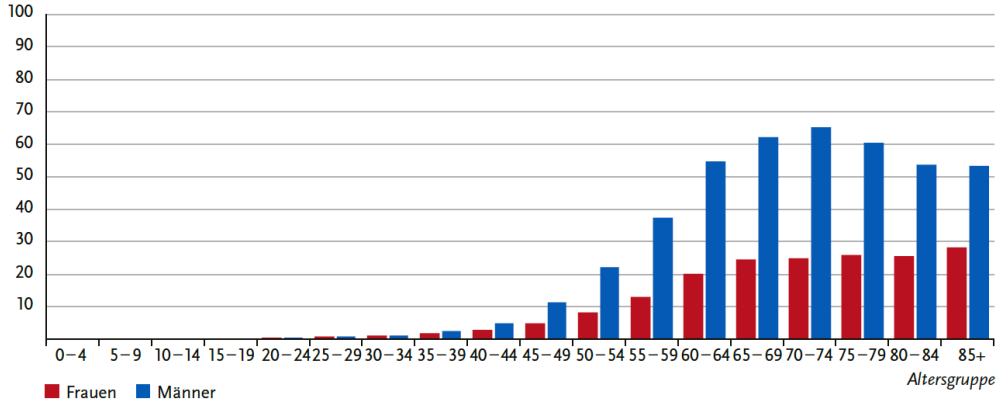


Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten des Kehlkopfes (ICD-10 C32) nach Geschlecht, Deutschland 2021-2023, je 100.000

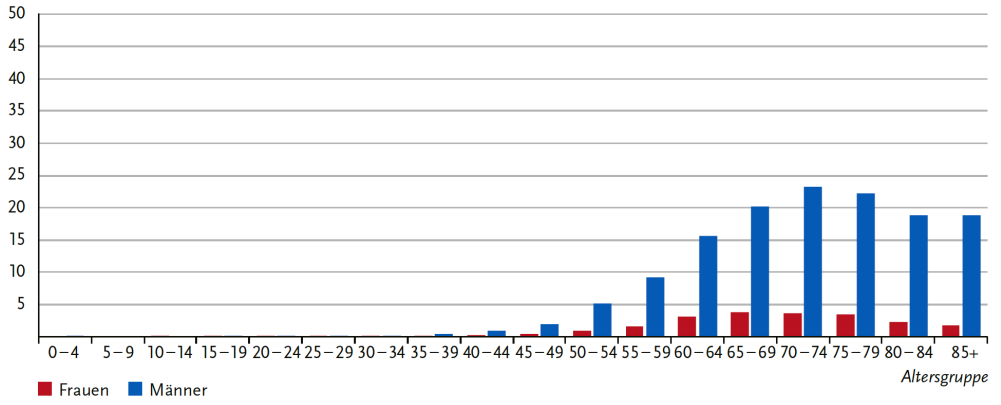


Abbildung 5: Verteilung bösartiger Neubildungen des Mund-, Nasen- und Rachenraumes (ICD-10 C00-C14) nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2021-2023

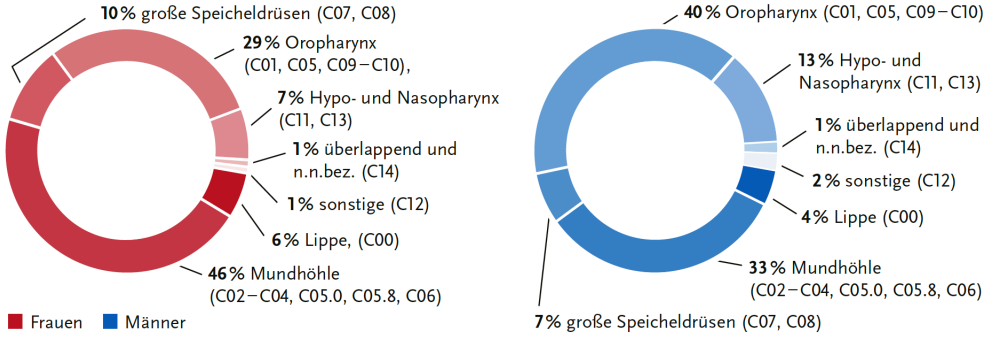
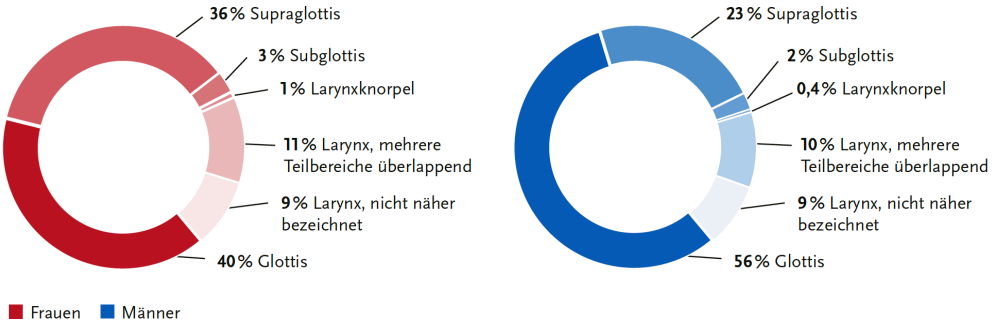


Abbildung 6: Verteilung bösartiger Neubildungen des Larynx (ICD-10 C32) nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2021-2023



2.3 Pathogenese

Invasive Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich entwickeln sich in der überwiegenden Zahl auf zwei Hauptwegen: zum einen entstehen diese Tumoren im Zusammenhang mit Tabak und Alkoholkonsum und andererseits durch eine Infektion mit humanen Papillomaviren, insbesondere HPV-16. Tumore der Kopf-Hals-Region entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation genetischer Alterationen. Dabei spielen insbesondere die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und die Aktivierung von Proto-Onkogenen eine Rolle, die in der Konsequenz zu genetischer Instabilität führen. Während die Karzinogenese für die Noxen-assoziierten Tumore ein vielschichtiges und im Einzelfall komplexes Geschehen darstellt, folgt die Tumorentstehung HPV-assoziierter Karzinomen einem Muster: Die Expression der viralen Proteine E6 und E7 führt zur Inaktivierung von p53 und Rb [4].

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- Alkoholkonsum [5]
- Rauchen [6, 7, 8]
- HPV (insbesondere im Oropharynx)[9]
- Schlechte orale Hygiene [10]
- Chronische Infektion [10, 11]
- Chronische mechanische Irritationen [12]
- Betelnusskonsum (Mundhöhlenkarzinom) [13]
- Positive Familienanamnese für Kopf-Hals-Tumore [14]

- Langzeit-Immunsuppression [15]
- Selten: Fanconi-Anämie, Li-Fraumeni-Syndrom, Bloom's-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, kongenitale Dyskeratose, Lichen ruber planus.

Insbesondere Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum stellen bei weitem die wichtigsten Risikofaktoren dar, da diese sich gegenseitig potenzieren [16].

4 Klinisches Bild

Die Symptome hängen von der Lokalisation der Tumorerkrankung ab. Für alle Lokalisationen gemeinsam können Symptome wie Gewichtsverlust, Schmerzen, Dysphagie, Odynophagie und Hämoptysen auftreten.

Symptome richten sich nach der Lokalisation:

- Mundhöhle: nicht heilende Ulzera, Zahnlockerungen, Dysarthrie als Zeichen der Invasion tiefer Muskelschichten.
- Oropharynx: Schlaf-Apnoe-Syndrom, Halsschwellung, Globusgefühl, Dysphagie, Odynophagie, Aspiration.
- Hypopharynx: Dysphagie, Odynophagie, Aspiration, Otalgie durch die Affektion der Hirnnerven V, VII, IX und X.
- Larynx: Heiserkeit, Stridor, Dysphagie, Odynophagie, Aspiration.

5 Diagnose

5.1 Diagnosestellung

Neben der ausführlichen Anamnese gehört die Kombination aus Inspektion, Palpation und Spiegeluntersuchung oder flexibler Laryngoskopie zum diagnostischen Standard. Darüber hinaus sollten Performance Status (ECOG, KPS), Ernährungszustand, Psychosozialanamnese, Zahnstatus, Beurteilung der Sprach- und Schluckfunktion erhoben werden. Bei Pat. über 70 Jahren wird zusätzlich ein geriatrisches Assessment empfohlen. Eine Panendoskopie (Endoskopie des Rachen-Kehlkopfbereichs, der Trachea und oberen Bronchien, sowie der Speiseröhre) unter Narkose ist wichtiger Bestandteil der Staginguntersuchungen für Tumore des Larynx und Pharynx und dient der histologischen Sicherung, der sicheren Größenbeurteilung vor definitiver Therapie und dem Ausschluss von synchronen Zweitmalignomen.

Zum Ausschluss von Metastasen und zur Einschätzung der Resektabilität sollte eine CT oder MRT des Halses erfolgen. Insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren wird die erweiterte Diagnostik mittels CT von Thorax und Abdomen zum Nachweis etwaiger Fernmetastasen (oder Zweitmalignome) empfohlen. Die CT ist der MRT im Hinblick auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen überlegen, während die MRT perineurale Tumorinfiltration, Knorpelinfiltration und intrakranielle Infiltrationen besser abbilden kann. Die beiden Verfahren sind daher als komplementär anzusehen.

Bei vermuteter cervikaler Lymphknotenmetastasierung und nicht nachweisbarem Primarius (zervikales CUP-Syndrom) sollte eine Feinnadelbiopsie der betroffenen Lymphknoten (LK) angestrebt werden. Die Sonografie als untersucherabhängige Methode ist zur Beurteilung der Halsweichteile der CT bzw. MRT gleichwertig. Die Positronen-Emissions-Tomographie mit CT (PET-CT) ist in der Detektion okkulter LK-Metastasen der CT überlegen. Generell für die Schnittbildgebung, insbesondere für die PET-CT, gilt aufgrund falsch negativer Befunde bei Metastasen < 5

mm, dass das Verfahren nicht für oder gegen eine definitive Therapie der Lymphabflusswege stratifizieren kann. [17]

Tabelle 1: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	Inklusive einer Untersuchung des Kopfes und Halses
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Panendoskopie	Zur OP-Planung und zum Ausschluss von weiteren Neoplasien
Histologie	Histopathologische Befundung
Zahnstatus	Vor einer Untersuchung in Narkose bzw. einer chirurgischen Tumortherapie, um die Sanierung möglichst frühzeitig abzuschließen
Computertomographie Hals (oder alternativ MRT), Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	Ggf. in Kombination mit PET
Sonographie Abdomen und Hals	Ggf. ergänzend zur Computertomographie
Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)	Ausschluss von Fernmetasen, OP-Planung, Planung der Strahlentherapie
Bronchoskopie und Ösophagoskopie	Keine systematische Durchführung, Indikation nur bei entsprechender Symptomatik oder anderen diagnostischen Befunden (z.B. zum Ausschluss sekundärer Neoplasien oder einer tracheobronchialen Fistelung)
Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen	Frage der funktionellen Operabilität und zur Abschätzung potentieller Therapie-assoziierter Toxizitäten vor einer Systemtherapie und/oder RT
Screening auf Mangelernährung	

Die PET-CT kann anderweitig unentdeckte Fernmetastasen detektieren und damit das therapeutische Vorgehen bei ansonsten resektabel erscheinendem Primärtumor modifizieren und insbesondere das Vorgehen zur operativen Entfernung von Halslymphknoten bestimmen. In Deutschland wird die PET-CT in der Situation, wenn nach erfolgter primärer Radiochemotherapie entschieden werden soll, ob Halslymphknoten entfernt werden müssen, aufgrund eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesauschusses vergütet [18]. Darüber hinaus besteht der Mehrwert der funktionellen Bildgebung in der Suche okkulter Primärtumore bei zervikaler Lymphknotenmetastasierung und in der Nachsorge, wenn zwischen therapieinduzierten Gewebealterationen und einem Tumorrezidiv differenziert werden muss.

