

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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 (Abb. 1-4)	4
2.3 Pathogenese	6
2.4 Risikofaktoren	6
3 Vorbeugung und Früherkennung	7
3.1 Vorbeugung	7
3.2 Früherkennung	7
4 Klinisches Bild	7
5 Diagnose	7
5.1 Diagnostik	7
5.2 Klassifikation	9
5.2.1 Stadien	9
5.2.2 Histologie	12
5.2.2.1 WHO-Klassifikation	12
5.2.2.2 TNM/UICC-Klassifikation	12
5.2.2.3 Weitere Parameter	13
6 Therapie	14
6.1 Therapie in kurativer Intention	14
6.1.1 Interdisziplinäres Vorgehen	14
6.1.2 Chirurgie	14
6.1.3 Strahlentherapie	14
6.1.4 Adjuvante Systemtherapie	16
6.1.5 Induktionstherapie	16
6.2 Therapie in nicht-kurativer Intention	17
6.2.1 Erstlinientherapie	17
6.2.2 Zweitlinientherapie	18
6.2.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)	20
6.2.3.1 5-Fluorouracil	20
6.2.3.2 Carboplatin	20
6.2.3.3 Cetuximab	20
6.2.3.4 Cisplatin	21
6.2.3.5 Docetaxel	21
6.2.3.6 Methotrexat	21
6.2.3.7 Mitomycin C	22
6.2.3.8 Nivolumab	22

6.2.3.9 Paclitaxel/nab-Paclitaxel	22
6.2.3.10 Pembrolizumab	22
6.3 Besondere Situationen.....	23
6.3.1 Knochenmetastasen	23
7 Rehabilitation.....	23
8 Nachsorge.....	24
9 Literatur	24
11 Therapie - Protokolle	29
13 Zulassungsstatus	29
15 Anschriften der Verfasser	29
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....	31

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

Stand: Oktober 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Konrad Klinghammer, Melanie Boxberg, Peter Brossart, Wilfried Budach, Andreas Dietz, Michael Flentje, Viktor Grünwald, Orlando Guntinas-Lichius, Dennis Hahn, Max Heiland, Korinna Jöhrens, Maren Knödler, Florian Kocher, Sacha Rothschild, Bernhard Wörmann, Georg Maschmeyer

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. 90% der hier eingegrenzten Kopf-Hals-Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt sind Plattenepithelkarzinome und für 75% der Tumore besteht eine Assoziation zu Nikotin- und Alkoholkonsum. 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 auftreten, seltener eine Assoziation zu Nikotin und Alkohol aufweisen und eine deutlich bessere Prognose als HPV-negative Tumore aufweisen.

Bei Patienten 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 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine Voraussetzung. Relevante Neuerungen in den letzten Jahren stellen die deutlich hervorgehobenen transoralen Resektionsverfahren, wie Laser-Mikrochirurgie (TLM) und Roboter-assistierte Chirurgie (TORS), die einzeitige Deckung auch komplexer Defekte mithilfe patientenspezifischer Implantate, der Einsatz moderner 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, selten genetischen und immunhistochemischen Parametern differenziert.

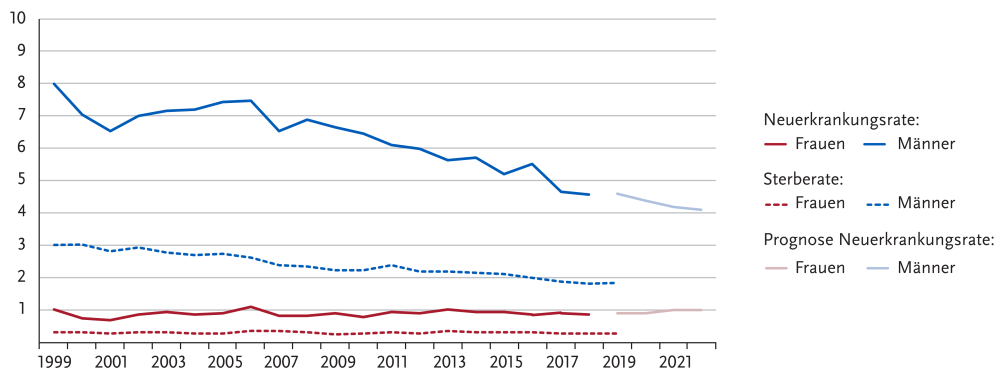
2.2 Epidemiologie (Abb. 1-4)

Inzidenz und Mortalität für Kopf-Hals-Karzinome haben sich seit 2000 nicht wesentlich verändert, wobei insbesondere beim Kehlkopfkrebs, aber seit 2011 auch beim Mundhöhlen- und Rachenkarzinom eine Abnahme der Neuerkrankungen bei Männern zu verzeichnen ist gegenüber einer leichten Zunahme der Inzidenz bei Frauen. Laut den Daten des deutschen Krebsregisters erkrankten in Deutschland im Jahr 2014 12.660 Männer und 4.560 Frauen an einem Kopf-Hals-Karzinom. Im Jahr 2015 sind 5.504 Männer (43%) und 1.659 Frauen (36%) an ihrer Tumorerkrankung verstorben. Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region sind in Deutschland bei Männern mit ca. 5% der vierthäufigste Tumor mit einer altersstandardisierten Mortalität von 6,7 pro 100.000 Einwohnern. Bei Frauen liegt diese Rate niedriger bei 1,8 pro 100.000 [1- 3].

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 Patienten mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom mit einer schlechteren Prognose verbunden, vergleichbar den HPV negativen Karzinomen.

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Plattenepithelkarzinoms des Kehlkopfes in Deutschland (altersstandardisierte Rate)

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C32, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 je 100.000 (alter Europastandard)

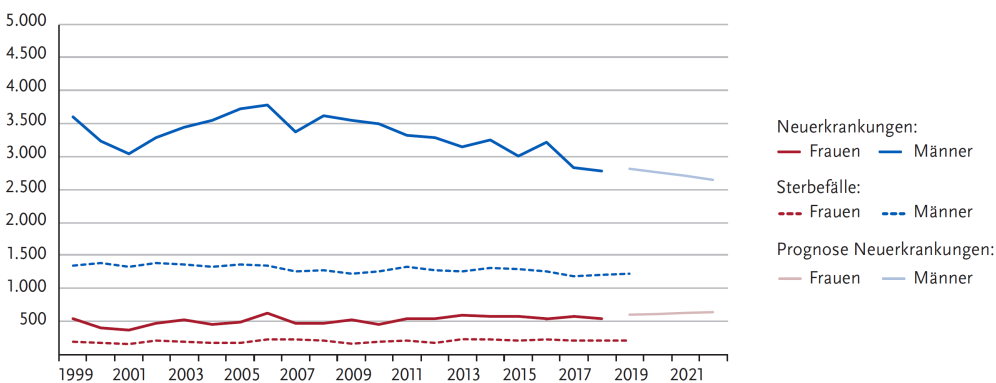


Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 31.10.22

Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Plattenepithelkarzinoms des Kehlkopfes in Deutschland (absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle)