5.2 Histopathologische Beurteilung

Die Diagnosestellung erfolgt meist mittels Biopsie des Primarius oder einer ggf. zugänglichen Lymphknotenmetastase.

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome werden nach der aktuellen 5. Edition der WHO-Klassifikation beurteilt. Die Einteilung erfolgt in Subtypen mit prognostischer Relevanz (verrukös/basaloid/sarkomatoid/„konventionell“). Die „konventionellen“ Karzinome (keratinisierend/nicht-keratinisierend) werden entsprechend ihrer Ähnlichkeit mit regelrechtem Plattenepithel graduiert (G1/G2/G3), allerdings ist hier einschränkend zu erwähnen, dass entsprechend der WHO-Klassifikation die prognostische Aussagekraft dieser Graduierung sehr eingeschränkt zu werten ist. Tumoren des Oropharynx haben eine Sonderstellung, da bei allen eine HPV-Testung erfolgen sollte. Hierfür wird in der WHO-Klassifikation eine immunhistochemische Färbung gegen p16 empfohlen. p16 ist als Surrogatmarker für HPV-Positivität im Oropharynx (umfasst Tonsillen und Zungengrund) etabliert. Dabei gilt ein Tumor aus dieser Lokalisation als positiv, wenn mehr als 70% der Tumorzellen eine nukleäre und/oder zytoplasmatische Anfärbung zeigen. Weitere Testmethoden zur HPV-Typenbestimmung umfassen z.B. eine PCR-Testung oder einen RNA-Nachweis. Zu

beachten ist, dass HPV-assoziierte HNSCC nicht graduiert werden. Aufgrund der im lymphoepithelialen Gewebe per se fragmentierten Basalmembran existieren in diesen Karzinomen weiterhin keine Vorläuferläsionen (Carcinoma in situ) – sie sind immer als invasiv zu bewerten.

Die pathologische Aufarbeitung von Resektionspräparaten sollte ein pathologisches Staging nach aktueller TNM/UICC-Klassifikation umfassen. Dieses beinhaltet folgende Parameter:

1. Tumorgröße (pT1-4), bei oralen HNSCC zusätzlich die Angabe der Invasionstiefe.

2. Nodalstatus: bei den Oropharynxkarzinomen unterschieden in p16-negative und p16-positive Oropharynxkarzinome.

2a. Nodalstatus für alle Karzinome des Kopfes und des Halses sowie für die p16-negativen Oropharynxkarzinome (pN1-3), der die Zahl der resezierten und die Zahl der davon befallenen Lymphknoten und deren Lokalisation umfasst. Bzgl. der Lymphknoten sollte eine Angabe der Größe der größten Metastase und eine Angabe hinsichtlich eines extrakapsulären Wachstums (ECE) erfolgen. Relevante Neuerung in der 9. Edition der TNM-Klassifikation ist der Eingang von klinisch oder pathologisch detektiertem extrakapsulärem Tumorwachstum am Lymphknoten bei den p16-positiven Oropharynxkarzinomen.

3. Graduierung: G1/G2/G3

4. Perineuralscheideninfiltration (Pn), Lymph- bzw. Haemangiosis carcinomatosa (L bzw. V). Dies Parameter werden als präsent oder abwesend eingestuft (0/1).

5. Resektionsstatus (R0/R1/R2/RX): Hier erfolgt eine Angabe ob an den orientierten Schnitträndern makroskopisch oder mikroskopisch Karzinomzellen nachweisbar sind, weiterhin ist die Breite der tumorfreien Resektionsränder anzugeben.

Diese Parameter sind als prognostisch signifikant bestimmend für die adjuvante Therapiestratifikation. Wie bereits erwähnt, gilt dies für die Aussagekraft der Graduierung nur äußerst eingeschränkt. Zu beachten ist, dass die aktuelle TNM-Klassifikation p16-negative und p16-positive HNSCC als eigene Entitäten in distinkten Systemen einordnet.

Tabelle 2: TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms

T Kategorie	T Kriterien
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm mit Eindringtiefe (DOI)* ≤5 mm
T2	Tumor ≤2 cm, mit DOI* >5 mm und ≤10 mm; oder Tumor >2 cm und ≤4 cm, mit DOI* ≤10 mm
T3	Tumor >2 cm und ≤4 cm mit DOI* >10 mm; oder Tumor >4 cm mit DOI* ≤10 mm
T4	Mäßig fortgeschrittene oder sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung
T4a	Mäßig fortgeschrittene lokale Erkrankung. Tumor >4 cm mit DOI* >10 mm; oder Der Tumor dringt in benachbarte Strukturen ein (z. B. durch die Kortikalis des Unter-, Oberkiefers oder der Mandibula). HINWEIS: Eine oberflächliche Erosion des Knochens/der Zahnhöhle (allein) durch eine gingivale Primärquelle reicht nicht aus
T4b	Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung. Der Tumor dringt in den Kaubereich, die Pterygoidregion oder die Schädelbasis ein und/oder umschließt die Arteria carotis interna.
* DOI steht für depth of invasion (Invasionstiefe) und nicht den Durchmesser des Tumors.	
Regionale Lymphknoten (N)	
Klinisches N (cN)	
N Kategorie	**N Kriterien**
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in einem einzigen ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung ECE (-)
N2	Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Knoten mit einer Größe von mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-); oder Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-); oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung, und ECE (-)
N2a	Metastasen in einem einzigen ipsilateralen Knoten, der größer als 3 cm, aber nicht größer als 6 cm in der größten Ausdehnung ist, und ECE (-)
N2b	Metastasen in mehreren ipsilateralen Knoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung, und ECE (-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine größer als 6 cm in der größten Ausdehnung, und ECE (-)
N3	Metastasierung in einem Lymphknoten von mehr als 6 cm Größe und ECE (-); oder Metastasierung in einem oder mehreren Knoten und klinisch erkennbare ECE (+)
N3a	Metastasen in einem Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-)
N3b	Metastasen in einem oder mehreren Knoten und klinisch erkennbare ECE (+)
Pathologisches N (pN)	
N Kategorie	**N Kriterien**
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in einem einzigen ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung und ECE (-)

N2	Metastasierung in einem einzigen ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung und ECE (+); oder Größer als 3 cm, aber nicht größer als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-); oder Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-); oder In bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung, ECE (-)
N2a	Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Knoten mit einer größten Ausdehnung von 3 cm oder weniger und ECE (+); oder Ein einzelner ipsilateraler Knoten mit einer Größe von mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-)
N2b	Metastasen in mehreren ipsilateralen Knoten, keiner größer als 6 cm in der größten Dimension und ECE (-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner größer als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-)
N3	Metastasierung in einem Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 6 cm und ECE (-); oder Metastasierung in einem einzelnen ipsilateralen Knoten mit einer Größe von mehr als 3 cm und ECE (+); oder Mehrere ipsilaterale, kontralaterale oder bilaterale Knoten, alle mit ECE (+); oder ein einzelner kontralateraler Knoten beliebiger Größe und ECE (+)
N3a	Metastasen in einem Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 6 cm in der größten Ausdehnung und ECE (-)
N3b	Metastasierung in einem einzigen ipsilateralen Knoten mit einer Größe von mehr als 3 cm und ECE (+); oder mehrere ipsilaterale, kontralaterale oder bilaterale Knoten, alle mit ECE (+); oder Ein einzelner kontralateraler Knoten beliebiger Größe und ECE (+)
Fernmetastasierung (M)	
M Kategorie	**M Kriterien**
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadien gemäß UICC für p16-negative Oropharynxkarzinome

p16-negativ			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1–T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0–N1	M0
	T1–T4a	N2	Mo
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Stadien gemäß UICC für p16-positive Oropharynxkarzinome

p16-positiv			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T0–T2	N0–N1	M0
Stadium II	T0–T2	N2	M0
	T3	N0–N2	M0
Stadium III	T0–T3	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Neben diesen obligaten Parametern zu empfehlen ist eine Aussage hinsichtlich des Wachstumsmusters des Karzinoms: in der Zwischenzeit wurde in vielen Studien die prognostische Aussagekraft des Tumor Buddings belegt, so dass davon auszugehen ist, dass dieses in Zukunft in die Leitlinien aufgenommen werden könnte. Tumor Budding kann als abwesend/schwach/stark angegeben werden.

Eine Sonderstellung nehmen sog. „Cancer of unknown primary (CUP)“ ein. Dies sind plattenepithelial differenzierte Lymphknotenmetastasen bei denen kein Primärtumor nachgewiesen werden kann. Hier wird standardmäßig eine p16-Immunhistochemie und eine EBV-in-situ-Hybridisierung aus der Lymphknotenmetastase empfohlen. Eine Positivität kann auf kleine HPV-assoziierte HNSCC oder EBV-assoziierte Nasopharynxkarzinome als Primarius hinweisen. Falls auch durch diese und weitere Zusatzuntersuchungen kein Primärtumor gefunden werden kann, erhalten CUP in der aktuellen UICC/TNM-Klassifikation ein eigenständiges Klassifikationsschema. Siehe dazu Onkopedia LL CUP Syndrome.

Bereits bei Erstdiagnose sollte eine Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus mittels Immunhistochemie erfolgen. In der aktuellen Zulassungssituation wird der Combined Positive Score (CPS) als prädiktiver Biomarker für den Einsatz von Pembrolizumab verwendet, ein Score ≥ 1 wird als positiv klassifiziert. Der cut-off-Wert gilt sowohl für das metastasierte/rekurrente Setting als auch im lokal fortgeschrittenen neoadjuvant/adjuvanten Setting.

6 Therapie

In der Therapie lokoregionär begrenzter Karzinome steht neben der OP die Strahlentherapie, allein oder in Kombination mit systemischer Therapie, als kurativ Therapieverfahren zur Verfügung. Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten sollten Empfehlungen immer multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz). In sehr frühen Tumorstadien mit T1–2 N0 M0 stehen die alleinige OP oder Strahlentherapie zur Verfügung. Welcher therapeutische Weg zu wählen ist, hängt wesentlich von funktionellen Aspekten und Fragen der Belastbarkeit des Pat. ab. Neben den tumorspezifischen spielen die patientenspezifischen Faktoren eine besondere Rolle, da entitätstypisch häufig Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen vorliegen, die eine Therapie deutlich erschweren und bei prinzipiell resektablen Tumoren zur faktischen Inoperabilität führen können [19].

Ein primär chirurgisches Vorgehen kombiniert mit perioperativer Immuntherapie wird für T3/T4-Mundhöhlenkarzinome empfohlen. Fortgeschrittene Hypopharynxkarzinome sollten insbesondere beim Vorliegen einer Knorpelinvasion primär chirurgisch therapiert werden. Bei T3/T4a Tumoren im Larynx und Hypopharynx sollte die Möglichkeit des Larynxerhalts mit ggf. Indukti-

onstherapie im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards diskutiert werden [20]. Bei frühen T-Stadien und ausgewählten Fällen fortgeschrittener T-Stadien wird, wenn technisch möglich, ein transoraler Zugang wegen der geringeren Morbidität favorisiert. Hier kommen Verfahren mit klassischen Kaltinstrumenten, die Laserchirurgie und die transorale robotische Chirurgie zum Einsatz. Abhängig vom zu erwartenden Gewebsdefekt und funktionellen Störungen erfolgt eine rekonstruktive Chirurgie mit regionalen Lappenplastiken oder freier Lappenplastik. Standard der chirurgischen Behandlung der Halsweichteile ist die Neck dissection. Die Ausdehnung und Radikalität richtet sich nach der Tumorentität, dem T- und N-Stadium. Eine Salvage-Chirurgie kann bei Tumorprogression unter/nach primärer Radio(chemo)therapie oder bei resektablen Rezidivtumoren indiziert sein.