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C32, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022



Legende:

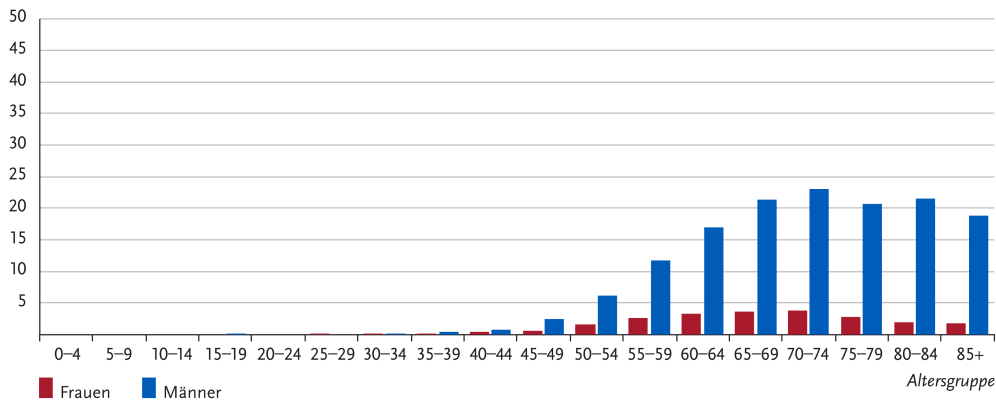
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 31.10.22

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 Lokalisa-

tion 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 recht konstant sind mit einem leichten Peak bei den über 85-Jährigen. Die Anzahl an Neuerkrankungen pro Altersgruppe hängt einerseits vom altersspezifischen Erkrankungsrisiko ab, andererseits aber auch von der Altersstruktur der Bevölkerung. Dadurch treten scheinbare Diskrepanzen zwischen Erkrankungsrisiko und Erkrankungszahl auf.

Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten des Plattenepithelkarzinoms des Kehlkopfes nach Geschlecht

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C32, Deutschland 2017–2018
je 100.000

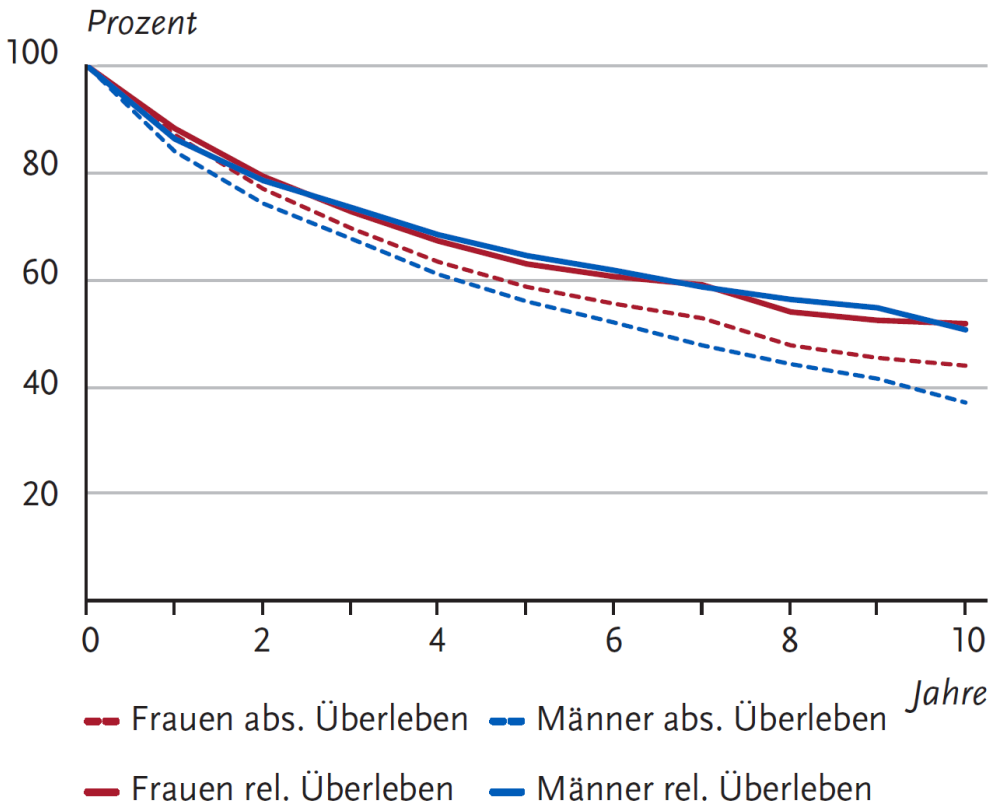


Legende:

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 31.10.22

Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten des Plattenepithelkarzinoms des Kehlkopfes in Deutschland

Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht, ICD-10 C32, Deutschland 2017 – 2018



Legende:
 Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten RKI Stand 31.10.22

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 eine vielschichtige und im Einzelfall komplexes Geschehen darstellt folgt die Tumorentstehung HPV-assoziiierter Karzinomen einem Muster wobei die Expression der viralen Proteine E6 und E7 zur Inaktivierung von p53 und Rb und führt [4].

2.4 Risikofaktoren

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

- Alkoholkonsum [5]
- Rauchen [6- 8]
- HPV (ausschließlich 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].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten Risikofaktoren Rauchen und regelmäßigen Alkoholkonsum.

3.2 Früherkennung

Pat. mit Fanconi-Anämie wird die Aufnahme in ein regelmäßiges Früherkennungsprogramm empfohlen.

4 Klinisches Bild

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

Spezifische Symptome sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1: Lokalisationsabhängige Symptome bei Pat. mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

Ursache	Symptom
Mundhöhle	<ul style="list-style-type: none"> • nicht heilende Ulzera, Zahnlockerungen, Dysarthrie als Zeichen der Invasion tiefer Muskelschichten, Leukoplakie,
Oropharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Oropharynx: Schlaf-Apnoe Syndrom, Halsschwellung, Globusgefühl.
Hypopharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Hypopharynx: Otalgie durch die Affektion der Hirnnerven V, VII, IX und X.
Larynx	<ul style="list-style-type: none"> • Heiserkeit, Stridor

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

Neben der ausführlichen Anamnese gehört die Kombination aus Inspektion, Palpation und Spiegeluntersuchung oder flexibler Laryngoskopie zum diagnostischen Standard. Darüber hinaus sollten Performance Status, Ernährungszustand, Psychosozialanamnese, Zahnstatus, Beurteilung der Sprach- und Schluckfunktion erhoben werden. Bei Patienten 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 in Hinblick auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen überlegen, während die MRT perineurale Tumordinfiltration, Knorpelinfiltration und intrakranielle Infiltrationen besser abbilden kann. Die beiden Verfahren sind daher als komplementär anzusehen. Bei vermuteter Lymphknotenmetastasierung und nicht nachweisbaren Primarius sollte eine Feinnadelbiopsie der Lymphknoten (LK) angestrebt werden.

Die PET-CT ist in der Detektion okkulten LK-Metastasen der CT überlegen. Generell für die Schnittbildgebung aber insbesondere für die PET-CT gilt aufgrund falsch negativer Befunde bei Metastasen < 5 mm kann das Verfahren nicht für oder gegen eine definitive Therapie der Lymphabflusswege stratifizieren. [17].

Empfehlungen für die Diagnosestellung und das Staging sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Diagnostik bei V. a. Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom und anschließendes Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	Inklusive einer Untersuchung des Kopfes und Halses
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Laryngoskopie; HNO; Panendoskopie	Zur OP-Planung und zum Ausschluss von weiteren Neoplasien - keine Panendoskopie beim Mundhöhlenkarzinom
Histologie	Histopathologische Befundung
Zahnstatus	Vor einer Untersuchung in Narkose bzw. einer chirurgischen Tumorthherapie, 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 Fernmetastasen, 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	Zur Frage der funktionellen Operabilität und zur Abschätzung potentieller Therapie-assoziierten Toxizitäten vor einer Systemtherapie und/oder RT
Screening auf Mangelernährung	

Die Positronenemissionstomographie (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 Bundesausschusses vergütet [18]. Darüber hinaus besitzt sie eine Bedeutung zur Suche okkulten Primärtumore bei zervikaler

Lymphknotenmetastasierung und in der Nachsorge, wenn zwischen therapieinduzierten Gewe-
bealterationen und einem Tumorrezidiv differenziert werden muss.

5.2 Klassifikation

5.2.1 Stadien

Die aktuelle TNM- bzw. UICC-Klassifikation für das Mundhöhlenkarzinom ist in [Tabelle 3](#), für das
p16-negative Oropharynxkarzinom in [Tabelle 4](#), für das p16-positive Oropharynxkarzinome in
[Tabelle 5](#), zusammengefasst.

Tabelle 3: 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 <i>depth of invasion</i> 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 ENE(-)
N2	Metastasen in einem einzelnen ipsilateralen Knoten mit einer Größe > 3 cm, aber ≤ 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-); oder Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-); oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner > 6 cm in der größten Ausdehnung, und ENE(-)
N2a	Metastasen in einem einzigen ipsilateralen Knoten, der > 3 cm, aber ≤ 6 cm in der größten Ausdehnung ist, und ENE(-)
N2b	Metastasen in mehreren ipsilateralen Knoten, keiner > 6 cm in der größten Ausdehnung, und ENE(-)
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine > 6 cm in der größten Ausdehnung, und ENE(-)
N3	Metastasierung in einem Lymphknoten von > 6 cm Größe und ENE(-); oder Metastasierung in ≥ 1 Knoten und klinisch erkennbare ENE(+)
N3a	Metastasen in einem Lymphknoten mit einer Größe > 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-)
N3b	Metastasen in einem oder mehreren Knoten und klinisch erkennbare ENE(+)
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 in der größten Ausdehnung und ENE(-)
N2	Metastasierung in einem einzigen ipsilateralen Lymphknoten, ≤ 3 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung und ENE(+); oder > 3 cm, aber ≤ 6 cm in der größten Ausdehnung und ENE(-); oder

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

Tabelle 4: Stadien gemäß UICC für p16-negative Oropharynxkarzinome

<i>p16-negativ</i>			
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 5: Stadien gemäß UICC für p16-positive Oropharynxkarzinome

<i>p16-positiv (klinisch)</i>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1-T2	N0-N1	M0
Stadium II	T1-T2	N2	M0
	T3	N0-N2	M0
Stadium III	T1-T4	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
<i>p16-positiv (pathologisch)</i>			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1-T2	N0-N1	M0
Stadium II	T1-T2	N2	M0
	T3	N0-N1	M0
Stadium III	T3-T4	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

5.2.2 Histologie

5.2.2.1 WHO-Klassifikation

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

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome werden nach der aktuellen 4. Edition der WHO-Klassifikation beurteilt. Die Einteilung erfolgt in Subtypen mit prognostischer Relevanz (verrukos/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 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.

5.2.2.2 TNM/UICC-Klassifikation

Die pathologische Aufarbeitung von Resektionspräparaten sollte ein pathologisches Staging nach aktueller TNM/UICC-Klassifikation umfassen, siehe auch Kapitel 5.2.1. 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 Oropharynxkarzinomen.
 1. 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 einer extrakapsulären Infiltration ECE erfolgen.
 2. Nodalstatus (pN1-pN2) für die p16-negativen Oropharynxkarzinome, bei denen nur die Anzahl der befallenen Lymphknoten (pN1: bis 4 LK oder pN2: ab 5 LK) Berücksichtigung findet, nicht jedoch die Größe oder die extrakapsuläre Infiltration.
3. Graduierung: G1/ G2/ G3.
4. Perineuralscheideninfiltration (Pn), Lymph- bzw. Haemangiosis carcinomatosa (L bzw. V). Diese Parameter werden als präsent oder abwesend eingestuft.
5. Resektionsstatus (R0/R1/Rx): Hier erfolgt eine Angabe ob an den orientierten Schnittändern Karzinom nachweisbar ist, 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.

5.2.2.3 Weitere Parameter

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 Tumorbudings 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 nachzuweisen ist. Hier wird standardmäßig eine p16-Immunhistochemie und eine EBV-in-situ-Hybridisierung 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.

Im rezidierten oder metastasierten Stadium sollte eine Bestimmung des PD-L1 Expressionsstatus mittels Immunhistochemie erfolgen. In der aktuellen Zulassungssituation (Stand 08/2022) wird der Combined Positive Score (CPS) als prädiktiver Biomarker verwendet, ein Score ≥ 1 wird als positiv klassifiziert. Ein CPS-Score von ≥ 20 kann für die Therapiestratifizierung relevant sein. Aus diesem Grund sollte immer der errechnete CPS-Wert angegeben werden.

6 Therapie

6.1 Therapie in kurativer Intention

6.1.1 Interdisziplinäres Vorgehen

In der Therapie lokoregionär begrenzter Karzinome steht neben der OP die Strahlentherapie, allein oder in Kombination mit systemischer Therapie, als kuratives 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 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].