6.1 Strahlentherapie im kurativen Therapiekonzept

Durch Verfahren wie die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bzw. volumenmodulierte Strahlentherapie (VMAT) und bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) wird die Morbidität der Bestrahlung gesenkt [69], sodass diese Verfahren standardmäßig zur Anwendung kommen. Zunehmend wird auch die adaptive Strahlentherapie (ART) durchgeführt. Hierbei kann der Bestrahlungsplan im Bedarfsfall tagesaktuell adaptiert werden. Relevante Risikoorgane wie Speicheldrüsen, Mundhöhle und der Schluckapparat sollen nach internationalem Standard geschont werden, ohne die empfohlene Dosis im jeweiligen Zielvolumen zu unterschreiten.

6.1.1 Definitive Strahlentherapie

In den fortgeschrittenen Stadien III, IVa und IVb ist statt einer alleinigen Strahlentherapie die simultane Radiochemotherapie (RCT) therapeutischer Standard. Die Strahlentherapie sollte konventionell fraktioniert mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors appliziert werden bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis erfolgen. Die Bestrahlung nicht befallener (elektiver) Lymphknotenlevel soll mit 45-54 Gy mit Einzeldosen von 1,5-1,8 Gy erfolgen. Die Strahlentherapie kann mittels simultan integriertem Boost oder einem sequentiellen Boost durchgeführt werden.

Der Therapieansatz der definitiven Radio(chemo)therapie wurde insbesondere bei Tumoren des Oro-Hypopharynx und des Larynx in den Stadien III und IV der nicht metastasierten Erkrankung untersucht.

Eine De-Eskalation der Bestrahlungsdosis und des Bestrahlungsvolumens sollte generell sowohl bei HPV-positiven als auch negativen Tumoren nicht außerhalb von Studien erfolgen.

Für die Bestrahlungsplanung sollen neben der kontrastmittelgestützten Bestrahlungsplanungs-CT alle vorhandenen Bildgebungen (ggfs. FDG-PET-CT, MRT), der Panendoskopiebefund sowie der klinische Untersuchungsbefund der Pat. berücksichtigt werden. Die Zielvolumendefinition erfolgt anhand aktueller Empfehlungen [70, 71, 72, 73].

In zahlreichen Studien wurde die Effektivität von Cisplatin in Kombination mit Bestrahlung geprüft. In der Metaanalyse MACH-NC wurden die individuellen Pat.-Daten aus 107 randomisierten Studien mit insgesamt 19,805 Pat. berücksichtigt [21, 38]. Die Chemotherapie wurde entweder als Induktionstherapie, simultan oder adjuvant nach der lokoregionären Therapie gegeben. Am günstigsten erwies sich die simultane RCT. In den 71 randomisierten Studien mit 10.680 Pat. zur simultanen RCT sank die HR für die Mortalität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie auf 0,83 ($p < 0{,}0001$), der absolute Überlebensgewinn nach 5 Jahren betrug 6,5 % [21]. In den meisten Studien wurde Cisplatin mono, ggfs. ± 5-Fluorouracil (5-FU) mit der Strahlentherapie kombiniert. Dabei wurde Cisplatin zumeist mit einer Dosis von 100 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) 3 × während der Strahlentherapie (Gesamtdosis 300 mg/m^2 KOF) gegeben. In

der einzigen negativen Studie war Cisplatin mit insgesamt 20 mg/m^2 KOF wöchentlich × 7 offensichtlich zu niedrig dosiert [21]. Bei >70-jährigen Pat. konnte, bei allerdings kleiner Pat.-Zahl, kein Überlebensvorteil durch die simultane Chemotherapie in den randomisierten Studien nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigen große prospektive Datenbanken auch bei >70-jährigen Pat. einen Überlebensvorteil, wenn die Pat. sich im guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) befanden. Bei Älteren ist die Indikation zur simultanen Chemotherapie daher strenger unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand/ECOG und Komorbiditäten zu stellen [22]. Die Cisplatin-basierte Therapie, meist Monotherapie gilt als der Therapiestandard in der definitiven Radiochemotherapie. Bei Cisplatin-ungeeigneten Pat. stehen als Alternativen Carboplatin/5-FU zur Verfügung. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin können Mitomycin C +/- 5 FU oder Docetaxel (bei HPV-Negativität) [74] im definitiven Setting in Erwägung gezogen werden [23, 24]. Im Gegensatz zu den günstigen Daten der Bonner-Studie für Oropharynxkarzinome [24], ergibt die aktuelle Evidenz eine Unterlegenheit von Cetuximab gegenüber der Therapie mit Cisplatin [25, 26, 27]. Auch bei HPV-negativen Tumoren zeigt sich in prospektiven Datenbanken und einer Metaanalyse eine Unterlegenheit von Cetuximab gegenüber Cisplatin [28]. Die Induktionschemotherapie kommt im Rahmen von Larynx-Erhaltprotokollen in Betracht.

In einer Auswertung der MACH-NC-Gruppe wurde der Nutzen der RCT erneut bestätigt. Bei den großen Pat.-Zahlen ließ sich der absolute Überlebensgewinn der RCT im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie auch für die einzelnen Tumorlokalisationen belegen. Nach 5 Jahren betrug der absolute Überlebensgewinn nach der RCT bei Tumoren der Mundhöhle 8,9%, im Oropharynx 8,1%, im Larynxbereich 5,4% und bei Tumorlokalisation im Hypopharynx noch 4% [29]. Zu Regimen mit 3 wöchentlicher Gabe von Cisplatin 100 mg/m² scheint nach aktuellen Daten die wöchentliche Gabe von Cisplatin 40 mg/m² nicht unterlegen, aber besser verträglich, v.a. zeigt sich eine deutlich niedrigere Rate an Nephrotoxizität. Eine kumulative Dosis > 200 mg/m² scheint dabei wichtig [30, 31].

Aufgrund der guten Prognose von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen bestand die Frage, inwieweit eine De-Intensivierung der RCT durch den Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab sinnvoll ist. Insgesamt 3 prospektiv randomisierte Studien konnten zeigen, dass die simultane kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin der kombinierten Therapie mit Cetuximab überlegen ist [25]. In der NRG-RTOG-1016-Phase-III-Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Cetuximab nicht belegt werden. Pat., die mit einer Radioantikörpertherapie behandelt wurden, hatten eine höhere Rate an lokoregionären Rezidiven (17 vs. 10%) und ein geringeres 5-Jahres-Überleben (78 vs. 85%) [32, 33].

Cetuximab sollte daher nur bei Pat., die eine Kontraindikation für eine Chemotherapie aufweisen, zum Einsatz kommen. Bei Cisplatin-unfitten Pat. kann eine Systemtherapie mit Carboplatin/5-FU, Docetaxel oder Carboplatin/Mitomycin C erfolgen [45, 77, 78, 79, 80].

Der Einsatz von Checkpointinhibitoren wurde in mehreren Phase-II/III-Studien in Kombination mit Bestrahlung bei fortgeschrittenen Tumoren untersucht. Resultierend aus diesen Daten kann ein Einsatz in Kombination mit einer definitiven RT nicht empfohlen werden [34- 36].

Die alleinige präoperative Strahlentherapie zur Verbesserung der Operabilität und zur Ablation mikroskopischer Tumoranteile außerhalb der Resektionsgrenzen konnte sich bisher nicht durchsetzen.

6.1.2 Postoperative Strahlentherapie

Die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie besteht beim Vorliegen folgender Risikofaktoren

- pT≥3
- Ein befallener LK > 3cm oder mehr als ein befallener LK

- Perineurale Invasion (Pn1)
- Lymphovaskuläre/vaskuläre Invasion (L1/V1)
- Bei Mundhöhlen-CA bei pN1 RT diskutieren [81, 84]

Die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie besteht bei Vorliegen folgender Risikofaktoren:

- Extrakapsuläres Wachstum (ECE+)
- Tumorfreier Resektionsrand < 5 mm oder R1

Die adjuvante Behandlung sollte innerhalb von 6 Wochen nach Resektion erfolgen, insofern keine Wundheilungsstörungen vorliegen.

Für die Bestrahlungsplanung sollen neben der Bestrahlungsplanungs-CT (wenn möglich mit und ohne Kontrastmittel) alle vorhandenen Bildgebungen (ggf. FDG-PET-CT, MRT, präoperative Bildgebung), der Panendoskopiebefund, ggfs. OP-Bericht und pathologischer Befund sowie der klinische Untersuchungsbefund der Pat. berücksichtigt werden. Die Zielvolumendefinition erfolgt anhand aktueller Empfehlungen [70, 71, 72, 73, 75, 76].

Die Dosisverschreibung bei einer Bestrahlung von 5x 2Gy /Woche ist wie folgt:

- Primärtumorregion bei R1-Resektion/knappem Resektionsrand und LK-Regionen mit ECS: 64-66Gy
- Primärtumorregion und LK-Regionen ohne ECS: 56-60Gy
- Elektive Lymphabflussgebiete: 50Gy

Es können andere etablierte Schemata mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis angewandt werden. Eine De-Eskalation der Bestrahlungsdosis und des Bestrahlungsvolumens sollte generell sowohl bei HPV-positiven als auch -negativen Tumoren nicht außerhalb von Studien erfolgen.

Inwieweit die Addition einer Chemotherapie mit Cisplatin bei fortgeschrittenen Tumoren im Stadium III oder IV zu einem verlängerten Überleben führt, ist umstritten. Die wöchentliche Gabe von Cisplatin mit 40 mg/m^2 ist der 3-wöchentlichen Gabe mit 100 mg/m^2 nicht unterlegen [37]. Die postoperative RCT führte zu verbesserter lokaler Kontrolle gegenüber der Strahlentherapie allein, wie in drei großen voneinander unabhängigen Studien (EORTC 22931: n = 334 und RTOG 9501: n = 459, sowie der nur als Abstract publizierten ARO96-3: n = 440) [77] gezeigt werden konnte. Nach 10 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich in einer gepoolten Analyse der EORTC und RTOG-Studie jedoch lediglich für die Hochrisikogruppe der Pat. mit extrakapsulärem Wachstum und positivem Resektionsrand ein fortbestehender signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und lokaler Kontrolle. Für Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko, basierend auf T3- und T4-Tumoren, perineuraler oder vaskulärer Infiltration und zwei oder mehr befallener LK, ist die Hinzunahme der Chemotherapie zur Strahlentherapie aufgrund der nicht signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben und lokaler Kontrolle nicht gesichert. Eine aktuelle Langzeitauswertung der EORTC22931- und RTOG9501-Studien zeigt einen Überlebensvorteil durch die simultane platin-basierte Radiochemotherapie und dass möglicherweise mehr Pat. als die mit positivem Resektionsrand und ECE von der simultanen Radiochemotherapie profitieren. Aufgrund der erhöhten nicht tumorspezifischen Mortalität im Arm der radiochemotherapierten Pat., muss die kombinierte Radiochemotherapie in der postoperativen Situation streng unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und ECOG gestellt werden [82].

6.2 Adjuvante Systemtherapie

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2.500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [38, 39].

Zum adjuvanten Einsatz der Checkpointinhibitoren liegen Daten aus Phase-III-Studien vor. Die NIVOPOSTOP-Studie (GORTEC 2018-01) war eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur postoperativen Behandlung von Pat. mit reseziertem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko, definiert durch R1 oder ECE-positive Lymphknoten. Untersucht wurde, ob die Ergänzung von Nivolumab zur adjuvanten Standardtherapie aus Cisplatin und Radiotherapie das krankheitsfreie Überleben (DFS) verbessern kann. 1 Dosis Nivolumab vor Radiochemotherapie, 3 Dosen simultan zur RT und 6 Dosen nach RCT appliziert. Eingeschlossen wurden v.a. Pat. mit Mundhöhlenkarzinomen (58%). Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil für den experimentellen Arm: durch die zusätzliche Gabe von Nivolumab konnte das Risiko für Rezidiv oder Tod reduziert werden (HR 0,76; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,60–0,98). Bei einem medianen Follow-up von 30,3 Monaten lag die 3-Jahres-DFS-Rate bei 63,1% im Nivolumab-Arm gegenüber 52,5% im Kontrollarm. Im Gegensatz zu anderen adjuvanten Therapien mit Checkpointinhibitoren wurde Nivolumab vor Beginn der Strahlentherapie initiiert. Der Nutzen war dabei unabhängig von der PD-L1-Expression zu beobachten und wesentlich bedingt durch eine verringerte Rate an Lokalrezidiven [64]. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Leitlinie (05/2026) besteht keine Zulassung für Nivolumab in dieser Indikation.

Gegensätzliche Ergebnisse hat die Imvoke010 Studie gezeigt. In der globalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Pat. mit Hochrisiko-HNSCC nach abgeschlossener multimodaler definitiver Therapie randomisiert, Atezolizumab 1200 mg alle 3 Wochen für 1 Jahr oder Placebo zu erhalten. Eingeschlossen waren unter anderem Tumoren der Mundhöhle, des Larynx, Hypopharynx sowie HPV-negative Oropharynxkarzinome im Stadium IVa/IVb und HPV-positive Oropharynxkarzinome im Stadium III. Insgesamt wurden 406 Pat. randomisiert, jeweils 203 pro Arm. Der primäre Endpunkt war das investigator-assessed event-free survival (EFS). Nach einem medianen Follow-up von 46,5 Monaten lag das mediane EFS bei 59,5 Monaten unter Atezolizumab versus 52,7 Monaten unter Placebo; der Unterschied war nicht signifikant mit einer HR von 0,94 (95% CI 0,70–1,26; p = 0,68). Auch beim Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied; das 24-Monats-OS lag bei 82,0% unter Atezolizumab und 79,2% unter Placebo [65].

6.3 Medikamentöse Therapie

6.3.1 Induktionschemotherapie

Die primäre Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von ≥ 80 % als hoch effektiv, ohne dass aber klar wurde, ob dieses Vorgehen zu besseren Langzeitergebnissen führt als die simultane RCT. Durch die Metaanalyse von 31 Studien mit 5.311 Pat., die unmittelbar oder erst nach einer Induktionschemotherapie (ICT) lokoregionär behandelt wurden, wurde für die Induktionstherapie ein klinisch kaum relevanter Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 30 auf 32,4% nachgewiesen [21]. Auch der Vergleich zwischen Induktions- und simultaner Radiochemotherapie weist auf die größere Effektivität der simultanen RCT hin.

Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5211 Pat. belegte, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkte, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [40, 41]. Zum Erhalt des Larynx bei sehr fortgeschrittenen Tumoren, die eine Laryngektomie oder Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemothera-

pie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbarem Überleben [42]. Die randomisierte TAX323-Studie untersuchte die Überlegenheit einer Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU (TPF) in der Induktionstherapie gegenüber der Zweierkombination Cisplatin und 5-FU (PF). Die Studie zeigte einen Überlebensvorteil zugunsten von TPF, bei allerdings hoher Toxizität [43]. Eine Kontrolluntersuchung nach dem ersten Zyklus mittels Bildgebung und Panendoskopie erlaubt eine Einschätzung der Erfolgsaussicht des Larynxerhalts, wobei eine Tumorgrößenreduktion von min 30% erzielt werden sollte, um die Fortsetzung der Induktionschemotherapie für insgesamt 3 Zyklen zu rechtfertigen [44]. Pat. mit Knorpelinfiltration am Larynx sollte ein primär chirurgisches Vorgehen angeboten werden. In anderen Lokalisationen abseits des Larynx hat die ICT zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Stellenwert [45].

6.3.2 Perioperative Immuntherapie

Die **KEYNOTE-689-Studie** war eine internationale, randomisierte, offene **Phase-III-Studie** zur Untersuchung eines perioperativen Immuntherapiekonzepts bei Pat. mit **neu diagnostiziertem, resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IVa.** Verglichen wurde die Standardtherapie aus Operation und postoperativer Radiotherapie mit oder ohne Cisplatin mit einem experimentellen Ansatz, bei dem **Pembrolizumab sowohl neoadjuvant als auch adjuvant** zur Standardbehandlung hinzugefügt wurde. Im experimentellen Arm erhielten die Pat. **zwei Zyklen Pembrolizumab vor der Operation** sowie anschließend **15 Gaben Pembrolizumab nach der Resektion** zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS). Bei einem medianen Follow-up von 38,3 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Pembrolizumab-Arms. In der Gesamtpopulation betrug die 36-Monats-EFS-Rate 57,6% unter Pembrolizumab gegenüber 46,4% im Kontrollarm; dies entsprach einer Hazard Ratio (HR) von 0,73 (95% CI 0,58-0,92; p = 0,008). Das mediane EFS lag in der Gesamtpopulation bei 51,8 Monaten im Pembrolizumab-Arm gegenüber 30,5 Monaten im Standardarm. Die Rate von Lokalrezidiven zeigte sich nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Pembrolizumabgruppe konnte aber die Fernmetastasierungsrate relevant gesenkt werden. Von klinischer Relevanz war, dass die **Durchführbarkeit der Operation durch die neoadjuvante Pembrolizumab-Gabe nicht wesentlich beeinträchtigt** wurde [66]. Der Anteil der Pat. mit einer Major Pathological Response (mPR) und Complete Pathological Response (pCR) betrug in der CPS-≥1-Population 9,8% bzw. 3,2%. Obwohl rezente Analysen der Keynote-689-Studie ein beeindruckendes EFS in dieser kleinen Population nahelegen, ist eine postoperativen Deeskalation gegenwärtig außerhalb von Studien nicht empfohlen.

6.3.3 Palliative Erstlinientherapie

Bei Vorliegen von Fernmetastasen oder einer nicht mehr durch Chirurgie oder Strahlentherapie kontrollierbaren lokoregionär fortgeschrittenen Erkrankung sollte bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) eine palliative Systemtherapie angeboten werden. Das Gesamtüberleben liegt mit einer palliativen Systemtherapie im Median zwischen 12 und 15 Monaten [46, 47, 48]. Im Falle einer Oligometastasierung sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz die Option einer OP bzw. Bestrahlung zusätzlich oder anstelle einer Systemtherapie diskutiert werden.

Zumeist wird durch den Einsatz der Chemotherapie eine partielle Remission des Tumors erzielt. Komplette Remissionen sind selten. Ziel der Therapie ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität.

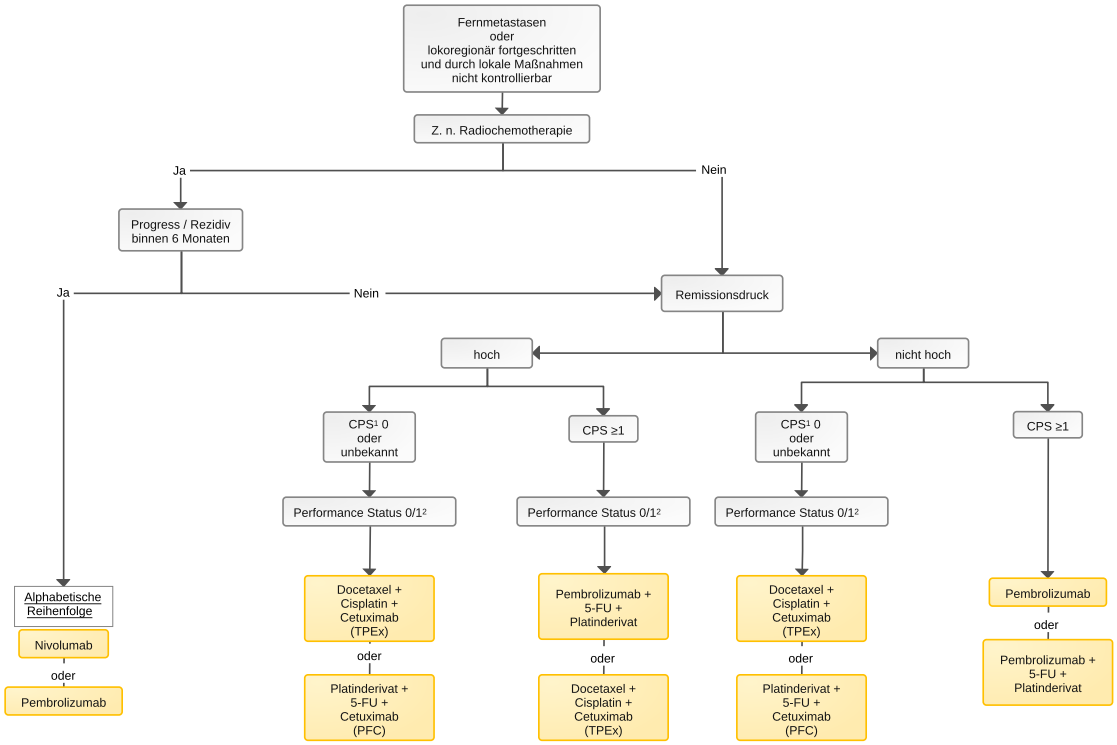
Der Standard für die palliative Erstlinientherapie hat sich durch die Keynote-048-Studie und TPExtreme-Studie definiert. In der Keynote-48-Studie wurde der langjährige Standard des

EXTREME-Protokolls mit Cisplatin, 5-FU und Cetuximab (PF-C) mit anschließender Cetuximab-Erhaltung [48] gegen den Checkpointinhibitor Pembrolizumab alleine bzw. gegen die Kombination aus Pembrolizumab, Cisplatin und 5-FU (PF-PEM) mit anschließender Pembrolizumab-Erhaltung randomisiert geprüft [46]. Pembrolizumab konnte in der Monotherapie vor allem bei PD-L1 hoch exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 20) das Gesamtüberleben auf 14,9 gegenüber 10,7 Monate verlängern bei deutlich besserem Nebenwirkungsprofil. Allerdings ist die Ansprechrate mit 23,3% vs 36,1% geringer als mit PF-C und es sind auch mehr Pat. mit Pembrolizumab-Monotherapie primär progredient als mit PF-C. Bei einem CPS ≥ 1 ist ebenfalls ein Vorteil für das Gesamtüberleben mit 12,3 Monaten versus 10,3 Monaten vorhanden, wobei in dieser Gruppe 38,9% primär progredient sind. Mit PF-PEM ist das Gesamtüberleben im Vergleich zu PF-C bei CPS ≥ 1 ebenfalls signifikant verlängert bei vergleichbarer Remissionsrate. Allerdings ist die Rate an Nebenwirkungen vergleichbar mit EXTREME und deutlich höher als mit Pembrolizumab alleine. Zum Einsatz der Immuntherapie im palliativen Setting nach vorangegangener neoadjuvanter/adjuvanter Therapie liegen gegenwärtig noch keine Daten vor aus denen eine Therapieempfehlung abgeleitet werden kann.

Bezüglich Chemotherapie in Kombination mit dem *EGFR*-Antikörper Cetuximab wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie PF-C mit dem TPEx-Protokoll (Cisplatin, Docetaxel, Cetuximab) mit jeweils anschließender Cetuximab-Erhaltung verglichen [47]. Die Chemotherapie wurde bei TPEx von 6 Zyklen auf 4 Zyklen verkürzt und die Cisplatin-Gesamtdosis gegenüber PF-C um 50% reduziert. Das Gesamtüberleben war vergleichbar bei insgesamt geringerer Toxizität und verkürzter Chemotherapiedauer unter TPEx. Die Response Rate mit dem Docetaxel haltigen Schema ebenfalls vergleichbar mit dem Kontrollarm bei 57%, was die hohe Effektivität des Schemas zeigt. Somit kann TPEx alternativ zu PF-C bei Pat. in gutem Allgemeinzustand, Remissionsdruck, hoher Tumorlast, unabhängig vom PD-L1 Status als alternative Erstlinientherapie eingesetzt werden. Eine G-CSF-Gabe war im Rahmen der Studienbehandlung zwingend und wird für den klinischen Alltag empfohlen.

Für Pat. mit Remissionsdruck oder CPS 0, die nicht geeignet für eine Intensive Therapie analog dem TPEx-Protokoll sind, liegen retrospektive Daten zur wöchentlichen Gabe von Paclitaxel, Carboplatin und Cetuximab vor. 52% der Pat. hatten einen reduzierten ECOG von 2 und es wurde eine Ansprechrate von 43,3% mit einer Krankheitskontrolle von 65% erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,8 Monate und das mediane Gesamtüberleben 11,7 Monate. Die Kombination ist unter Berücksichtigung, dass es sich um retrospektive Daten handelt, eine Option für Pat. mit Kontraindikation gegen TPEx [83].