6.1.2 Chirurgie

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

6.1.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie verfolgt unter Einsatz von mindestens 60 Gy (üblicherweise >66 Gy) in Einzeldosen von 2 Gy einen kurativen Therapieansatz. Die dreidimensionale konformale Planung der Bestrahlungsfelder ist Voraussetzung für eine kurativ intendierte Strahlentherapie. Durch Verfahren wie die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) wird die Morbidität der Bestrahlung gesenkt, sodass diese Verfahren heute routinemäßig zur Anwendung kommen.

In den fortgeschrittenen Stadien III, IVa und IVb ist statt einer alleinigen Strahlentherapie die simultane Radiochemotherapie (RCT) therapeutischer Standard. Je nach Strahlentechnik (1 × tgl. 2 Gy, 2 × tgl. 1,2 Gy bzw. „Concomitant Boost“) werden Dosen von 70 Gy, 72–76,8 Gy bzw. 72 Gy verwendet. Dieser Therapieansatz wurde besonders gut bei Tumoren des Oro-Hypopharynx und des Larynx in den Stadien III und IV der nicht metastasierten Erkrankung untersucht.

In zahlreichen Studien wurde die Effektivität von Cisplatin in Kombination mit Bestrahlung geprüft. In der Metaanalyse MACH-NC wurden die individuellen Patientendaten aus 93 randomisierten Studien mit insgesamt 17 346 Pat. berücksichtigt [21]. Die Chemotherapie wurde entwe-

der als Induktionstherapie, simultan oder adjuvant nach der lokoregionären Therapie gegeben. Als am günstigsten erwies sich die simultane RCT. In den 50 randomisierten Studien mit 9615 Pat. zur simultanen RCT sank die Hazard Ratio für die Mortalität im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie auf 0,81 ($p < 0,0001$), der absolute Überlebensgewinn nach 5 Jahren betrug 6,5% [21]. In den meisten Studien wurde Cisplatin \pm 5-Fluorouracil (5-FU) mit der Strahlentherapie kombiniert. Dabei wurde Cisplatin in der Regel mit einer Dosis von 100 mg/m² KOF 3 \times während der Strahlentherapie (Gesamtdosis 300 mg/m² KOF) gegeben. In der einzigen negativen Studie war Cisplatin mit insgesamt 20 mg/m² KOF wöchentlich \times 7 offensichtlich zu niedrig dosiert [21]. Bei >70 -jährigen Patienten konnte, bei allerdings kleiner Patientenzahl, kein Überlebensvorteil durch die simultane Chemotherapie in den randomisierten Studien nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigen großen prospektiven Datenbanken auch bei >70 -jährigen Patientin einen Überlebensvorteil, wenn die Patienten sich im guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) befanden. Bei Älteren ist die Indikation zur simultanen Chemotherapie daher strenger zu stellen [22].

Bzgl. der Wahl der Chemotherapie wurden keine klinisch relevanten Unterschiede nachgewiesen zwischen der Therapie mit Cisplatin alleine oder Cis- bzw. Carboplatin in Kombination mit 5-FU. Eine Therapie ohne Cis-/Carboplatin und 5-FU wird nicht empfohlen. Beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen Platin kann die Mitomycin C +/- 5 FU kombiniert werden [23, 24]. Im Gegensatz zu den initial günstigen Daten der Bonner-Studie für Oropharynxkarzinome [6], ergibt die aktuelle Evidenz eine Unterlegenheit von Cetuximab gegenüber der Therapie mit Cisplatin [25- 27].

Auch bei HPV-negativen Tumore zeigt sich in prospektiven Datenbanken und einer Metaanalyse eine Unterlegenheit von Cetuximab gegenüber Cisplatin [28].

In einer Auswertung der MACH-NC-Gruppe wurde der Nutzen der RCT erneut bestätigt. Bei den großen Patientenzahlen 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 Hypopharynx noch 4% [29]. Zu Regimen mit 3 wöchentlicher Gabe von Cisplatin 100mg/m² scheint nach aktuellen Daten die wöchentliche Gabe von Cisplatin 40mg/m² nicht unterlegen, aber besser verträglich. 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. In der NRG-RTOG-1016-Phase-III-Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit von Cetuximab nicht belegt werden. Patienten, 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].

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 bisher nicht empfohlen werden [34- 36].

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

Konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden, handelt es sich um eine adjuvante Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie, die bei folgenden Indikationen durchgeführt werden sollte:

Indikation für adjuvante Radiotherapie orientiert sich an dem Vorliegen von Risikofaktoren:

- pT \geq 3

- pN2 oder pN3 oder >1 LK (pN1) bei HPV pos
- Perineurale Invasion (Pn1)
- Lymphovaskuläre Invasion (V1)

Indikation zur Radiochemotherapie:

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

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

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/m² ist der 3-wöchentlichen Gabe mit 100 mg/m² nicht unterlegen [37]. Die postoperative RCT führte zu verbesserter lokaler Kontrolle gegenüber der Strahlentherapie allein, wie in zwei großen voneinander unabhängigen Studien (EORTC 22931 n= 334 und RTOG 9501 n = 459) gezeigt werden konnte. Nach 10 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich jedoch lediglich für die Hochrisikogruppe der Patienten mit extrakapsulärem Wachstum und positivem Resektionsrand ein fortbestehender signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und lokaler Kontrolle. Für Patienten 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.

6.1.4 Adjuvante Systemtherapie

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach erfolgreicher Primärtherapie (R0-Resektion) ist nach der Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt etwa 2500 Pat. nicht indiziert, da die 5-Jahres-Überlebensrate mit 48,4% nicht besser war als im Kontrollarm mit 49,4% [38, 39]. Daten zum adjuvanten Einsatz von Checkpointinhibitoren liegen aktuell noch nicht vor.

6.1.5 Induktionschemotherapie

Die primäre Chemotherapie der lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Kopf-Hals-Karzinome erwies sich in alten Studien mit Remissionsraten von $\geq 80\%$ 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 Induktionschemotherapie 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.