Abbildung 7: Palliative Erstlinientherapie



Legende:
palliative Therapie;
[1] CPS = Combined Positive Score;
[2] Performance Status gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);

Hinsichtlich der Situation eines Rezidivs unter laufender adjuvanter Immuntherapie liegen zum therapeutischen Vorgehen gegenwärtig noch keine belastbaren Daten vor. Die Autoren der Leitlinie empfehlen ein Vorgehen analog der palliativen Zweitlinie nach Immuntherapieversagen.

6.3.4 Palliative Zweitlinientherapie

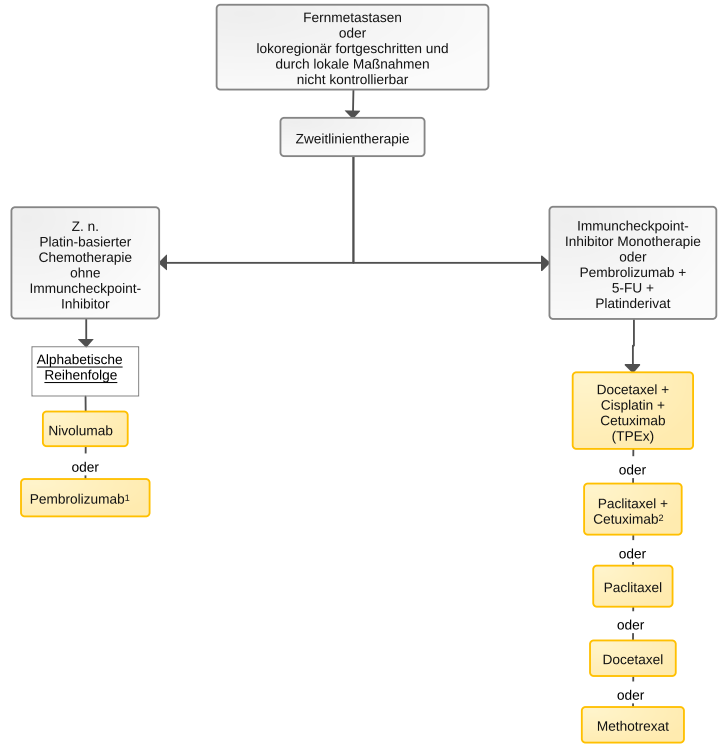
Für Pat. mit Progress nach platinhaltiger Chemotherapie konnte mit dem Checkpointinhibitor Nivolumab das Überleben mit 7,5 vs. 5,1 Monate im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Taxan, MTX oder Cetuximab signifikant verlängert werden [49]. Nivolumab ist unabhängig vom PD-L1 Status im Progress nach platinhaltiger Therapie zugelassen. Im selben Studiendesign wurden für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab ähnliche Ergebnisse erreicht, wobei hier nur für die Pat.-Gruppe mit einem PD-L1 TPS ≥ 50% eine statistische Signifikanz erreicht wurde [50]. Für Pat. mit einem PD-L1 TPS ≥ 50% war das mediane Gesamtüberleben mit 11,6 Monate unter Pembrolizumab versus 6,6 Monate mit Taxan, MTX oder Cetuximab signifikant besser, so dass eine Zulassung für Pat. mit TPS ≥ 50% bei Progress nach platinhaltiger Vortherapie erfolgte.

Insofern sollte bei fehlenden Kontraindikationen gegen einen Checkpointinhibitor in der Zweitlinientherapie nach P-FC oder TPEx mit Nivolumab (unabhängig von der PD-L1 Expression) oder Pembrolizumab (TPS ≥ 50%) behandelt werden.

Nach einer Erstlinientherapie mit Pembrolizumab mono oder PF-PEM gibt es keine etablierte international anerkannte Standardtherapie. Verschiedene retrospektive Analysen haben hohe Remissionsrate von bis zu 70% durch eine Salvage-Chemotherapie nach Checkpointinhibition gezeigt [51, 67]. Mittlerweile liegen prospektive Daten zum Einsatz von Paclitaxel in Kombination mit Cetuximab vor. Eingeschlossen wurden Pat., die nach einer Pembrolizumab-basierten Erstlinientherapie progredient waren. Die Behandlung bestand aus Paclitaxel 175 mg/m² alle 21 Tage in Kombination mit wöchentlich Cetuximab 250 mg/m² für bis zu sechs Zyklen, gefolgt von einer Cetuximab-Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR)

nach 12 Wochen. Die Studie zeigte eine klinisch relevante Aktivität der Kombinationstherapie: Die ORR nach 12 Wochen betrug 43,9%, die beste objektive Ansprechrate lag bei 47,4%. Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug 71,9%. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,9 Monate, das mediane Gesamtüberleben (OS) 12,2 Monate. Die 6-Monats-Raten für PFS und OS lagen bei 49,0% bzw. 73,0%. Damit lieferte die Studie prospektive Evidenz dafür, dass die Kombination aus Paclitaxel und Cetuximab nach Versagen einer Pembrolizumab-basierten Erstlinientherapie eine relevante antitumorale Aktivität aufweist [68].

Abbildung 8: Palliative Zweitlinientherapie



Legende:
palliative Therapie;
[1] für PD-L1 TPS ≥50%;
[2] off-label, wenn Cetuximab ohne Platin gegeben wird

6.3.5 Substanzen zur systemischen Tumortherapie (in alphabetischer Reihenfolge)

6.3.5.1 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in der medikamentösen Tumortherapie von Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren in der neoadjuvanten und metastasierten Therapie vor. Im Vergleich zur Therapie-Indikation von 5-FU bei anderen Tumorentitäten erfolgt bei Kopf-Hals-Tumoren keine_Kombination mit Folinsäure zur Steigerung der Wirksamkeit. Orale Alternativen wie z.B. Capecitabin können bei Kopf-Hals-Tumoren als Monotherapie in fortgeschrittener Therapiesituation eingesetzt werden. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Pat. mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber. Es ist seit 04/2020 obligat gemäß den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) alle Pat. vor Beginn der Behandlung mit 5-FU auf Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel zu testen (entweder durch Messung des Spiegels von Uracil oder durch die Prüfung auf das Vorhandensein bestimmter Polymorphismen) und in Abhängigkeit der Ergebnisse entsprechende therapeutische Konsequenzen umzusetzen.

6.3.5.2 Carboplatin

Carboplatin kann bei Kontraindikation gegenüber Cisplatin, insbesondere bei Auftreten von Nephrotoxizität alternativ eingesetzt werden. Es wurde bislang nicht randomisiert gegen Cisplatin verglichen, und Cisplatin ist in Verbindung mit Strahlentherapie und in der palliativen Systemtherapie Standard. Für fitte Pat. ≥ 70 J. (geriatrisches Assessment empfohlen) zeigte sich in Kombination von Carboplatin, 5-FU und Cetuximab ein PFS von 7,2 Mon. und einem OS von 14,7 Mon., so dass für fitte ältere Pat. bei Einsatz von Platin, 5-FU plus Cetuximab die Gabe von Carboplatin erwogen werden kann [52].

6.3.5.3 Cetuximab

Cetuximab konkurriert am *EGF*-Rezeptor mit den Liganden um die Bindungsstelle. Kommt es zur Bindung von Cetuximab bleibt eine Phosphorylierung der Tyrosinkinase und eine Aktivierung der Signalkaskade aus. Darüber hinaus erfolgt die Internalisierung des Rezeptors und nachfolgender Abbau, woraus eine Abnahme der Expression des *EGFR* resultiert. Ein dritter Mechanismus, die antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC), führt zur Einwanderung von NK- und zytotoxischen T-Zellen, die in einer Lyse der Antikörper tragenden Zellen resultiert. Eine weitere antiproliferative Wirkung wird durch die verminderte Ausschüttung von angiogenen Wachstumsfaktoren erreicht. Der Antikörper wurde zunächst in der „BONNER-Studie“ in Kombination mit Bestrahlung in der kurativen Situation untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies (24,4 vs 14,9 Monate) und Gesamtüberleben (49 vs 29,3 Monate) gegenüber der alleinigen Strahlentherapie [53]. In der nachfolgenden RTOG 0522-Studie wurde Cetuximab in Kombination mit Cisplatin und Radiotherapie mit der alleinigen Cisplatin-Radiotherapie verglichen. In keinem der relevanten Endpunkte wurde hier ein Vorteil für den Zusatz von Cetuximab erzielt [54]. In der EXTREME-Studie erfolgte die Evaluation von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie in der palliativen Situation. Die Kombination von Platin, 5-FU und Cetuximab führte zu einem signifikant längeren Überleben und wurde dadurch zum neuen Therapiestandard in der palliativen Situation [48]. Cetuximab war damit die erste und bis 2017 die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie in der Behandlung von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen.

6.3.5.4 Cisplatin

Cisplatin ist Standard in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung und wird in der Kombinationstherapie in der Palliativsituation eingesetzt. Im Rahmen der definitiven Radiochemotherapie wird Cisplatin als Monotherapie gegeben und sollte eine Gesamtdosis von ≥ 200 mg/m² erreichen. Die wöchentliche Gabe von 40 mg/m² zeigte in einer Phase-II/III-Studie eine Nichtunterlegenheit im Gesamtüberleben und ein besseres Nebenwirkungsprofil als die Gabe von 100 mg/m² alle 3 Wochen [55]. Die fraktionierte Gabe von wöchentlichem Cisplatin zeigte auch im adjuvanten Setting eine Nicht- Unterlegenheit [37]. Inwieweit der bisherige Standard von 100 mg/m^2 durch diese Daten im definitiven als auch im adjuvanten Setting abgelöst wird, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. In der palliativen Therapie wird Cisplatin mit 5-FU und Pembrolizumab bzw. mit Cetuximab plus 5-FU oder Docetaxel kombiniert, womit Remissionsraten zwischen 36% und 59% erreicht werden können mit einem medianen Gesamtüberleben von 13 – 14 Monaten. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/-4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe.

6.3.5.5 Docetaxel

Docetaxel als Monotherapeutikum gehört neben den Platinderivaten zu den Substanzen mit der höchsten Aktivität bei Kopf-Hals Plattenepithelkarzinomen. Als Monotherapeutikum wurden in Studien Dosierung von 40 mg/m² wöchentlich oder 100 mg/m² alle 3 Wochen bei Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Objektive Ansprechraten lagen zwischen 27% und 32% bei vorbehandelten Pat. [56, 57, 58]. Im Rahmen der TPEx-Studie wurde Docetaxel mit Cisplatin und Cetuximab kombiniert. Aufgrund der Effektivitätsdaten und des günstigen Toxizitätsprofils verglichen mit Cisplatin, 5 FU und Cetuximab (EXTREME-Protokoll) gilt die Docetaxel-Kombination als Therapiestandard in der palliativen Erstlinienbehandlung fitter Pat., die keine PD-L1 Expression aufweisen [47]. Weiterhin ist die Substanz als Monotherapie in der Zweitlinientherapie wirksam oder in Kombination mit dem *EGFR*-Antikörper Cetuximab. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/-4) sind Infektionen, Nagelveränderungen, Geschmackstörungen, Stomatitis und Diarrhoe. Zu den belastenden Nebenwirkungen (Grad 2) gehört die Alopezie. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen und allergische Reaktionen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe Onkopedia Antiemese.

6.3.5.6 Methotrexat

Methotrexat kann als Monotherapie bei Kontraindikation gegen eine platinhaltige Kombinationschemotherapie eingesetzt werden und hat im Vergleich zu Gefitinib in einer randomisierten Phase-III-Studie in wöchentlicher Gabe von 40 mg/m² eine Remissionsrate von 3,9% erreicht mit einem medianen Gesamtüberleben von 6,7 Monaten [59]. Die Nebenwirkungen unter MTX waren überwiegend Mukositis, Übelkeit und Obstipation.

6.3.5.7 Mitomycin C

Mitomycin gehört zur Gruppe der alkylierenden Antibiotika wodurch eine antiproliferative Wirkung erzielt wird. Im Rahmen der ARO 95-06 Studie erfolgte die Gabe von Mitomycin zusammen mit 5-FU und hyperfraktionierter Bestrahlung verglichen mit alleiniger Bestrahlung. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Jahren lag die lokale Tumorkontrolle 12% über der Kontrollrate für die alleinige Bestrahlung. Mitomycin C/ 5FU kann somit alternativ zu Cis- oder Carboplatin beim Vorliegen von Kontraindikationen zur Bestrahlung eingesetzt werden [23].

6.3.5.8 Nivolumab

Nivolumab ist ein Checkpointinhibitor, der an PD-1 bindet und in vorbehandelten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen evaluiert wurde. Die Checkmate-141 Phase-III-Studie untersuchte bei 361 platinrefraktären Pat. Nivolumab gegen „Investigator's choice" (Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab). Das Gesamtüberleben war unter Nivolumab 7,7 Monate gegenüber 5,1 Monaten, und es zeigte sich ein 1-Jahres-Überlebensrate von 34% gegenüber 19,7% im Kontrollarm. Das Ansprechen (ORR) lag bei 13,3 vs 5,8%. In einer explorativen vorab geplanten Analyse zeigte sich eine Abhängigkeit des Gesamtüberlebens von der PD-L1 Expression ≥ 1 (8,7 versus 4,6 Monate). Der Überlebensvorteil konnte gegenüber Pat., die keine PD-L1 Expression aufwiesen, nicht belegt werden [49]. Studien zur Lebensqualität ergaben, dass keine Verschlechterung unter Nivolumab eintrat gegenüber dem Kontrollarm, in dem keine signifikante Abnahme in 8 von 15 relevanten Kriterien verzeichnet wurde [60]. Basierend auf den Studienergebnissen erfolgte die Zulassung in Europa für Platin-vorbehandelte Pat. mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen.

6.3.5.9 Paclitaxel/nab-Paclitaxel

Paclitaxel gehört wie auch Docetaxel zu den aktiven Substanzen bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen. Paclitaxel wurde in Kombination mit Platin und Cetuximab in der palliativen Erstlinie und weiterhin auch im Zweitliniensetting untersucht. Die CSPOR-HN02- und die CETMET-Studien untersuchten die Rolle von Paclitaxel in der palliativen Erstlinie. Beide Studien schlossen nur eine kleine Zahl von Pat. ein. Effektivitätsdaten waren denen anderer Kombinationen mit 5 FU oder Docetaxel in Kombination mit Platinderivaten vergleichbar. Mittlerweile liegen prospektive Daten zum Einsatz von Paclitaxel in Kombination mit Cetuximab vor nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie vor. Eingeschlossen wurden Pat., die nach einer Pembrolizumab-basierten Erstlinientherapie progredient waren. Die Behandlung bestand aus Paclitaxel 175 mg/m² alle 21 Tage in Kombination mit wöchentlich Cetuximab 250 mg/m² für bis zu sechs Zyklen, gefolgt von einer Cetuximab-Erhaltungstherapie. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) nach 12 Wochen. Die Studie zeigte eine klinisch relevante Aktivität der Kombinationstherapie: Die ORR nach 12 Wochen betrug 43,9 %, die beste objektive Ansprechrate lag bei 47,4 %. Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug 71,9%. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 5,9 Monate, das mediane Gesamtüberleben (OS) 12,2 Monate. Die 6-Monats-Raten für PFS und OS lagen bei 49,0 % bzw. 73,0%. Damit lieferte die Studie prospektive Evidenz dafür, dass die Kombination aus Paclitaxel und Cetuximab nach Versagen einer Pembrolizumab-basierten Erstlinientherapie eine relevante antitumorale Aktivität aufweist [68] Zum Cremophor-freien Albumin-gebunden nab-Paclitaxel liegt bislang lediglich eine kleinere Phase-II-Studie (CACTUX) vor, die eine hohe ORR von 63% ein PFS von 6,8 Monaten und OS von 18,8 Monaten zeigte [61].

6.3.5.10 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein Checkpointinhibitor, der an PD-1 bindet und in palliativen Erstlinientherapie im Rahmen der Keynote-048-Studie, in fortgeschrittener Erkrankungssituation nach Platinhaltiger palliativer Erstlinientherapie (Keynote-040) und im lokal fortgeschrittenen kurativen Setting (Keynote-689) untersucht wurde. In der Keynote-048 (882 Pat., Phase III) wurde die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5- FU gegen den Therapiestandard Cisplatin, 5-FU und Cetuximab (PFC; EXTREME-Regime) verglichen. Weiterhin erfolgte der Vergleich von Pembrolizumab als Monotherapie gegenüber PFC. Ein Vergleich der beiden Arme mit dem Checkpointinhibitor erfolgte in der 3-armigen Studie nicht. Es erfolgte eine PD-L1-Expressionsbestimmung mittels CPS.

Die Studie belegt ein verlängertes Gesamtüberleben gegenüber dem Kontrollarm mit Chemotherapie (median 13,0 gegenüber 10,7 Monaten, 2-Jahres-Überleben 29% vs. 19%, HR 0,77, 95% CI 0,63-0,93). Der Effekt der Immuntherapie-Hinzunahme zur Chemotherapie war besonders in der PD-L1-positiven Population zu verzeichnen: CPS ≥20 (Gesamtüberleben im Median 14,7 vs 11,0 Monaten, 2-Jahres-Überleben 35% vs 19%, HR 0,60; 95% CI 0,45-0,82) und für Pat., deren Tumor einen CPS ≥ 1 (median 13,6 gegenüber 10,4 Monaten, 2-Jahres-Überleben 31% gegenüber 17%, HR 0,65, 95% CI 0,53-0,80).

Für die Monotherapie verglichen mit der Chemotherapiekombination PFC zeigte sich ebenfalls ein verlängertes Gesamtüberleben, allerdings geringeres Ansprechen (17% vs 36%) und geringes progressionsfreies Überleben (2,3 gegenüber 5,2 Monaten, HR 1,34; 95% CI 1,13-1,59). CPS ≥20 (median 14,9 gegenüber 10,7 Monaten, 2-Jahres-Überleben 38% gegenüber 22%, HR 0,61; 95% CI 0,45-0,83) und für Pat. mit CPS ≥1 (median 12,3 gegenüber 10,3 Monaten, 2-Jahres-Überleben 30% vs 19 %, HR 0,78; 95% CI 0,64-0,96).

Die Daten der Keynote-048-Studie haben dazu geführt, dass Pembrolizumab mit und ohne Chemotherapie zur Primärbehandlung bei Pat. mit einem CPS ≥1 zugelassen wurden.

Pembrolizumab wurde zuvor in einem Pat.-Kollektiv mit Kopf-Hals-Tumoren die platinrefraktär waren gegenüber „Investigators choice“ (Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat) in der Keynote-040-Studie untersucht. Pembrolizumab verlängerte das Überleben (1-Jahres-Überleben 37 vs 27%, medianes Gesamtüberleben 8,4 vs 6,9 Monate, HR 0,80; 95% CI 0,65-0,98. Der Überlebensvorteil war besonders betont bei PD-L1-hoch exprimierenden Tumoren (HR 0,53; 95% CI 0,35-0,81). Die Bestimmung erfolgte mittels TPS. Aufgrund der Daten erfolgte die Zulassung von Pembrolizumab für vorbehandelte Pat. mit einem PD-L1 TPS ≥50% [46, 50]. Zudem besteht nach Veröffentlichung der Ergebnisse der KEYNOTE-689-Studie eine Zulassung als Monotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie und dann als Monotherapie des resezierbaren lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

Die KEYNOTE-689-Studie war eine internationale, offen randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung eines perioperativen Immuntherapiekonzepts bei Pat. mit neu diagnostiziertem, resezierbarem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Stadium III und IVa. Verglichen wurde die Standardtherapie aus Operation und postoperativer Radiotherapie mit oder ohne Cisplatin mit einem experimentellen Ansatz, bei dem Pembrolizumab sowohl neoadjuvant als auch adjuvant zur Standardbehandlung hinzugefügt wurde. Im experimentellen Arm erhielten die Pat. zwei Zyklen Pembrolizumab vor der Operation sowie anschließend 15 Gaben Pembrolizumab nach der Resektion zusätzlich zur adjuvanten Standardtherapie. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS). Bei einem medianen Follow-up von 38,3 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des Pembrolizumab-Arms. In der Gesamtpopulation betrug die 36-Monats-EFS-Rate 57,6% unter Pembrolizumab gegenüber 46,4% im Kontrollarm; dies entsprach einer HR von 0,73 (95% CI 0,58-0,92; p = 0,008). Das mediane EFS lag in der Gesamtpopulation bei 51,8 Monaten im Pembrolizumab-Arm gegenüber 30,5 Monaten im Standardarm. Die Rate von Lokalrezidiven zeigte sich nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Pembrolizumab-Gruppe konnte aber die Fernmetastasierungsrate relevant gesenkt werden. Von klinischer Relevanz war, dass die Durchführbarkeit der Operation durch die neoadjuvante Pembrolizumab-Gabe nicht wesentlich beeinträchtigt wurde [66].

7 Knochenmetastasen

Knochenmetastasen treten in Abhängigkeit der primären Tumorlokalisation mit einer Häufigkeit zwischen 2-22% auf und führen in 27% zu Knochenbrüchen, Spinalkanalkompressionen oder Hyperkalzämien. Die Hyperkalzämie ist bedingt durch die bei Plattenepithelkarzinomen häufige Sekretion von Parathyroid hormone related peptide (PTHrP) die häufigste Komplikation. Pat. mit Knochenmetastasen weisen ein sehr ungünstiges medianes Überleben von lediglich 6 Monaten auf, wobei der Einsatz von Bestrahlung und Bisphosphonaten das Überleben günstig beeinflusst. Es wird daher empfohlen, bei Nachweis von Knochenmetastasen eine antiresorptive Therapie zu beginnen und bei symptomatischen Beschwerden mit Bestrahlung zu kombinieren [62].

8 Rehabilitation

Kopf-Hals-Tumoren selbst, aber auch ihre Behandlungen mittels Operation, Systemtherapie und/oder Strahlentherapie führen häufig zu erheblichen Belastungen, einem Verlust an Lebensqualität sowie funktionellen und somatischen Folgestörungen wie z.B. posttherapeutische Kau-, Sprech- und Schluckstörungen oder eine postradiogene Xerostomie, Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie und allgemeine Schwäche bis hin zu einem (chronischen) Fatigue-Syndrom. Infolge dieser Nebenwirkungen, entsprechenden Komorbiditäten (z.B. Alkoholabusus) und der onkologischen Diagnose selbst besteht eine hohe psychi-

sche Belastung und entsprechend Bedarf nach psychoonkologischer Mitbehandlung und psychosozialer Betreuung. Daher sind gezielte Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich. Diese sollten möglichst zeitnah nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen. Während der Rehabilitation sollte neben den allgemeinen Therapieangeboten (Sport-/Physio-/Ergotherapie) eine umfassende Ernährungsberatung und Ernährungsunterstützung erfolgen, Pat. in eine Lehrküche einbezogen werden sowie die Möglichkeit bestehen, alle wissenschaftlich anerkannten Kostformen – von der normalen Vollkost, der enteralen Ernährung bis zur kompletten parenteralen Ernährung – zu verabreichen. Die Kosten einer dentalen Rehabilitation mit Zahnimplantaten nach Therapie eines Kopf-/Halskarzinoms werden meistens von der GKV übernommen (§28 SGB V). Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, ggf. medikamentöse Tumortherapien fortzusetzen. Pat., die das gesetzliche Rentenalter noch nicht erreicht haben, sollten im Rahmen der Medizinisch-Beruflich Orientierten Rehabilitation (MBOR) über Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben informiert werden. Weitere sozialmedizinische Fragen sowie die eventuell erforderliche Betreuung der Pat. sollten während der Rehabilitation geklärt werden. Weiterhin sollte allen Pat. eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

9 Nachsorge

Nach kurativer Behandlung schließt sich eine strukturierte Nachsorge an die Behandlung an, um Frührezidive oder Zweitmalignome zu erkennen und Langzeittoxizitäten zu erfassen. Die Mehrzahl der Rezidive ereignen sich innerhalb der ersten beiden Jahre nach Initialtherapie. Die klinische Nachsorgeuntersuchung erfolgt alle 3 Monate während Jahr 1 und 2. Zwischen Jahr 3 und 5 erfolgt eine Kontrolle alle 6 Monate. Für lokal fortgeschrittene Tumore wird eine Schnittbildgebung zur Kontrolle des Lokalbefundes und zur Detektion möglicher Zweittumoren wird eine CT oder MRT während der ersten zwei Jahre in Abständen von 6 Monaten und anschließend bis zum fünften Jahr alle 12 Monate empfohlen. Die PET-CT ist (noch) besonderen Fragestellungen und Pat. nach kurativer RCT vorbehalten, um positive Lymphknoten einer Neck dissection zuzuführen. Darüber hinaus sollten Schnittbildgebungen bei klinischen Beschwerden oder auffälligen klinischen Untersuchungsbefunden erfolgen [63].