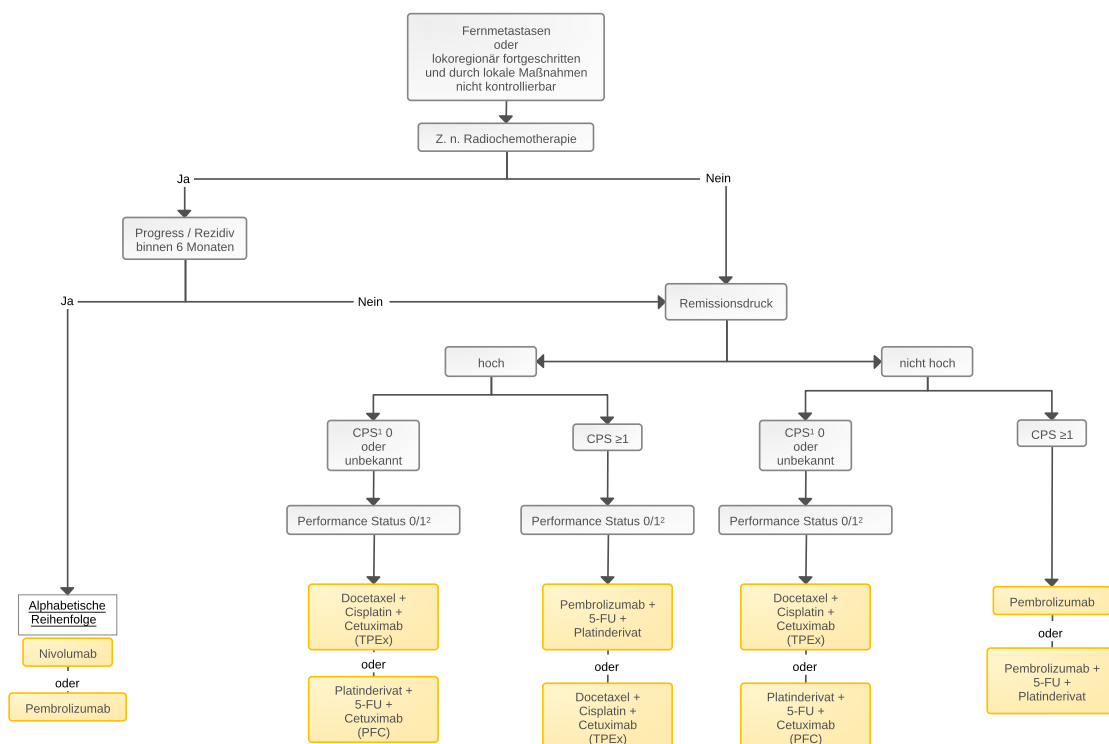
Zwei Metaanalysen mit Auswertung der individuellen Daten aus zusammen 33 randomisierten Studien mit insgesamt 5.211 Pat. belegte, dass die Induktionstherapie bei Pat. mit Kopf-Hals-Karzinomen die Fernmetastasierungsrate um 8% senkt, jedoch weder die lokale Kontrolle noch das Gesamtüberleben beeinflusste [40, 41]. Zum Erhalt des Larynx bei sehr fortgeschrittenen Tumoren, die eine Laryngektomie oder Pharyngektomie benötigen würden, kann eine Induktionschemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie eingesetzt werden. Der Larynxerhalt ist unter Einsatz einer Induktion gefolgt von einer Radiochemotherapie höher, allerdings bei erhöhter Toxizität und vergleichbaren Überlebensraten [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 Tumorgößenreduktion von $\geq 30\%$ erzielt werden sollte, um die Fortsetzung der Induktionschemotherapie für insgesamt 3 Zyklen zu rechtfertigen [44]. Patienten mit Knorpelinfiltration am Larynx sollte ein primär chirurgisches Vorgehen angeboten werden. In anderen Lokalisationen plattenepithelialer Kopf-Hals-Tumoren jenseits des Larynx hat die ICT zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen Stellenwert [45]. Gegenwärtig wird in Studien der Einsatz der PD-1 Inhibitoren im neoadjuvanten Setting untersucht.

6.2 Therapie in nicht-kurativer Intention

Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie in nicht-kurativer Intention ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Palliative Erstlinientherapie



Legende:

palliative Therapie;

¹ CPS = Combined Positive Score;

² Performance Status gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group);

6.2.1 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- 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.

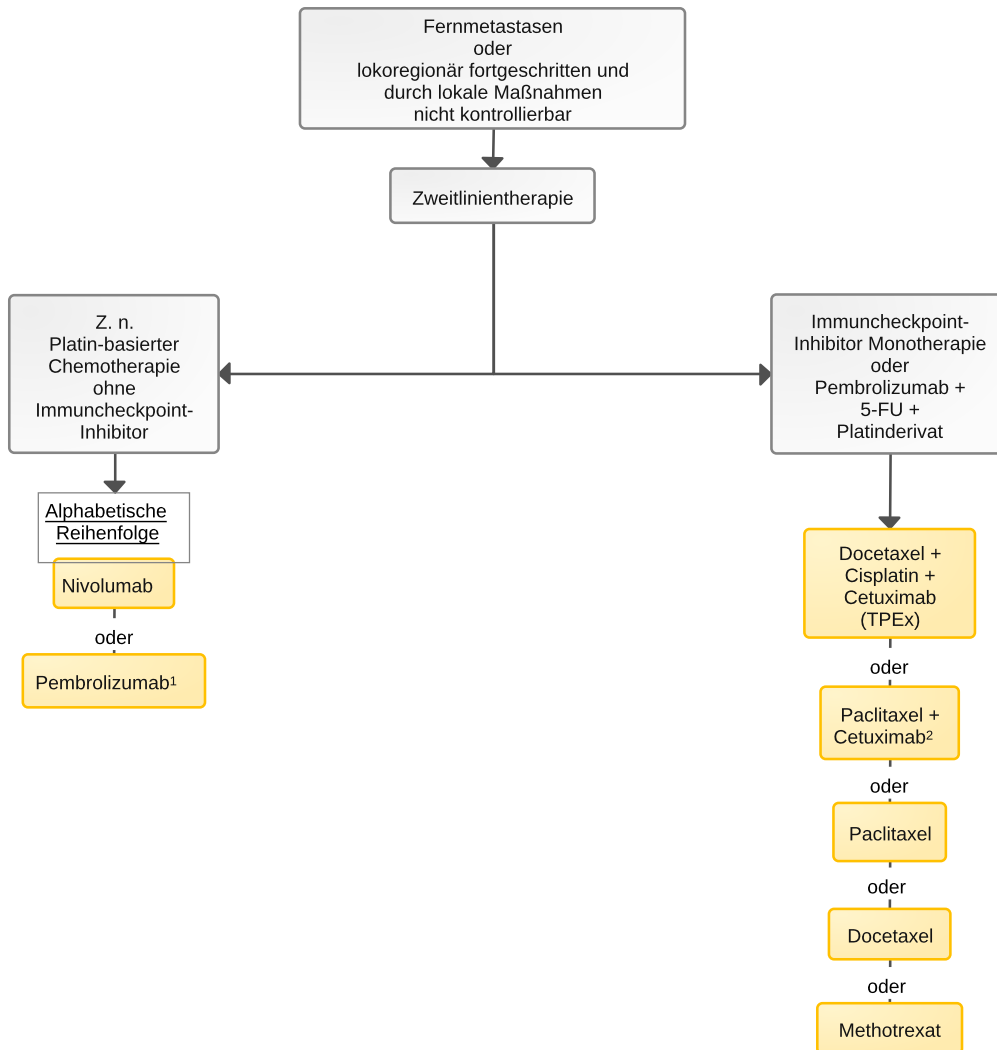
Der Standard für die palliative Erstlinientherapie hat sich durch die Keynote-048-Studie und TPExtreme-Studie grundsätzlich verändert. In der Keynote-048-Studie wurde der langjährige Standard des Extreme-Protokolls mit Cisplatin, 5-FU und Cetuximab (PF-C) mit anschließender Cetuximab-Erhaltung [43] gegen den Checkpointinhibitor Pembrolizumab alleine bzw. gegen die Kombination aus Pembrolizumab, Cisplatin und 5-FU mit anschließender Pembrolizumab-Erhaltung randomisiert geprüft [46]. Pembrolizumab konnte in der Monotherapie vor allem bei PD-L1 hoch exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 20$) 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 Patienten mit Pembrolizumab-Monotherapie primär progredient als mit PF-C. Bei einem $\text{CPS} \geq 1$ 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 Pembrolizumab, Cisplatin und 5-FU ist das Gesamtüberleben im Vergleich zu PF-C bei $\text{CPS} \geq 1$ ebenfalls signifikant verlängert, bei vergleichbarer Remissionsrate. Allerdings ist die Rate an Nebenwirkungen vergleichbar mit Extreme und deutlich höher als mit Pembrolizumab alleine.

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 war ebenfalls vergleichbar mit dem Kontrollarm bei 57%, was die hohe Effektivität des Schemas zeigt. Somit kann TPEX alternativ zu PF-C bei Patienten 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.

6.2.2 Zweitlinientherapie

Ein Algorithmus für die Zweitlinientherapie in nicht-kurativer Intention ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Palliative Zweitlinientherapie



Legende:

— palliative Therapie;

¹ für PD-L1 TPS $\geq 50\%$;

² off-label, wenn Cetuximab ohne Platin gegeben wird

Für Patienten mit Progress nach platinhaltiger Chemotherapie konnte mit dem Checkpointinhibitor Nivolumab das Überleben mit 7,5 versus 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 Patientengruppe mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$ eine statistische Signifikanz erreicht wurde [50]. Für Patienten mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 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 Patienten mit TPS $\geq 50\%$ 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 $\geq 50\%$) behandelt werden.

Nach einer Erstlinientherapie mit Pembrolizumab mono oder PF-Pembrolizumab gibt es keine durch Studien etablierte Standardtherapie. Eine retrospektive Analyse zeigte eine hohe Remissionsrate von 30% durch eine Salvage-Chemotherapie nach Checkpointinhibition mit einem mittleren Gesamtüberleben von 7,6 Monaten nach im Median 2 Vortherapien [51]. Somit ist

eine erhöhte Chemotherapiesensitivität nach Checkpointinhibitor zu postulieren, wobei es bisher kein etabliertes Standard-Therapieregime gibt.

6.2.3 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

6.2.3.1 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in der (neo-)adjuvanten und metastasierten Therapie vor. Im Unterschied zur Therapie mit 5-FU bei anderen Tumorentitäten erfolgt bei Kopf-Hals-Tumoren keine Kombination mit Folsäure zur Steigerung der Wirksamkeit. Orale Alternativen wie z.B. Capecitabin haben bei Kopf-Hals-Tumoren keine therapeutische Relevanz. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten 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 Patienten 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 (siehe [Onkopedia Wechselwirkungen und Nebenwirkungen 5-Fluorouracil](#)). Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.3.2 Carboplatin

Carboplatin kann bei Kontraindikation gegenüber Cisplatin, insbesondere bei Auftreten von Nephrotoxizität, alternativ eingesetzt werden. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst. Es wurde bislang nicht randomisiert gegen Cisplatin verglichen, und Cisplatin ist in Verbindung mit Strahlentherapie und in der palliativen Systemtherapie Standard. Für fitte Patienten ≥ 70 J. (geriatrisches Assessment empfohlen) zeigte sich bei Kombination von Carboplatin, 5-FU und Cetuximab ein PFS von 7,2 Mo. und einem OS von 14,7 Mo., so dass für fitte ältere Patienten bei Einsatz von Platin, 5-FU plus Cetuximab die Gabe von Carboplatin erwogen werden kann [52].

6.2.3.3 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. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.3.4 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 $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ erreichen. Die wöchentliche Gabe von 40 mg/m^2 zeigte in einer Phase-II/III-Studie eine Nichtunterlegenheit im Gesamtüberleben und ein besseres Nebenwirkungsprofil als die Gabe von 100 mg/m^2 alle 3 Wochen [55]. Die fraktionierte Gabe von wöchentlichen 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. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.3.5 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/m^2 wöchentlich oder 100 mg/m^2 alle 3 Wochen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Objektive Ansprechraten lagen zwischen 27% und 32% bei vorbehandelten Patienten [56- 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 Patienten, 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. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

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](#).

6.2.3.6 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/m^2 eine Remissionsrate von 3,9% mit einem medianen Gesamtüberleben von 6,7 Monaten erreicht [59]. Die Nebenwirkungen unter MTX waren überwiegend Mukositis, Übelkeit und Obstipation. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.3.7 Mitomycin C

Mitomycin gehört zur Gruppe der alkylierenden Antibiotika mit antiproliferativer Wirkung. 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/5-FU kann somit bei Vorliegen von Kontraindikationen alternativ zu Cis- oder Carboplatin begleitend zur Bestrahlung eingesetzt werden [23]. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

6.2.3.8 Nivolumab

[Nivolumab](#) ist ein Checkpointinhibitor, der an PD-1 bindet und in vorbehandelten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen evaluiert wurde. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

Die Checkmate-141 Phase-III-Studie untersuchte bei 361 platinrefraktären Patienten 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 vs. 4,6 Monate). Der Überlebensvorteil konnte gegenüber Patienten, 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 Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen.

6.2.3.9 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 Erstlinientherapie und im Zweitliniensetting untersucht. Die CSPOR-HN02 und die CETMET-Studien untersuchten die Rolle von Paclitaxel in der palliativen Erstlinientherapie. Beide Studien schlossen nur eine kleine Zahl von Patienten ein. Effektivitätsdaten waren denen anderer Kombinationen mit 5-FU oder Docetaxel in Kombination mit Platinderivaten vergleichbar. In der fortgeschrittenen Situation untersuchten Hitt et al. bei 46 Patienten ein gut verträgliches Schema mit 80 mg/m² Paclitaxel wöchentlich in Kombination mit Cetuximab, das eine ORR von 54% bei einem PFS von 4,2 Monaten und einem OS von 8,1 Monaten zeigte. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

Zum Cremophor-freien Albumin-gebundenen 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.