10 Literatur

1. Aus Krebs Deutschland: https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2025/kid_2025_c00_c14_mundhoehle_rachen und https://www.krebsdaten.de/krebs/de/content/publikationen/krebs_in_deutschland/kid_2025/kid_2025_c32_kehlkopf (Zugriff jeweils 21. März 2026)
2. Tinhofer I, Johrens K, Keilholz U et al.: Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. Eur J Cancer 51(4):514-521, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.018
3. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R et al.: Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 30(17):2102-2111, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.4099
4. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH: The molecular landscape of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 18(5):269-282, 2018. DOI:10.1038/nrc.2018.11
5. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F et al.: Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. Oral Oncol 34(2):99-104, 1998. DOI:10.1016/s1368-8375(97)00062-6
6. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC et al.: Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol 178(5):679-690, 2013. DOI:10.1093/aje/kwt029

7. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM et al.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 48(11):3282-3287, 1988. PMID:3365707
8. Spitz MR: Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol 21(3):281-288, 1994. PMID:8209260
9. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al.: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 29(32):4294-4301, 2011. DOI:10.1200/JCO.2011.36.4596
10. Hashim D, Sartori S, Brennan P et al.: The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Ann Oncol 27(8):1619-1625, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw224
11. Mahale P, Sturgis EM, Tweardy DJ et al.: Association between hepatitis C virus and head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 108(8):djw035, 2016. DOI:10.1093/jnci/djw035
12. Vaccarezza GF, Antunes JL, Michaluart-Junior P: Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers. J Public Health Dent 70(1):52-57, 2010. DOI:10.1111/j.1752-7325.2009.00143.x
13. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J et al.: Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. Int J Cancer 135(6):1433-1443, 2014. DOI:10.1002/ijc.28643
14. Vukovic V, Stojanovic J, Vecchioni A et al.: Systematic review and meta-analysis of SNPs from genome-wide association studies of head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 159(4):615-624, 2018. DOI:10.1177/0194599818792262
15. Rabinovics N, Mizrachi A, Hadar T et al.: Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. Head Neck 36(2):181-186, 2014. DOI:10.1002/hed.23283
16. Lewin F, Norell SE, Johansson H et al.: Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. Cancer 82(7):1367-1375, 1998. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980401)82:7<1367::aid-cncr21>3.0.co;2-3
17. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al.: PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. N Engl J Med 374(15):1444-1454, 2016. DOI:10.1056/NEJMoa1514493
18. Zhong J, Sundersingh M, Dyker K et al.: Post-treatment FDG PET-CT in head and neck carcinoma: comparative analysis of 4 qualitative interpretative criteria in a large patient cohort. Sci Rep 10(1):4086, 2020. DOI:10.1038/s41598-020-60739-3
19. Hermanns I, Ziadat R, Schlattmann P et al.:. Trends in treatment of head and neck cancer in Germany: a diagnosis-related-groups-based nationwide analysis, 2005-2018. Cancers (Basel) 13(23):6060, 2021. DOI:10.3390/cancers13236060
20. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS et al.: Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 36(11):1143-1169, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.75.7385
21. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92(1):4-14, 2009. DOI:10.1016/j.radonc.2009.04.014
22. Amini A, Jones BL, McDermott JD et al.: Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. Cancer 122(10):1533-1543, 2016. DOI:10.1002/cncr.29956
23. Budach V, Stromberger C, Poettgen C et al.: Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 ran-

domized phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 91(5):916-924, 2015. DOI:10.1016/j.ijrobp.2014.12.034

24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 354(6):567-578, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa053422

25. Rischin D, King M, Kenny L et al.: Randomized trial of radiation therapy with weekly cisplatin or cetuximab in low-risk HPV-associated oropharyngeal cancer (TROG 12.01) - a Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 111(4):876-886, 2021. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.04.015

26. Gebre-Medhin M, Brun E, Engstrom P et al.: ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncol 39(1):38-47, 2021. DOI:10.1200/JCO.20.02072

27. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V et al.: Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. Oral Oncol 50(11):1041-1048, 2014. DOI:10.1016/j.oraloncology.2014.08.005

28. Tang WH, Sun W, Long GX: Concurrent cisplatin or cetuximab with radiotherapy in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 99(36):e21785, 2020. DOI:10.1097/MD.0000000000021785

29. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. Radiother Oncol 100(1):33-40, 2011. DOI:10.1016/j.radonc.2011.05.036

30. Sharma A, Kumar M, Bhasker S et al.: An open-label, noninferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial). J Clin Oncol 40(Suppl.16):6004, 2022. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6004

31. Szturz P, Wouters K, Kiyota N et al.: Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. Oncologist 22(9):1056-1066, 2017. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0015

32. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al.: Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet 393(10166):51-60, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32752-1

33. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al.: Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet 393(10166):40-50, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32779-X

34. Bourhis J, Tao Y, Sun X et al.: Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. Ann Oncol 32(Suppl.5):S1310, 2021. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2112

35. Tao Y, Biau J, Sun XS et al.: Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. Ann Oncol 34(1):101-110, 2023. DOI:10.1016/j.annonc.2022.10.006.

36. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al.: Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma

of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 22(4):P450-P462, 2021. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30737-3

37. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J et al.: Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): a multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial. J Clin Oncol 40(18):1980-1990, 2022. DOI:10.1200/JCO.21.01293
38. Lacas B, Carmel A, Landais C et al.: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. Radiother Oncol 156:281-293, 2021. DOI:10.1016/j.radonc.2021.01.013
39. Stell PM, Rawson NS: Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer 61(5):779-787, 1990. DOI:10.1038/bjc.1990.175
40. Ma J, Liu Y, Huang XL et al.: Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. Oral Oncol 48(11):1076-1084, 2012. DOI:10.1016/j.oraloncology.2012.06.014
41. Budach W, Bolke E, Kammers K et al.: Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. Radiother Oncol 118(2):238-243, 2016. DOI:10.1016/j.radonc.2015.10.014
42. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al.: Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 2013;31(7):845-852, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.6097
43. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al.: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 357(17):1695-1704, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa071028
44. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al.: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. Ann Oncol 29(10):2105-2114, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy332
45. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-076OLl_S3_Larynxkarzinom_2019-11-abgelaufen.pdf (abgerufen am 21.03.2026)
46. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al.: Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394(10212):1915-1928, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32591-7
47. Guigay J, Auperin A, Fayette J et al.: Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 22(4):463-475., 2021 DOI:10.1016/S1470-2045(20)30755-5
48. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al.: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359(11):1116-1127, 2008. DOI:10.1056/NEJMoa0802656
49. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375:1856-1867. DOI:10.1056/NEJMoa1602252

50. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al.: Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 393(10167):156-167, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31999-8

51. Saleh K, Daste A, Martin N et al.: Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 121:123-129, 2019. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.026

52. Guigay J, Le Caer H, Ferrand FR et al.: Adapted EXTREME regimen in the first-line treatment of fit, older patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (ELAN-FIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Healthy Longev 5(6):e392-e405, 2024. DOI:10.1016/S2666-7568(24)00048-5

53. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al.: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 11(1):21-28, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70311-0

54. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI et al.: Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. J Clin Oncol 32(27):2940-2950, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.53.5633.

55. Mohamed A, Twardy B, Zordok MA et al.: Concurrent chemoradiotherapy with weekly versus triweekly cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: comparative analysis. Head Neck 41(5):1490-1498, 2019. DOI:10.1002/hed.25379

56. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L et al.: Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer 40(14):2071-2076, 2004. DOI:10.1016/j.ejca.2004.05.019

57. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V et al.: Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol 5(6):533-537, 1994. DOI:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058908

58. Knoedler M, Gauler TC, Gruenwald V et al.: Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Oncology 84(5):284-289, 2013. DOI:10.1159/000345453

59. Stewart JSW, Cohen EE, Licitra L et al.: Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. J Clin Oncol 27(11):1864-1871, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.17.0530

60. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G et al.: Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 18(8):1104-1115, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30421-7

61. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D et al.: Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Cancer 82(11):2270-2274, 1998. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2270::aid-cncr24>3.0.co;2-q

62. Grisanti S, Bianchi S, Locati LD et al.: Bone metastases from head and neck malignancies: Prognostic factors and skeletal-related events. PLoS One 14(3):e0213934, 2019. DOI:10.1371/journal.pone.0213934

63. 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 31(11):1462-1475, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011

64. Bourhis J, Aupérin A, Borel C et al.: Nivolumab added to cisplatin and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy alone after surgery for people with squamous cell carcinoma of the head and neck at a high risk of relapse (GORTEC 2018-01 NIVOPOST-OP): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 407(10526):363-374, 2026. DOI:10.1016/S0140-6736(25)01850-1

65. Haddad R, Fayette J, Teixeira M et al.: Atezolizumab in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized clinical trial. JAMA 333(18):1599-1607, 2025. DOI:10.1001/jama.2025.1483

66. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y et al.: KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 393(1):37-50, 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2415434

67. Sato Y, Fukuda N, Fujiwara YU et al.: Efficacy of paclitaxel-based chemotherapy after progression on nivolumab for head and neck cancer. In Vivo 35(2):1211-1215, 2021. DOI:10.21873/invivo.12371.