6.2.3.10 Pembrolizumab

[Pembrolizumab](#) ist ein Checkpointinhibitor, der an PD-1 bindet und in der palliativen Erstlinientherapie im Rahmen der Keynote-048-Studie sowie in fortgeschrittener Erkrankungssituation (Keynote-040) untersucht wurde. In der Keynote-048 (882 Patienten, Phase III) wurde die Kom-

bination 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 Patienten 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 Monaten 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 Patienten 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 Patienten mit einem CPS ≥ 1 zugelassen wurde. Details zur Zulassung sind im Anhang [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#) zusammengefasst.

Pembrolizumab wurde zuvor in einem Patientenkollektiv mit Kopf-Hals-Tumoren, die platinrefraktär waren gegenüber „Investigator's 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-hochexprimierenden 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 Patienten mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$ [46, 50].

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Knochenmetastasen

Knochenmetastasen treten in Abhängigkeit der primären Tumorlokalisation mit einer Häufigkeit zwischen 2 und 22% auf und führen in 27% zu Knochenbrüchen, Spinalkanalkompressionen oder Hyperkalzämien. Die Hyperkalzämie ist, bedingt durch die bei Plattenepithelkarzinomen häufige Sekretion von Parathyroid related peptide (PTHrP), die häufigste Komplikation. Patienten 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].

7 Rehabilitation

Kopf-Hals-Tumore 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 psychische 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, Patienten 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. Patienten, 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 Patienten sollten während der Rehabilitation geklärt werden. Weiterhin sollte jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

8 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 Tumoren wird eine Schnittbildgebung zur Kontrolle des Lokalbefundes und zur Detektion möglicher Zweittumoren 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 Patienten nach kurativer RCT vorbehalten, um positive Lymphknoten einer Neck dissection zuzuführen. Darüber hinaus sollte die Schnittbildgebung bei klinischen Beschwerden oder auffälligen klinischen Untersuchungsbefunden erfolgen [63].

9 Literatur

1. Jansen L, Moratin J, Waldmann A et al. Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome: Inzidenz, Mortalität und Überleben in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2021;64(8):941-950. DOI:10.1007/s00103-021-03368-z
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. 2015;51(4):514-521. 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. 2012;30(17):2102-2111. 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. 2018;18(5):269-282. DOI:10.1038/nrc.2018.11
5. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. 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. 1998;34(2):99-104. 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.* 2013;178(5):679-690. 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.* 1988;48(11):3282-3287. PMID:3365707
8. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994;21(3):281-288. 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.* 2011;29(32):4294-4301. 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.* 2016;27(8):1619-1625. DOI:10.1093/annonc/mdw224
11. Mahale P, Sturgis EM, Tweardy DJ, Ariza-Heredia EJ, Torres HA. Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(8):djw035. 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.* 2010;70(1):52-57. DOI:10.1111/j.1752-7325.2009.00143.x
13. Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: a meta-analysis with implications for cancer control. *Int J Cancer.* 2014;135(6):1433-1443. DOI:10.1002/ijc.28643
14. Vukovic V, Stojanovic J, Vecchioni A, Pastorino R, Boccia S. Systematic Review and Meta-analysis of SNPs from Genome-Wide Association Studies of Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(4):615-624. DOI:10.1177/0194599818792262
15. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck.* 2014;36(2):181-186. 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.* 1998;82(7):1367-1375. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19980401)82:7<1367::aid-cnrc21>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.* 2016;374(15):1444-1454. 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.* 2020;10(1):4086. DOI:10.1038/s41598-020-60739-3
19. Hermanns I, Ziadat R, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. Trends in Treatment of Head and Neck Cancer in Germany: A Diagnosis-Related-Groups-Based Nationwide Analysis, 2005-2018. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):6060. 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.* 2018;36(11):1143-1169. DOI:10.1200/JCO.2017.75.7385
21. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14. 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*. 2016;122(10):1533-1543. 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 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):916-924. 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*. 2006;354(6):567-578. 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*. 2021;111(4):876-886. 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*. 2021;39(1):38-47. 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*. 2014;50(11):1041-1048. 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)*. 2020;99(36):e21785. DOI:10.1097/MD.00000000000021785
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*. 2011;100(1):33-40. 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*. 2022;40(16_suppl):6004. 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*. 2017;22(9):1056-1066. 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*. 2019;393(10166):51-60. 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*. 2019;393(10166):40-50. 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*. 2021;32:S1283. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2112

35. Bourhis J, Sine C, Tao Y et al. Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" randomized trial. *Ann Oncol.* 2020;31:S1168. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2268
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.* 2021;22(4):450-462. 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.* 2022;40(18):1980-1990. 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.* 2021;156:281-293. DOI:10.1016/j.radonc.2021.01.013
39. Stell PM, Rawson NS. Adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 1990;61(5):779-787. 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.* 2012;48(11):1076-1084. 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.* 2016;118(2):238-243. 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. DOI:10.1200/JCO.2012.43.6097
43. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1695-704.
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.* 2018;29(10):2105-2114. DOI:10.1093/annonc/mdy332
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL, <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/> (abgerufen am: 30.09.2022)
46. Burtneiss 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.* 2019;394(10212):1915-1928. 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.* 2021;22(4):463-475. 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*. 2008;359(11):1116-1127. 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(19):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*. 2019;393(10167):156-167. 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*. 2019;121:123-129. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.026
52. Guigay J, Auperin A, Mertens C et al. Personalized treatment according to geriatric assessment in first-line recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC) patients aged 70 or over: ELAN (ELderly heAd and Neck cancer) FIT and UNFIT trials. *Ann Oncol*. 2020;30 (Suppl_5):V450. DOI:10.1093/annonc/mdz252.002
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*. 2010;11(1):21-28. 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*. 2014;32(27):2940-2950. 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*. 2019;41(5):1490-1498. 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*. 2004;40(14):2071-2076. 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*. 1994;5(6):533-537. 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*. 2013;84(5):284-289. 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*. 2009;27(11):1864-1871. DOI:10.1200/JCO.2008.17.0530
60. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr 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*. 2017;18(8):1104-1115. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30421-7

61. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, Taylor SGT, DeConti RC, Adams G. 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*. 1998;82(11):2270-2274. [PMID:9610709](#)
62. Grisanti S, Bianchi S, Locati LD et al. Bone metastases from head and neck malignancies: Prognostic factors and skeletal-related events. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213934. [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*. 2020;31(11):1462-1475. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011](#)

11 Therapie - Protokolle

- [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome: Zulassungsstatus in Deutschland](#)

15 Anschriften der Verfasser

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

PD Dr. med. Melanie Boxberg

Technische Universität München
Institut für Pathologie
Trogerstr. 18
81675 München
melanie.boxberg@tum.de

Prof. Dr. med. Peter Brossart

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik III
Onkologie und Hämatologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
peter.brossart@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Moorenstrasse 5
40225 Düsseldorf
wilfried.budach@med.uni-duesseldorf.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

Prof. Dr. med. Michael Flentje

Universitätsklinikum Würzburg
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
flentje_m@ukw.de

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik
Tumorforschung
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius

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

Dr. Dennis Hahn

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

Prof. Dr. Dr. med. Max Heiland

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
max.heiland@charite.de

Prof. Dr. Korinna Jöhrens

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Institut für Pathologie
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Korinna.Joehrens@uniklinikum-dresden.de

Dr. med. Maren Knödler

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

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. Dr. phil. Sacha Rothschild

Zentrum Onkologie / Hämatologie
Kantonsspital Baden AG
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
Sacha.Rothschild@ksb.ch

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

Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer

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

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Boxberg, Melanie	Pathologie München Nord Ernst-Platz Str.2 80992 München Institut für Pathologie der TU München Trogerstr. 18 81675 München	Ja Advisory-boards von BMS/MSD	Nein	Nein	Nein	Ja Drittmittel von BMS	Nein	Nein
Brossart, Peter	Universitätsklinikum Bonn	Ja BMS, AMGEN, AstraZeneca	Nein	Nein	Ja BMS, AstraZeneca	Ja BMS	Ja Gilead, BMS	Nein
Budach, Wilfried	Universitätsklinikum Düsseldorf	Ja Advisory Board: MSD, Merck, Pfizer, BMS	Nein	Nein	Ja med publico GmbH; MSD; Merck; Jörg Eickeler Beratung, Düsseldorf; Deutsche Akademie für Senologie	Nein	Nein	Nein
Dietz, Andreas	Universitätsklinikum Leipzig	Nein	Nein	Nein	Ja Vortragshonorare MSD, Sanofi, Sun,	Nein	Nein	Nein
Flentje, Michael	Klinikum der Universität Würzburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grünwald, Viktor	Uniklinik Essen	Ja Apogepha BMS Cureteq Debio-pharm EISAI EUSA Pharm Merck Serono MSD Oncorena PCI Biotech Pfizer Pfizer Roche	Ja Astrazenecca, BMS, MSD, Seagen	Nein	Ja Amgen Astellas AstraZeneca BMS EISAI Ipsen Janssen-Cilag Merck Serono MSD Novartis Pfizer	Ja Astrazenecca BMS Ipsen MSD Pfizer	Ja Ipsen, Reisekosten Janssen Cilag, Reisekosten Merck Serono, Reisekosten Pfizer, Reisekosten	Nein
Guntinas-Lichius, Orlando	Universitätsklinikum Jena	Ja Advisory Merz Pharma Novartis MEDICE	Nein	Nein	Ja Sanofi Aventis Merck Merz Pharma MED-EL Novartis MEDICE	Ja Forschungsvorhaben mit MED-EL, Innsbruck	Nein	Nein
Hahn, Dennis	Klinikum Stuttgart Klinik für Hämatologie, internist. Onkologie, Palliativmedizin und Stammzelltransplantation	Ja BMS, Merck, MSD, Takeda	Nein	Nein	Ja BMS, Merck, MSD, Takeda	Nein	Nein	Nein
Heiland, Max	Charité Universitätsmedizin Berlin Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Ja Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahl-	Nein	Nein	Ja	Ja	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
		<p>te 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: 01.01.2019 To: 09.06.2022 Consultant MKG Honorar 198.000 persönlich Advisory boards AO Foundation From: 01.07.2021 To: 09.06.2022 Mitglied im AOCMF International Board Aufwandsentschädigung 17.000 persönlich Advisory boards Nanobiotix From: 02.04.2019 To: 02.04.2019 Expert Meeting, Advanced Squamous Cell Carcinoma Honorar 400 persönlich</p>			<p>Lecture and/or training activities Pfaff Institut der Zahnärztekammer Berlin From:01.01.2019 To: 09.06.2022 Implantatkurse Honorar 9.000 persönlich Lecture and/or training activities KLS Martin From:01.01.2019 To: 09.06.2022 Vorträge zum Thema virtuelle OP-Planung, patienten-spezifische Implantate Honorar 3.900 persönlich Lecture and/or training activities medentis medical GmbH From:01.01.2019 To: 09.06.2022 Implantatkurse, Vorträge Honorar 15.000 persönlich Lecture and/or training activities Norgine From:28.11.2019 To: 29.11.2019 Kurs zur Sentinel Lymphknotenbiopsie Honorar 4.500 persönlich Paid and/or Co-authorship Thieme Verlag From: 01.01.2019 To: 09.06.2022 Herausgeber und Autor Digitale Volumentomographie Honorar 1.000 persönlich</p>	<p>Research grants/contracts (restricted or unrestricted) KLS Martin From: 01.03.2022 To: 09.06.2022 Translation oberflächenmodifizierter Implantatsysteme Forschungsförderung 1.370.000 institutionell Research grants/contracts (restricted or unrestricted) AO Foundation From: 01.01.2019 To: 13.06.2022 MRONJ Registry Vergütung pro eingeschlossenem Patienten 5.000 institutionell Research grants/contracts (restricted or unrestricted) DFG via Universitätsklinikum Heidelberg From: 01.01.2019 To: 13.06.2022 APOS Studie, nein Vergütung pro eingeschlossenem Patienten 3.500 institutionell</p>		

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
		Advisory boards Merck Sero- no From: 06.11.2021 To: 06.11.2021 Experten- meeting Kopf-Hals- Tumor Hono- rar 900 per- sönlich Advi- sory boards Sanofi From: 14.07.2021 To: 14.07.2021 Experten- meeting Non-mela- noma skin cancer Hono- rar 800 per- sönlich						
Jöhrens, Korinna	Carl Gustav Carus Universitätsklinikum Dresden, Institut für Pathologie	Ja MSD, Agilent, EUSA, QuIP	Nein	Nein	Ja MSD, Agilent, BMS, EUSA, QuIP, Targos, AstraZeneca	Nein	Nein	Nein
Klinghammer, Konrad	Charité Universitätsmedizin Berlin	Ja -MSD -Merck -BMS -Bayer	Nein	Nein	Ja -MSD -Merck -BMS	Nein	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	Nein	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
					Gilead Sciences GmbH (Vorträge und Veranstaltungenmoderation Infektionen), Merck-Serono (Moderation Roundtable Kolorektale Karzinome), Bristol-Myers Squibb (Vortrag Thema Immuntherapie von Tumorerkrankungen), AMGEN (Vortrag Thema Infektionen), AstraZeneca (Moderation Thema Immuntherapie von Tumorerkrankungen), Janssen-Cilag (Vortrag Infektionen); medupdate GmbH (Vortrag Neuigkeiten Hämatologie); RG (Vortrag/Moderation Highlights Hämatologie/Oncologie); FOMF GmbH (Kopfhals-Tumoren)			
Rothschild, Sacha	ab 11/2022 Kantonshospital 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
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