68. Fuereder T, Klinghammer K, Hahn D et al.: Paclitaxel plus cetuximab for the treatment of R/M SCCHN after first-line pembrolizumab failure: primary analysis from the PaceAce trial. ESMO Open 11(2):106061, 2026. DOI:10.1016/j.esmoop.2026.106061

69. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S et al.: Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. Radiat Oncol 15(1):218, 2020. DOI:10.1186/s13014-020-01666-5

70. Jensen K, Holm AIS, Eriksen JG et al.: Danish head and neck cancer group (DAHANCA) radiotherapy quality assurance guidelines 2025. Update and new chapters: Planning of complex targets, hypofractionation, planning of reirradiation, target definition after induction chemotherapy, and clarification of the guidelines for elective targets. Radiother Oncol 210:111028, 2025. DOI:10.1016/j.radonc.2025.111028

71. Grégoire V, Grau C, Lapeyre M et al.: Target volume selection and delineation (T and N) for primary radiation treatment of oral cavity, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol 87:131-137, 2018. DOI:10.1016/j.oraloncology.2018.10.034

72. Grégoire V, Ang K, Budach W et al.: Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 110(1):172-181, 2014. DOI:10.1016/j.radonc.2013.10.010

73. 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 31(11):1462-1475, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011

74. Patil VM, Noronha V, Menon N et al.: Results of phase III randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer, unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. J Clin Oncol 41(13):2350-2361, 2023. DOI:10.1200/JCO.22.00980

75. Evans M, Bonomo P, Chan PC et al.: Delineation of the post-operative primary tumour and nodal clinical target volumes in oral cavity squamous cell carcinoma: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) clinical guidelines. Radiother Oncol 212:111135, 2025. DOI:10.1016/j.radonc.2025.111135

76. Le Guevelou J, Bastit V, Marcy PY et al.: Flap delineation guidelines in postoperative head and neck radiation therapy for head and neck cancers. Radiother Oncol 151:256-265, 2020. DOI:10.1016/j.radonc.2020.08.025

77. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R et al.: Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96–3. J Clin Oncol 24(Suppl.18):5507, 2006. DOI:10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507

78. Jiang W, Chen L, Li R et al.: Postoperative radiotherapy with docetaxel versus cisplatin for high-risk oral squamous cell carcinoma: a randomized phase II trial with exploratory analysis of ITGB1 as a potential predictive biomarker. BMC Med 22:314, 2024. DOI:10.1186/s12916-024-03541-6

79. AWMF S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms. Version 1.0, 2024, AWMF-Registernummer: 017-082OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-082oll_s3_diagnostik-therapie-praevention-nachsorge-oro-und-hypopharynxkarzinom_2024-03 (abgerufen am 25.06.2026)

80. AWMF S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Version: 3.0, 2021, AWMF-Registernummer: 007/100OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-100oll_s3-diagnostik-therapie-mundhoehlenkarzinom_2021-03-abgelaufen (abgerufen am 25.06.2026)

81. Evans M, Bonomo P, Chan PC et al.: Post-operative radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: Review of the data guiding the selection and the delineation of post-operative target volumes. Radiother Oncol 207:110880, 2025. DOI:10.1016/j.radonc.2025.110880

82. Zumsteg ZS, Luu M, Fortpied C et al.: Re-examining post-operative chemoradiotherapy in head and neck cancer: an updated long-term combined analysis of RTOG 9501/EORTC 22931. Ann Oncol 36(11):1379-1388, 2025. DOI:10.1016/j.annonc.2025.07.004

83. Carinato H, Burgy M, Ferry R et al.: Weekly paclitaxel, carboplatin, and cetuximab as first-line treatment of recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma for patients ineligible to cisplatin-based chemotherapy: a retrospective monocentric study in 60 patients. Front Oncol 11:714551, 2021. DOI:10.3389/fonc.2021.714551

84. Kämmerer PW, Tribius S, Cohrs L et al.: Adjuvant radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx and solitary ipsilateral lymph node metastasis (pN1) - a prospective multicentric cohort study. Cancers (Basel) 15:1833, 2023. DOI:10.3390/cancers15061833

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Peter Brossart
Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik III
Onkologie und Hämatologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
peter.brossart@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Andreas Dietz
Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Liebigstrasse 10-14
04103 Leipzig
andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de

Assoc. Prof. PD Dr. Thorsten Füreder
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
thorsten.fuereder@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Kastanienstr. 1
07747 Jena
orlando.Guntinas@med.uni-jena.de

PD Dr. med. Marlen Haderlein
Universitätsklinikum Erlangen
Strahlenklinik
Universitätsstrasse 27
91054 Erlangen
marlen.haderlein@uk-erlangen.de

Dr. med. Dennis Hahn
Katharinenhospital Stuttgart
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart
d.hahn@klinikum-stuttgart.de

Prof. Dr. med. Markus Hecht
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Kirrberger Str., Geb. 6.5
66421 Homburg/Saar
markus.hecht@uks.eu

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Max Heiland
Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
max.heiland@charite.de

Prof. Dr. med. habil. Korinna Jöhrens
Klinikum Chemnitz
Institut für Pathologie
Flemmingstr. 2
09116 Chemnitz
k.joehrens@skc.de

PD Dr. med. Konrad Klinghammer
Charité Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,
Onkologie und Tumorimmunologie (CBF)
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
konrad.klinghammer@charite.de

Dr. med. Maren Knödler
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charité Centrum für Multidisziplinäre Medizin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
maren.knoedler@charite.de

PD Dr. med. Florian Kocher
Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
florian.kocher@i-med.ac.at

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Bauhofstr. 12
10117 Berlin
maschmeyer@dgho.de

Dr. med. Michael Pogorzelski
Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Klinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
michael.pogorzelski@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild
Zentrum Onkologie / Hämatologie
Kantonsspital Baden AG
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
Sacha.Rothschild@ksb.ch

PD Dr. med. Dr. med. dent. Fabian Stögbauer
Technische Universität München
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Trogerstr. 18
81675 München
fabian.stoegbauer@tum.de

PD Dr. med. Mareike Tometten
Universitätsklinikum Aachen
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
mtometten@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Silke Tribius
Asklepios-Klinik St. Georg
Hermann-Holthusen-Institut für Strahlentherapie
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
s.tribius@asklepios.com

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Brossart, Peter	Universitätsklinikum Bonn	**Ja** BMS, AstraZeneca, BeOne, Regeneron, J&J	**Nein**	**Nein**	**Ja** BMS,AstraZeneca	**Ja** BMS	**Ja** Gilead, BMS, J&J, Abbvie, BeOne, Rehenneron	**Nein**
Dietz, Andreas	Universitätsklinikum Leipzig	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Vortragshonorare MSD, Sanofi, Sun,	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Füreder, Thorsten	Medizinische universität wien	**Ja** Advisor: MSD,Merck, BMS, Roche, Sanofi, Amgen, Takeda, Invios; Johnson & Johnson, Beigene, Astra Zeneca, Abbvie	**Nein**	**Nein**	**Ja** MSD,Merck, BMS, BI, Roche, Sanofi, Amgen, Takeda, Invios; Johnson & Johnson, Eli Lilly, Beigene, Pierre Fabre, Pharma Mar, Astra Zeneca, Abbvie, Regeneron	**Ja** MSD,Merck, BMS, BI, Roche, Sanofi, Amgen, Takeda, Invios; Johnson & Johnson, Eli Lilly, Beigene, Pierre Fabre, Pharma Mar, Astra Zeneca, Abbvie, Regeneron	**Nein**	**Nein**
Guntinas-Lichius, Orlando	Universitätsklinikum Jena	**Ja** Advisory Board AstraZeneca	**Nein**	**Nein**	**Ja** MED-EL	**Ja** Forschungsvorhaben mit MED-EL, Innsbruck	**Nein**	**Nein**
Haderlein, Marlen	Strahlenklinik Universitätsklinikum Erlangen	**Ja** Merck Advisory Board LA SCCHN	**Nein**	**Nein**	**Ja** Vortrag AstraZeneka Vortrag Aurikamed Vortrag MedUpdate	**Ja** Deutsche Krebshilfe Teilnahme an Industriestudien von AstraZeneca/BionTech/ GSK/MSD/ Merck Healthcare	**Nein**	**Nein**
Hahn, Dennis	Klinikum Stuttgart Klinik für Hämatologie, internist. Onkologie, Palliativmedizin und Stammzelltransplantation	**Ja** BeOne, BMS, Merck, MSD	**Nein**	**Nein**	**Ja** BMS, Merck, MSD, Takeda	**Nein**	**Ja** Merck (ESMO)	**Nein**
Hecht, Markus	Universitätsklinikum des Saarlandes	**Ja** Merck Serono, MSD, AstraZeneca, Sanofi	**Nein**	**Nein**	**Ja** Merck Serono, MSD, AstraZeneca, Sanofi, Siemens/Varian	**Ja** MSD, AstraZeneca	**Ja** Merck Serono, MSD, AstraZeneca	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Heiland, Max	Charité Universitätsmedizin Berlin Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	**Ja** Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung type of interest Cooperation partner/source of funding Period of cooperation/ activity Thematic scope of the project, reference to the guideline Type of the grant Value of the grant Recipient Consulting/ Honoraria Saudi German Hospital Group From: 01.01.2023 To: 31.12.2024 Consultant MKG Honorar 68.300 persönlich Advisory boards AO Foundation From: 01.01.2023 To: 30.06.2024 Mitglied im AOCMF International Board Aufwandsentschädigung 29.460 persönlich Advisory boards Merck Serono From: 01.01.2023 To:	**Nein**	**Nein**	**Ja** Lecture and/or training activities Pfaff Institut der Zahnärztekammer Berlin From:01.01.2023 To: 31.12.2026 Implantatkurse Honorar 29.000 persönlich Lecture and/or training activities Brainlab From:01.07.2023 To: 31.07.2023 Vorträge zum Thema virtuelle OP-Planung, patienten-spezifische Implantate Honorar 1.800 persönlich Lecture and/ or training activities medentis medical GmbH From:01.01.2023 To: 31.12.2026 Implantatkurse, Vorträge Honorar 65.000 persönlich Paid and/or Co-authorship Thieme Verlag From: 01.01.2023 To: 31.12.2026 Herausgeber und Autor Digitale Volumentomographie Honorar 176.- persönlich	**Ja** Research grants/contracts (restricted or unrestricted) KLS Martin From: 01.03.2022 To: 28.02.2027 Translation oberflächenmodifizierter Implantatsysteme Forschungsförderung 1.370.000 institutionell Research grants/contracts (restricted or unrestricted) AO Foundation From: 01.01.2019 To: 13.06.2022 SMDR Registry Vergütung pro eingeschlossenem Patienten 373.- institutionell	**Nein**	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
		30.09.2026 Expertenmeetings Kopf-Hals-Tumor Honorar 2.600 persönlich Advisory boards MSD Sharp Dohme GmbH From: 01.05.2025 To: 30.09.2025 Expertenmeetings Immuntherapie bei Kopf-, Halstumoren Honorar 6.900 persönlich						
Jöhrens, Korinna	Klinikum Chemnitz gGmbH	**Ja** MSD, Agilent, QuIP	**Nein**	**Nein**	**Ja** MSD, Agilent, BMS, QuIP, AstraZeneca	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Klinghammer, Konrad	Charité Universitätsmedizin Berlin	**Ja** -MSD -Merck Health Care -Leo Pharma - BeOne - Biontech	**Nein**	**Nein**	**Ja** -MSD -Merck Healthcare - Biontech	**Ja** - Merck Healthcare	**Nein**	**Nein**
Knödler, Maren	Aktuell: Charité Universitätsmedizin Berlin CCCC, CCM Bis 8/22 Universitätsklinikum Leipzig, Universitäres Krebszentrum, Med. Klinik I	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Kocher, Florian	Medizinische Universität Innsbruck	**Ja** MSD, Merck	**Nein**	**Nein**	**Ja** MSD, Merck	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Maschmeyer, Georg	Charité Universitätsmedizin Berlin; DGHO (freiberuflich); bis 31.3.2022: Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Gilead Sciences GmbH (Vorträge und Veranstaltungsmoderation Infektionen) bis 2014; FOMF GmbH (Kopf-Hals-Tumoren)	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Pogorzelski, Michael	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Rothschild, Sacha	ab 11/2022 Kantonsspital Baden, Zentrum für Onkologie & Hämatologie 07/2011-10/2022 Universitätsspital Basel, Medizinische Onkologie	**Ja** AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, PharmaMar, Roche Pharma, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis, Takeda (Bezahlungen an die Institution)	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, AstraZeneca, BMS, Janssen, MSD Oncology, Novartis, Roche Pharma, Roche Diagnostics, Sanofi, Takeda (Bezahlungen an die Institution)	**Ja** AbbVie, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Foundation Medicine, Merck, Roche Pharma	**Ja** Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Roche, Takeda (Reise- und Kongresskosten)	**Nein**
Stögbauer, Fabian	TU München, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Tometten, Mareike	RWTH Uniklinik Aachen	**Ja** Hexal, Merck, Incyte	**Nein**	**Nein**	**Ja** LEO Pharma, BMS	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Tribius, Silke	Asklepios Kliniken Hamburg	**Ja** MSD, Regeneron, BMS	**Nein**	**Nein**	**Ja** MSD, Regeneron, Medkom	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Wörmann, Bernhard	DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

*[2] - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

*[6] - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[7] - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

[8] - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft