

Diplomarbeit

**Angiogenese-hemmende Pharmaka in der Therapie von
Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region**

eingereicht von

Dr. med. dent. Konstantin Michael Taupp

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Aitak Farzi, PhD.

Graz, 24.02.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 24.02.2026

Konstantin Taupp eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt nun schon zum 2. Mal meiner Betreuerin, die mich während des gesamten Arbeitsprozesses fachlich kompetent, engagiert und stets wohlwollend begleitet hat. Durch ihre konstruktiven Anregungen, ihre Geduld und ihre fachliche Expertise hat sie wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus möchte ich mich genauso bei meiner Familie bedanken, die mich über die gesamte Studienzeit hinweg immer bedingungslos unterstützt hat. Ihr Rückhalt, ihr Vertrauen und ihre Ermutigung sind immer eine wichtige Stütze gewesen.

Ein großer Dank gilt außerdem meinen Freundinnen und Freunden, die mir jederzeit zur Seite standen, mich motiviert haben und durch viele Gespräche, Verständnis und Ablenkung zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen Genannten danke ich aufrichtig für ihre Unterstützung.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Angiogenese stellt einen zentralen biologischen Mechanismus für Tumorwachstum und Metastasierung dar und wird maßgeblich durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) und dessen Rezeptoren (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) reguliert. Beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) ist eine erhöhte VEGF-Expression mit einer ungünstigen Prognose, erhöhter Therapieresistenz und gesteigerter Tumoraggressivität assoziiert. Aus diesem Grund werden angiogenesehemmende Pharmaka als potenzielle therapeutische Ergänzung zu etablierten Behandlungsstrategien beim HNSCC untersucht.

Methodik:

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine strukturierte systematische Literaturübersicht zu angiogenesehemmenden Wirkstoffen in der Therapie des HNSCC durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte in der Datenbank PubMed (MEDLINE) unter Verwendung definierter MeSH-Terms. Berücksichtigt wurden klinische Studien aus einem Zeitraum von 01.01.2005 bis 01.09.2025. Insgesamt wurden 47 klinische Studien in die Analyse eingeschlossen. Die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit erfolgte primär anhand von klinischen Endpunkten, insbesondere des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) und des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS).

Ergebnisse:

Die ausgewerteten Wirkstoffe zeigten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei HNSCC ein heterogenes Bild. Insbesondere in Kombinationstherapien wurden Verlängerungen des OS und PFS beobachtet. Am überzeugendsten erscheinen dabei Cabozantinib und Apatinib in Verbindung mit Checkpoint-Inhibition sowie Bevacizumab in Kombination mit Chemo- und Immuntherapie.

Schlussfolgerung:

Angiogenesehemmende Pharmaka zeigen bei HNSCC ein grundsätzliches therapeutisches Potenzial, insbesondere im Rahmen kombinierter Behandlungsstrategien. Die derzeitige Evidenzlage basiert jedoch überwiegend auf nicht-randomisierten, einarmigen Studien, was die Aussagekraft limitiert. Zur klaren Definition des Stellenwerts dieser Substanzen im Therapiekonzept des HNSCC sind weitere randomisierte und kontrollierte Studien mit standardisierten Endpunkten erforderlich.

Abstract

Background:

Angiogenesis represents a central biological mechanism for tumor growth and metastasis and is primarily regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFR). In head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), increased VEGF expression is associated with an unfavorable prognosis, increased therapy resistance, and enhanced tumor aggressiveness. Against this background, angiogenesis-inhibiting agents are being investigated as potential therapeutic adjuncts to established treatment strategies in HNSCC.

Methods:

Within the scope of this diploma thesis, a structured systematic literature review on angiogenesis-inhibiting agents in the treatment of HNSCC was conducted. The literature search was performed in the PubMed (MEDLINE) database using predefined MeSH terms. Clinical studies published between January 1, 2005, and September 1, 2025, were considered. A total of 47 clinical studies were included in the analysis. Therapeutic efficacy was primarily evaluated using clinical endpoints, particularly overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Results:

The analyzed drugs demonstrated a heterogeneous pattern of therapeutic efficacy in HNSCC. In particular, combination therapies were associated with prolongation of OS and PFS. The most convincing results were observed for cabozantinib and apatinib in combination with immune checkpoint inhibition, as well as for bevacizumab in combination with chemotherapy and immunotherapy.

Conclusion:

Angiogenesis-inhibiting agents exhibit a therapeutic potential in HNSCC, particularly within combined treatment strategies. However, the current body of evidence is predominantly based on non-randomized, single-arm studies, which limits the strength of conclusions. Further randomized and controlled trials with standardized endpoints are required to clearly define the role of these agents within the therapeutic concept of HNSCC.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Physiologie der Angiogenese	4
1.2	Die VEGF-Rezeptoren	6
1.3	Angiogenese in Tumoren.....	7
1.4	Angiogenesehemmende Pharmaka.....	9
1.4.1	Bevacizumab	9
1.4.2	Ramucirumab	10
1.4.3	Aflibercept.....	10
1.4.4	Sorafenib.....	11
1.4.5	Sunitinib	11
1.4.6	Axitinib.....	12
1.4.7	Pazopanib	12
1.4.8	Cabozantinib.....	12
1.4.9	Apatinib	13
1.4.10	Vandetanib.....	14
1.4.11	Regorafenib	14
1.4.12	Lenvatinib.....	15
1.4.13	Cediranib	15
1.5	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)	17
1.5.1	Epidemiologie.....	18
1.5.2	Risikofaktoren	18
1.5.3	Pathogenese	19
1.5.4	Diagnostik.....	19
1.5.5	Klassifikation und Stadieneinteilung nach TNM	21
1.5.6	Stadieneinteilung gemäß der Union for International Cancer Control (UICC) bei p16-positiven und -negativen HNSCC	23
1.5.7	Therapie	24
1.6	Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke	30
1.7	Begründung der Fragestellung	31
1.8	Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen	31
2	Material und Methoden	32
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Effekte von Apatinib	34
3.2	Effekte von Axitinib	36
3.3	Effekte von Cabozantinib	37
3.4	Effekte von Bevacizumab.....	38
3.5	Effekte von Lenvatinib	44
3.6	Effekte von Pazopanib.....	44
3.7	Effekte von Ramucirumab.....	45
3.8	Effekte von Sorafenib.....	46
3.9	Effekte von Sunitinib.....	47
	Effekte von	48
3.10	Vandetanib.....	48
3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	49
4	Diskussion	52
5	Conclusio	54
6	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungen und deren Erklärung

CRC - Kolorektales Karzinom

DTC - Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor)

ENE - Extranodale Extension

FGFR - Fibroblast Growth Factor Receptor

GIST - Gastrointestinaler Stromatumor

HCC - Hepatozelluläres Karzinom

HNSCC - Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches)

HPV - Humanes Papillomavirus

KI - Konfidenzintervall

MAPK - Mitogen-aktivierte Proteinkinase

NET - Neuroendokriner Tumor

NPC - Nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharyngealkarzinom)

NRP-1 - Neuropilin-1

NSCLC - Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

OS - Overall Survival (Gesamtüberleben)

PDGFR - Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PEC - Plattenepithelkarzinom

PFS - Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)

PI3K - Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase

PLC γ - Phospholipase-C-gamma

pNET - pankreatischer neuroendokriner Tumor

RCC - Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)

VEGF - vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

VEGFR - vascular endothelial growth factor receptor (Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors)

5-FU - 5-Fluorouracil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm mit Suchergebnissen und Studien, die in verschiedenen Schritten einbezogen und ausgeschlossen wurden	33
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über VEGF-Liganden mit zugehörigen VEGF-Rezeptoren, Wirkort und jeweilige Funktion; NRP-1: Neuropilin-1 (19, 27, 30, 31)	7
Tabelle 2: Übersicht aller Wirkstoffe, ihre Angriffspunkte und Zulassungsstatus. CRC: Kolorektales Karzinom, DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor, GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, KIT: stem cell factor receptor“-kinase, MET: mesenchymal-epithelial transition factor, NET: Neuroendokriner Tumor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Receptor, pNET: Pankreatisches neuroendokrines Tumor, RAF: Serin/Threonin-Proteinkinase, RCC: Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma), RET: rearranged during transfection-kinase(94-97).....	16
Tabelle 3: T-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am.....	21
Tabelle 4: N-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am	22
Tabelle 5: M-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am.....	23
Tabelle 6: Stadien gemäß UICC für p16-negative Oropharynxkarzinome	23
Tabelle 7: Stadien gemäß UICC für p16-positive Oropharynxkarzinome	24
Tabelle 8: Studienübersicht über Apatinib als Mono- oder Kombitherapie bei lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC.....	36
Tabelle 9: Studienübersicht über Axitinib bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC.....	37
Tabelle 10: Studienübersicht über Cabozantinib als Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC	38
Tabelle 11: Studienübersicht über Bevacizumab als Mono-, Kombi- oder multimodaler Therapie bei lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC...	43
Tabelle 12: Studienübersicht über Lenvatinib als Kombitherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem HNSCC	44
Tabelle 13: Studienübersicht über Pazopanib als Mono- oder Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC	45
Tabelle 14: Studienübersicht über Ramucirumab als Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC	46
Tabelle 15: Studienübersicht über Sorafenib als Mono- oder Kombitherapie bei rezidivierendem und metastasierendem HNSCC	47
Tabelle 16: Studienübersicht über Sunitinib als Monotherapie bei fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC	48
Tabelle 17: Studienübersicht über Vandetanib als Kombi- oder multimodaler Therapie bei lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC	49

1 Einleitung

1.1 Physiologie der Angiogenese

Das Herz-Kreislauf-System ist das früheste funktionsfähige Organsystem, das sich während der embryonalen Entwicklung formt. Die Entstehung der Blutgefäße erfolgt dabei durch zwei Mechanismen: die Vaskulogenese und die Angiogenese.(1)

Die Vaskulogenese bezeichnet die Neubildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen, die aus dem Mesoderm hervorgehen. Dabei entstehen zunächst einfache, homogene Gefäßstrukturen, bekannt als Kapillarplexus, welche sich im weiteren Verlauf zu einem hierarchisch gegliederten Netzwerk aus Arterien, Venen und Kapillaren differenzieren.(1, 2)

Im Gegensatz dazu bezeichnet man als Angiogenese den Vorgang, bei dem aus bereits vorhandenen Kapillaren neue Blutgefäße entstehen, die sich zu einem funktionellen und differenzierten Gefäßnetzwerk entwickeln.(3) Dieser Mechanismus beinhaltet den Abbau der Basalmembran sowie die Stimulation, Vermehrung und Bewegung der Endothelzellen, welche durch ein Zusammenspiel verschiedener pro- und antiangiogener Signalstoffe reguliert werden.(3)

Die Angiogenese tritt vor allem während der embryonalen Entwicklung, im Rahmen der Geweberegeneration, im Menstruationszyklus, beim Muskelaufbau und eben auch bei der Tumorentstehung auf und erfolgt in einer präzisen, vom Körper regulierten, örtlich und zeitlich begrenzten Weise, die sich über Tage, Wochen oder Monate erstrecken kann.(4) Die Anpassung des Gefäßsystems findet lebenslang statt, da sich Kapillaren je nach funktionellen Erfordernissen ausbilden oder zurückbilden.(5)

Zudem wird der Prozess der Neubildung von Blutgefäßen insbesondere in nährstoffarmen, ischämischen oder hypoxischen Geweben aktiviert, wo die Wiederherstellung der Durchblutung notwendig ist, um die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen sicherzustellen.(5)

Dabei wird die Gefäßneubildung durch die Expression verschiedener Wachstumsfaktoren sowie deren komplexes Zusammenspiel von Signalwegen gesteuert. Die Familie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF = vascular endothelial growth factor), eine Gruppe eng verwandter Proteine, wird als zentraler Regulator der Angiogenese betrachtet.(6, 7)

Die Bindung von VEGF-Liganden im Blutkreislauf an die entsprechenden VEGF-Rezeptoren (VEGFR) auf Endothelzellen löst eine Reihe von Signalkaskaden aus, die zur Aktivierung der Tyrosinkinase-Domäne im Zytoplasma des Rezeptors führen.(8)

Die VEGF-Familie umfasst vier strukturell und funktionell verwandte Proteine, nämlich VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D.(9) Alle VEGF-Proteine weisen eine ähnliche Funktionsweise auf, indem sie alle als biologisch aktive Strukturen Dimere bilden.(10) Diese Dimere interagieren mit ihren spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren, eben VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3, auf Endothelzellen.(11) Die Bindung an dem Tyrosinkinase-Rezeptor initiiert eine Abfolge von Signalprozessen, an denen unter anderem die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK), die Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-3-kinase (PI3K), die zytoplasmatische Tyrosinkinase Src sowie die Phospholipase-C-gamma (PLC γ) beteiligt sind und sorgt somit für Zellproliferation, Migration, Überleben, Differenzierung und noch weitere zelluläre Antworten.(11-14)

VEGF-A ist das am intensivsten erforschte Mitglied der VEGF-Familie und kommt in verschiedenen Isoformen vor, darunter VEGF-A121, VEGF-A165, VEGF-A189 und VEGF-A206, die sich hinsichtlich ihrer Molekülgröße und ihres Verteilungsmusters im Gewebe unterscheiden.(15) VEGF-A ist dabei der zentrale Regulator für die Entstehung und Permeabilität von Blutgefäßen bei physiologischen Vorgängen wie der Wundheilung und auch bei pathologischen Zuständen wie Krebs und Retinopathien.(16)

Vor allem die Isoform VEGF-A165 wurde aufgrund ihrer Fähigkeit, die Neubildung von Blutgefäßen zu induzieren, erforscht.(17) Ihre Wirkung erfolgt über zwei Tyrosinkinase-Rezeptoren, die sowohl auf reifen Endothelzellen als auch auf endothelialen und hämatopoetischen Vorläuferzellen exprimiert werden (VEGFR-1 und VEGFR-2).(17) VEGF-A165 ist ein vielseitiges Zytokin, das eine zentrale Rolle in der normalen Gefäßentwicklung spielt.(18, 19)

VEGF-B unterstützt in spezifischen Körperregionen, wie zum Beispiel dem Herzen, das Überleben der Endothelzellen sowie das Wachstum des kardiovaskulären Systems durch die Förderung der Angiogenese über VEGFR-1.(20)

VEGF-C und VEGF-D fördern die Lymphangiogenese, aber auch die lymphatische Ausbreitung von Tumorzellen und steuert diese über VEGFR-3. Die Hemmung dieses Signalwegs führt zum programmierten Zelltod lymphatischer Endothelzellen und zur Zerstörung des lymphatischen Netzwerks.(21, 22)

1.2 Die VEGF-Rezeptoren

Die VEGFRs 1-3, welche membranständige Tyrosinkinase-Rezeptoren und somit transmembrane Glykoproteine sind, setzen sich aus einer Transmembrandomäne, einer extrazellulären Ligandenbindungsdomäne mit einer Immunglobulinähnlichen Struktur sowie einer intrazellulären Domäne mit Tyrosinkinase-Aktivität zusammen.(23)

VEGFR-1 ist der erste entdeckte VEGF-Rezeptor und dient als Rezeptor für VEGF-A und VEGF-B.(24) Er ist vorwiegend in Endothel- und Nicht-Endothelzellen wie Monozyten, Makrophagen, hämatopoetische Stammzellen, glatte Muskelzellen und Leukozyten aktiv.(25) VEGFR-1 spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Monozytenmigration, der Rekrutierung endothelialer Vorläuferzellen, der Aufrechterhaltung hämatopoetischer Stammzellen sowie beim Wachstum von Leberepithelzellen.

VEGFR-2 ist ebenfalls ein Glykoprotein, das überwiegend in vaskulären und lymphatischen Endothelzellen, endothelialen Vorläuferzellen, Megakaryozyten sowie hämatopoetischen Stammzellen exprimiert wird.(24) Durch die Bindung von VEGF-A wird VEGFR-2 aktiviert und leitet Signalwege weiter, welche maßgeblich an der Regulation des Wachstums und des Überlebens von Endothelzellen sowie der Angiogenese beteiligt sind.(26) VEGFR-2 ist der Hauptrezeptor, der die pro-angiogenen Effekte von VEGF steuert, einschließlich der Zellproliferation und -migration.(11)

VEGFR-3 kommt vorwiegend in lymphatischen Endothelzellen vor und steuert die Signalübertragung von VEGF-C und VEGF-D, wodurch das Wachstum des lymphatischen Systems gefördert wird.(23) Der VEGF-C/-D-VEGFR-3-Signalweg stellt den zentralen Mechanismus zur Regulation der Lymphangiogenese dar.(27)

Alle VEGFRs weisen eine ähnliche Grundstruktur auf, die aus sieben wiederholten homologen Immunglobulin-Domänen im extrazellulären Bereich, einer Transmembrandomäne und einer geteilten Tyrosinkinase-Domäne besteht.(26)

Die Interaktion von VEGF mit dem VEGFR führt zur Dimerisierung, also zur Vereinigung der beiden Rezeptormoleküle/Dimere, wodurch die intrinsische Kinaseaktivität in der intrazellulären Domäne aktiviert wird. Dies löst eine Autophosphorylierung und somit eine Modifikation bestimmter Tyrosinreste des Rezeptors aus und aktiviert nachfolgende Signalwege.(28)

Die Aktivierung der Ras-Raf-MEK-ERK- und PI3K-Akt-Signalwege durch die Autophosphorylierung des Rezeptors stimuliert die Endothelzell-Proliferation ebenso wie Src und PLC γ und fördert somit die Bildung neuer Blutgefäße.(14)

Durch die Regulierung der Proliferation und Differenzierung neu entstehender Gewebestrukturen ist die Angiogenese dadurch ein Schlüsselement für Anwendungen in der Medizin geworden.(29)

VEGF-Ligand	VEGF-Rezeptor(en)	Funktion	Zelltyp/ Ort der Wirkung
VEGF-A	VEGFR-1, VEGFR-2	Angiogenese, Gefäßpermeabilität, Wundheilung, Tumorwachstum	Endothelzellen, hämatopoetische und endotheliale Vorläuferzellen
VEGF-B	VEGFR-1 und NRP-1	Inhibition der Apoptose von Endothelzellen, Expansion des kardiovaskulären Gefäßbaumes	Endothelzellen (Koronargefäße im Herz, in Kapillaren von Muskelzellen, ZNS und tubuläre Zellen in der Niere)
VEGF-C	VEGFR-2, VEGFR-3	Lymphangiogenese, Malignomausbreitung über das Lymphsystem, Angiogenese, Gefäßpermeabilität	lymphatische Endothelzellen, Endothelzellen der Blutgefäße
VEGF-D	VEGFR-3	Lymphangiogenese, Remodelling lymphatischer Gefäße, Malignomausbreitung	lymphatische Endothelzellen

Tabelle 1: Übersicht über VEGF-Liganden mit zugehörigen VEGF-Rezeptoren, Wirkort und jeweilige Funktion; NRP-1: Neuropilin-1 (19, 27, 30, 31)

1.3 Angiogenese in Tumoren

Die Versorgung und das Wachstum von Karzinomen erfordern eine hohe Menge an Nährstoffen und Sauerstoff, wodurch die Entstehung eines eigenständigen Blutversorgungssystems in der Mikroumgebung notwendig wird.(32)

Zahlreiche Studien belegen die Bedeutung der VEGFs bei der Steigerung der Mikrogefäßdichte in und um Karzinome und der Förderung der Metastasierung. Sowohl die

Bildung neuer Blutgefäße als auch die Entstehung lymphatischer Gefäße spielen eine entscheidende Rolle bei der Metastasierung von Karzinomen.(33)

In vielen Karzinomarten, darunter Brust-, Darm- und Lungenkarzinome, aber eben auch Plattenepithelkarzinome, zeigen VEGFs eine verstärkte Expression.(34-37) Die Bindung von vermehrt ausgeschütteten VEGF-Liganden an ihre Rezeptoren (VEGFR) und die damit aktivierte Signalkaskade über Tyrosinkinasen fördern die Zellproliferation, Migration und Apoptoseresistenz in diesen Karzinomen.(8, 38, 39)

Karzinome sezernieren häufig erhebliche Mengen an VEGF-A, was meist eine Folge der mit dem Karzinom verbundenen Sauerstoffunterversorgung ist. Infolgedessen weisen die gebildeten Blutgefäße oft eine unregelmäßige und verschlungene Struktur auf.(18, 19, 40) Zudem fördert VEGF-A die mikrovaskuläre Permeabilität und begünstigt die Ausbildung endothelialer Fenestrationsen.(41) Darüber hinaus fördert die autokrine VEGF-A-Signalisierung durch Endothelzellen die Entwicklung von Endothelzellnetzwerken, die für das Karzinomwachstum erforderlich sind.(42) VEGF-A kann zudem die Mobilisierung zirkulierender endothelialer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark initiieren und diese Zellen in bereits vorhandene Gefäße integrieren, was zur Förderung der Karzinomangiogenese beiträgt.(43, 44)

Während VEGFR-1 in der Karzinomtherapie eine eher untergeordnete Rolle spielt, haben Untersuchungen ergeben, dass VEGFR-2 in Melanomen, Ovarialkarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und anderen Karzinomen häufig verstärkt exprimiert wird.(45-48) VEGFR-3 zeigt eine verstärkte Expression in metastasierendem kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom, Magenkarzinom, Zervixkarzinom sowie weiteren Karzinomen.(49-54)

VEGF spielt auch eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma). So exprimieren etwa 90 % der HNSCC VEGF, wobei eine hohe VEGF-Expression mit einer ungünstigen klinischen Prognose und einer erhöhten Chemotherapieresistenz assoziiert ist.(55)

Aktuelle Studien haben das therapeutische Potenzial einer kombinierten Hemmung des VEGF-Signalwegs in Verbindung mit Immuntherapien bei HNSCC untersucht. Der VEGF/VEGFR2-Signalweg steht in positiver Korrelation zur Infiltration von Immunzellen und zur Expression immunrelevanter Gene bei HNSCC, was darauf hinweist, dass die Blockade von VEGF die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren steigern

könnte.(56) Dieser kombinierte Ansatz wird aktuell als vielversprechende Strategie zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei PatientInnen mit fortgeschrittenem HNSCC evaluiert.(55, 56)

Zusammenfassend ist VEGF ein zentraler Treiber der Angiogenese und Karzinomprogression bei HNSCC und seine gezielte Inhibition, insbesondere in Kombination mit Immuntherapien, bietet ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial für diese PatientInnengruppe.

1.4 Angiogenesehemmende Pharmaka

Therapeutische Ansätze, die auf den VEGF/VEGFR-Signalweg abzielen, wurden ursprünglich mit der Erwartung entwickelt, die Karzinomdurchblutung zu verringern. Dies sollte die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen einschränken und somit ihre Überlebensfähigkeit beeinträchtigen.(14)

1.4.1 Bevacizumab

Bevacizumab, der erste zugelassene angiogenesehemmende Wirkstoff, ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der gezielt gegen VEGF-A gerichtet ist. Seine spezifische Bindung an VEGF-A verhindert die Interaktion mit dem VEGFR. Es wurde von der Food and Drug Administration (FDA) als Erstlinientherapie für metastasierte kolorektale Karzinome sowie für weitere Malignome wie fortgeschrittene nicht-plattenepithelialen kleinzelligen Lungenkarzinome, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom und Glioblastoma multiforme zugelassen.(57, 58)

Eine retrospektive Studie untersuchte die Verträglichkeit von Bevacizumab bei PatientInnen mit Mammakarzinomen anhand der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse.(59) Die Ergebnisse zeigten, dass ein erheblicher Anteil der Nebenwirkungen als mild eingestuft wurde (57,5%). Zudem war die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Therapieabbruchs aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen höher als die Abbruchrate aus anderen Gründen.(59) Die häufigsten und klinisch relevanten Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen und Perforationen, Proteinurie, Leukopenie, Diarrhoe und Asthenie.(60)

1.4.2 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper mit hoher Bindungsaffinität zum VEGFR-2.(61) Er blockiert somit die Interaktion zwischen Liganden und VEGFR-2 und unterbindet dadurch die rezeptorvermittelte Signalaktivierung. Ramucirumab wurde erstmals von der FDA für die Behandlung von Magenkarzinomen oder gastroösophagealem Übergangskarzinom als Monotherapie zugelassen.(62) Später wurde es auch für die Kombination mit anderen Chemotherapeutika bei Magenkarzinomen zugelassen.(62)

Die fortlaufende Evaluierung der Wirksamkeit der Ramucirumab-Monotherapie ist von Bedeutung, da sie insbesondere bei älteren PatientInnengruppen potenziell mit einem reduzierten Nebenwirkungsprofil einhergehen könnte. Allerdings bedarf es weiterer Untersuchungen, um dies in dieser äußerst heterogenen Population genauer zu evaluieren.(62) Die Nebenwirkungen von Ramucirumab laut aktuellen Studien umfassen vor allem Hypertonie, Proteinurie, Blutungen (insbesondere Epistaxis und gastrointestinale Blutungen), gastrointestinale Perforationen, venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse, Wundheilungsstörungen, Infusionsreaktionen, Fatigue, periphere Ödeme, verminderter Appetit, Neutropenie, Leukozytopenie, Myalgie, und Gewichtsverlust. Schwere Nebenwirkungen sind insbesondere Hypertonie, Proteinurie, gastrointestinale Perforation, Neutropenie und Leukozytopenie.(63)

1.4.3 Aflibercept

Während es sich bei Bevacizumab um ein vollständiges IgG1-Antikörpermolekül gegen VEGF-A handelt, ist Aflibercept ein Fusionsprotein, das aus den extrazellulären Bindungsdomänen der VEGFR-1 und 2 besteht. Diese wurden in der zweiten Ig-Domäne von VEGFR-1 und der dritten Ig-Domäne von VEGFR-2 mit der konstanten Region des humanen IgG1 fusioniert. Aflibercept weist eine deutlich höhere Affinität zur Bindung von VEGF-A und VEGF-B auf als Bevacizumab. Durch diese Bindung wirkt es als „Ligandenfalle“ und verhindert so die Aktivierung der VEGFR-1 und VEGFR-2.(64) Von der FDA ist Aflibercept nur in der Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms

zugelassen.(62) Die häufigsten Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, Epistaxis, Blutungen, venöse thromboembolische Ereignisse sowie schwere Hypertonie.(65)

1.4.4 Sorafenib

Sorafenib erhielt im Jahr 2005 die Zulassung zur Behandlung des metastasierten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Es war zudem der erste zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor für Nierenzellkarzinom, hepatozelluläres Karzinom und Schilddrüsenkarzinom.(66)

Sorafenib unterdrückt das Karzinomwachstum sowie die Angiogenese, indem es sowohl den RAF/MEK/ERK-Signalweg als auch verschiedene Rezeptortyrosinkinasen blockiert. Insbesondere hemmt es die RAF-Kinasen (CRAF, BRAF und mutierte BRAF) sowie eben die VEGF-Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3).(67)

Obwohl Sorafenib eine effektive Behandlungsoption für das hepatozelluläre Karzinom darstellt, ist seine Anwendung mit verschiedenen Nebenwirkungen verbunden. Dazu gehören konstitutionelle, gastrointestinale und dermatologische Beschwerden, wie beispielsweise Gewichtsverlust und Hand-Fuß-Hautreaktionen.(68) Zudem kann die Therapie mit Sorafenib zu einem Anstieg des Blutdrucks führen, der mit einer herkömmlichen antihypertensiven Behandlung kontrolliert werden muss.(68)

1.4.5 Sunitinib

Sunitinib ist ein oral verfügbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 hemmt, aber auch noch andere Rezeptoren wie die des von Blutplättchen abgeleiteten Wachstumsfaktors (PDGFR- α und PDGFR- β).(69) Erstmals erhielt Sunitinib die Zulassung der FDA im Jahr 2006 für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.(69) Sunitinib kann schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz, myokardiale Fibrose und Hypertonie verursachen.(70) Studien zeigen eine dreifach erhöhte Herzinsuffizienzrate.(70)

1.4.6 Axitinib

Axitinib ist ein potenter und selektiver Inhibitor von VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3.(71) Axitinib hat bei PatientInnen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eine antikarzinogene Wirkung gezeigt, sodass es für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Bevacizumab zugelassen wurde.(72) Axitinib bindet an intrazelluläre Tyrosinkinase-Domänen von VEGFRs 1-3 und blockiert nachgeschaltete Signalwege.(73)

Axitinib wird in der Regel gut vertragen und zeigt ein erwartungsgemäßes Sicherheitsprofil für diese Wirkstoffklasse. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen erhöhter Blutdruck, Erschöpfung und Durchfall.(74)

1.4.7 Pazopanib

Pazopanib ist ein TKI des VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3 und ist zugelassen für fortgeschrittene oder metastasierte Nierenzellkarzinome sowie für fortgeschrittene Weichteilsarkome.(75,76) Die Aktivität von Pazopanib wurde bestätigt, indem es die Liganden-induzierte Autophosphorylierung von VEGFR inhibiert.(77) Selten wurden dosislimitierende Nebenwirkungen beobachtet, darunter gastrointestinale Blutungen, unkontrollierte extrapyramidale Bewegungen, erhöhter Blutdruck und Erschöpfung.(78)

1.4.8 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multityrosinkinase-Inhibitor, der insbesondere bei PatientInnen mit hepatozellulärem Karzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib eingesetzt wird und dafür in den USA sowie der EU zugelassen ist.(79) Es wirkt gezielt gegen mehrere Rezeptortyrosinkinasen, darunter VEGFR-1-3, aber auch noch andere, die eine zentrale Rolle bei Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung spielen. Präklinische Studien belegen seine antiangiogene und antiproliferative Wirkung, insbesondere bei hepatozellulären Karzinomen.(79)

Cabozantinib hemmt zudem die Migration und Invasion von Tumorzellen und reduziert die Metastasenbildung, insbesondere in Lunge und Leber - ein Vorteil gegenüber Sorafenib. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Bluthochdruck, Fatigue und gastrointestinale Beschwerden. Bei moderater Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung erforderlich, während bei schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz die Anwendung nicht empfohlen wird.(79)

1.4.9 Apatinib

Apatinib ist ein selektiver TKI, der vor allem VEGFR-2 hemmt und dadurch die Angiogenese unterdrückt sowie die Proliferation von Karzinomzellen reduziert.(80) Es wurde 2014 in China zur Behandlung von fortgeschrittenem Magenkarzinom und Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs zugelassen, nachdem in einer Phase-III-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt wurde.(81) Apatinib zeigt darüber hinaus vielversprechende Wirksamkeit bei weiteren Karzinomen wie hepatozellulärem Karzinom, Mammakarzinom und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.(80)

Neben seiner antiangiogenen Wirkung kann Apatinib auch gegen andere Tyrosinkinase wirken, Apoptose auslösen sowie Resistenzen gegen Chemotherapeutika durch Hemmung von gewissen Transportern (P-glycoprotein (ABCB1) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2)) überwinden.(82) Apatinib moduliert das Mikromilieu in Karzinomen, indem es immunhemmende Mechanismen der Angiogenese reduziert, vor allem durch die selektive Hemmung von VEGFR2. Dies führt zu einer vermehrten Vaskularisation, einer Reduktion von Hypoxie und einer verbesserten Perfusion, wodurch die Infiltration und Funktion von Immunzellen wie CD8⁺ T-Zellen und NK-Zellen im Karzinom gefördert wird.(83) Aufgrund seiner vielfältigen Wirkmechanismen und seines klinischen Potenzials wird Apatinib aktuell in über 400 klinischen Studien weiter untersucht.(80)

Die häufigsten Nebenwirkungen von Apatinib umfassen vor allem Hypertonie, Proteinurie und das Hand-Fuß-Syndrom.(84)

1.4.10 Vandetanib

Vandetanib ist ein Multityrosinkinase-Inhibitor, der neben VEGFR-2 und VEGFR-3 auch noch andere Tyrosinkinasen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor sowie Rearranged-during-Transfection) hemmt.(85) Aktuell wird es in der Therapie des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms sowie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingesetzt.(85) Nebenwirkungen umfassen vor allem Diarrhoe, Hautausschlag, Fatigue, Hypertonie, QTc-Verlängerung und potenzielle kardiotoxische Effekte.(85)

1.4.11 Regorafenib

Regorafenib ist ein oral verfügbarer Multikinase-Inhibitor, der gezielt verschiedene Signalwege hemmt. Ein zentraler Wirkmechanismus ist die Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2), wodurch die Angiogenese in Karzinomen effektiv unterdrückt wird.(86)

Regorafenib wurde zunächst von der FDA zur Behandlung von therapieresistentem metastasiertem kolorektalem Karzinom sowie fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromakarzinomen zugelassen.(87) Später folgte die Zulassung als Zweitlinientherapie für PatientInnen mit hepatozellulärem Karzinom.(87)

Trotz der klinischen Wirksamkeit steht die Anwendung von Regorafenib unter strenger Beobachtung, da es mit teils schweren Nebenwirkungen assoziiert ist. Besonders hervorzuheben ist die Hepatotoxizität.(88)

In mehreren Studien zeigten bis zu 93 % der PatientInnen erhöhte Leberwerte (ALT/AST), bei einem kleinen Teil traten sogar schwere oder tödliche Leberfunktionsstörungen auf.(88, 89) Der genaue Mechanismus dieser Lebertoxizität ist bislang nicht vollständig geklärt, stellt jedoch ein relevantes klinisches Problem dar.(87)

1.4.12 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Multikinase-Inhibitor, der in vielen Ländern für die Behandlung vom inoperablem hepatozellulärem Karzinom zugelassen ist.(90) Es hemmt die Rezeptoren VEGFR 1-3 und auch noch andere in hepatozellulären Karzinomen relevante Tyrosinkinasen (Platelet-Derived-Growth-Factor-Receptor, Fibroblast-Growth-Factor-Receptor, Epidermal-Growth-Factor-Receptor, Rearranged-during-Transfection etc.).(91) Die häufigsten Nebenwirkungen von Lenvatinib betreffen vor allem Hypertonie, Proteinurie, Fatigue, Durchfall, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssästhesie), Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgie/Myalgie, Dysphonie, Kopfschmerzen, Hautausschlag, periphere Ödeme und Blutungen.(92)

1.4.13 Cediranib

Cediranib blockiert gezielt alle drei VEGFRs (VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3).(93) In klinischen Studien konnte eine therapeutische Wirksamkeit bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom nachgewiesen werden.(93) Ein Anstieg des Blutdrucks und des Auftretens von Durchfall wurde mit einer Erhöhung der Cediranib-Dosis und der systemischen Exposition in Verbindung gebracht.(93)

Wirkstoff	Wirkmechanismus (gehemmte Rezeptoren)	European Medicines Agency-Zulassungsstatus
Bevacizumab	VEGF-A	Zugelassen: CRC, NSCLC, RCC, Ovarial-, Zervix-, Mammakarzinom, Glioblastom, Endometriumkarzinom, Mesotheliom, Angiosarkom
Ramucirumab	VEGFR-2	Zugelassen: Magen-, Ösophaguskarzinom, NSCLC, CRC, HCC
Aflibercept	VEGF-A, VEGF-B, PIGF	Zugelassen: CRC, ophthalmologisch bei altersbedingter Makuladegeneration und Retinopathien
Sorafenib	VEGFR-1/2/3, PDGFR, RAF	Zugelassen: RCC, HCC, Schilddrüsenkarzinom
Sunitinib	VEGFR-1/2/3, PDGFR, KIT	Zugelassen: RCC, GIST, pNET
Axitinib	VEGFR-1/2/3	Zugelassen: RCC (nach Vorbehandlung)
Pazopanib	VEGFR-1/2/3, PDGFR, KIT	Zugelassen: RCC, Weichteilsarkome
Cabozantinib	VEGFR-2, MET, RET, KIT	Zugelassen: RCC, HCC, Schilddrüsenkarzinom, NET
Apatinib	VEGFR-2	Nicht zugelassen (experimentell, Zulassung in China für Magenkarzinom)
Vandetanib	VEGFR-2/3, RET, EGFR	Zugelassen: Medulläres Schilddrüsenkarzinom
Regorafenib	VEGFR-1/2/3, PDGFR, RAF, KIT	Zugelassen: CRC, GIST, HCC
Lenvatinib	VEGFR-1/2/3, FGFR, PDGFR, RET, KIT	Zugelassen: DTC, RCC, HCC, Endometriumkarzinom
Cediranib	VEGFR-1/2/3	Nicht zugelassen (experimentell, klinische Studien)

Tabelle 2: Übersicht aller Wirkstoffe, ihre Angriffspunkte und Zulassungsstatus. CRC: Kolorektales Karzinom, DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor, GIST: Gastrointestinaler Stromatumor, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, KIT: stem cell factor receptor“-kinase, MET: mesenchymal-epithelial transition factor, NET: Neuroendokriner Tumor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PDGFR: Platelet-Derived Growth Factor Receptor, pNET: Pankreatisches neuroendokrines Tumor, RAF: Serin/Threonin-Proteinkinase, RCC: Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma), RET: rearranged during transfection-kinase(94-97)

1.5 Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC)

Maligne Kopf-Hals-Karzinome bilden eine heterogene Gruppe maligner Neubildungen, die sich im Bereich zwischen Schädelbasis und Schlüsselbein befinden und sich hinsichtlich ihrer Entstehungsursachen und therapeutischen Ansätze zum Teil deutlich unterscheiden.(98) Hierbei bezeichnet das HNSCC eine Gruppe von Karzinomen, die von Plattenepithelzellen ausgehen, die das Gewebe der Kopf- und Halsregion auskleiden, einschließlich der Mundhöhle, des Hypopharynx, des Nasopharynx, des Oropharynx, der Lippen, der Nasenhöhle und der Nasennebenhöhlen.(98) Während früher HNSCC weitgehend als einheitliche Erkrankung betrachtet wurden, erfolgt heute - analog zu anderen Karzinomarten - zunehmend eine Differenzierung, bedingt durch Unterschiede in Karzinombiologie und Prognose. Ein Beispiel hierfür sind Humane Papillomavirus (HPV)-positive Oropharynxkarzinome, die tendenziell bei jüngeren PatientInnen auftreten, seltener mit Tabak- und Alkoholkonsum assoziiert sind und eine günstigere Prognose im Vergleich zu HPV-negativen Karzinomen aufweisen.(99, 100)

Bei PatientInnen mit HNSCC wird, insbesondere in frühen Stadien und bei ausgewählten lokal fortgeschrittenen Karzinomen, eine kurative Therapie angestrebt. Zu den verfügbaren Behandlungsoptionen zählen chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie, Chemotherapie sowie Immuntherapie, in der Regel kombiniert im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen ist hierbei essentiell für eine bestmögliche PatientInnenversorgung. Zu den bedeutenden Entwicklungen der letzten Jahre zählen die vermehrte Anwendung transoraler Resektionsverfahren wie die transorale Laser-Mikrochirurgie und die roboterassistierte Chirurgie, die intraoperative Defektdeckung mit patientInnenspezifisch angefertigten Implantaten, der Einsatz moderner, gewebeschonender Bestrahlungstechnologien sowie eben auch die Integration der Immuntherapie in die Behandlungsstrategien.(101)

1.5.1 Epidemiologie

Nach GLOBOCAN-Schätzungen (2020) ist das HNSCC weltweit die siebthäufigste Krebserkrankung, die schätzungsweise 878.000 neue Fälle (etwa 4,6 % aller Krebsdiagnosen weltweit) und 450.000 Todesfälle pro Jahr (etwa 4,5 % der weltweiten Krebstodesfälle) verursacht.(102) Die Inzidenz umfasst etwa 378.000 Fälle von Lippen- und Mundhöhlenkarzinomen, 185.000 Fälle von Kehlkopfkarcinomen, 133.000 Fälle von Nasopharynxkarzinomen, 98.000 Fälle von Oropharynxkrebskarzinomen und 84.000 Fälle von Hypopharynxkarzinomen.(102) Die Inzidenz- und Mortalitätsraten von HNSCC sind je nach geografischer Region und demografischen Merkmalen sehr unterschiedlich. Weltweit ist das HNSCC bei Männern häufiger als bei Frauen, wobei das Verhältnis zwischen Männern und Frauen etwa 2:1 beträgt.(102)

1.5.2 Risikofaktoren

Das Risiko, ein HNSCC zu entwickeln, wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Zu den bedeutendsten Risikofaktoren zählen der Konsum von Tabak und Alkohol, wobei insbesondere die Kombination beider Substanzen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich bringt, da sie sich in ihrer krebserregenden Wirkung gegenseitig verstärken.(103-106) Darüber hinaus ist eine Infektion mit HPV, insbesondere im Bereich des Oropharynx, als relevanter ätiologischer Faktor bekannt.(107) Weitere begünstigende Einflüsse sind eine unzureichende Mundhygiene, chronische Infektionen, anhaltende mechanische Reizungen der Schleimhäute sowie der Konsum von Betelnüssen, der insbesondere mit dem Auftreten von Mundhöhlenkarzinomen assoziiert ist.(108-111) Auch eine positive Familienanamnese für HNSCC, eine langanhaltende Immunsuppression sowie bestimmte seltene genetische Syndrome - wie Fanconi-Anämie, das Li-Fraumeni-Syndrom, Bloom's-Syndrom, Ataxia teleangiectatica, kongenitale Dyskeratose und Lichen ruber planus - können das Erkrankungsrisiko erhöhen.(112, 113)

Am meisten von allen Risikofaktoren sollte insbesondere noch einmal Alkohol- und Tabakkonsum als erhöhter Risikofaktor für HNSCC hervorgehoben werden.(106)

1.5.3 Pathogenese

Invasive HNSCC entstehen überwiegend über zwei Hauptmechanismen: Einerseits stehen sie in direktem Zusammenhang mit dem Konsum von Tabak und Alkohol, andererseits resultieren sie aus einer Infektion mit HPV, wobei insbesondere der Subtyp HPV-16 von Bedeutung ist.(114) Dies wird vor allem dadurch deutlich, dass in einer nordamerikanischen Studie HPV-16 für 85-90% der HPV-bedingten oropharyngealen HNSCC-Fälle in Nordamerika verantwortlich ist.(115) Die Karzinomentwicklung verläuft als mehrstufiger, komplexer Prozess, der durch die Anhäufung genetischer Veränderungen gekennzeichnet ist. Zentrale Mechanismen hierbei sind die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie die Aktivierung von Proto-Onkogenen, was zur genetischen Instabilität beiträgt.(114) Während die Karzinogenese bei substanzassoziierten Karzinomen ein komplexes, individuell variables Geschehen darstellt, erfolgt die Entstehung HPV-assoziiierter Karzinome über einen vergleichsweise gut definierten molekularen Mechanismus: Die viralen Onkoproteine E6 und E7 spielen hierbei eine Schlüsselrolle, indem sie die Tumorsuppressoren p53 und das Retinoblastom-Protein funktionell ausschalten.(114)

1.5.4 Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung gehört neben einer ausführlichen Anamnese die standardisierte Kombination aus Inspektion, Palpation sowie der Spiegeluntersuchung oder flexiblen Laryngoskopie.(116)

Zusätzlich sollten der Allgemeinzustand, der Ernährungszustand, psychosoziale Faktoren, der Zahnstatus sowie die Sprech- und Schluckfunktion systematisch erfasst werden. Bei PatientInnen über 70 Jahren ist zudem ein geriatrisches Assessment empfohlen, um altersbedingte Besonderheiten im Therapieverlauf frühzeitig zu erkennen. Eine Panendoskopie – also die endoskopische Untersuchung von Rachen, Kehlkopf, Trachea, oberen Bronchien und Ösophagus unter Narkose – stellt einen zentralen Bestandteil des Stagings bei Karzinomen im Pharynx- und Larynxbereich dar. Sie dient sowohl der histologischen Sicherung als auch der prätherapeutischen Beurteilung der Ausdehnung und dem Ausschluss synchroner Zweitmalignome.(116)

Zur Beurteilung möglicher Metastasierungen sowie der operativen Entfernbarkeit des Karzinoms sollte eine Bildgebung mittels CT oder MRT des Halses durchgeführt werden. In fortgeschrittenen Stadien wird eine weiterführende Diagnostik mittels CT-Thorax und CT-Abdomen empfohlen, um Fernmetastasen oder zusätzliche Primärtumoren aufzudecken.(116)

Die CT bietet Vorteile bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen, während die MRT für die Darstellung perineuraler Ausbreitung, Knorpel- oder Schädelbasisinfiltrationen besser geeignet ist. Beide Methoden ergänzen sich somit in ihrer diagnostischen Aussagekraft. Besteht der Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung bei unbekanntem Primärtumor, sollte eine Feinnadelaspirationsbiopsie der betroffenen Lymphknoten durchgeführt werden.(116)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) weist eine höhere Sensitivität als die konventionelle CT bei der Erkennung okkulten Lymphknotenmetastasen auf. Allerdings gilt sowohl allgemein für die Schnittbildgebung als auch speziell für die PET-CT, dass aufgrund möglicher falsch-negativer Ergebnisse bei Metastasen mit einer Größe unter 5 mm keine verlässliche Aussage zur definitiven Therapieentscheidung der Lymphabflusswege getroffen werden kann.(117)

Die PET-CT ermöglicht den Nachweis von Fernmetastasen, die mit anderen bildgebenden Verfahren unter Umständen nicht erkannt werden, und kann somit das therapeutische Vorgehen bei einem primär als resektabel eingeschätzten Tumor entscheidend beeinflussen - insbesondere im Hinblick auf die operative Planung zur Entfernung zervikaler Lymphknoten. In Deutschland findet die Durchführung einer PET-CT in dem speziellen Fall, dass nach abgeschlossener primärer Radiochemotherapie über die Notwendigkeit einer Halslymphknotendissektion entschieden werden soll, auf Grundlage eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt.(118) Darüber hinaus spielt die PET-CT eine wichtige Rolle bei der Identifikation eines bislang unbekanntem Primärtumors im Falle einer zervikalen Lymphknotenmetastasierung sowie in der onkologischen Nachsorge, insbesondere zur Abgrenzung therapiebedingter Gewebeveränderungen von einem möglichen Rezidiv.(117)

1.5.5 Klassifikation und Stadieneinteilung nach TNM

Die Diagnose wird meist durch eine Gewebeentnahme des Primärtumors oder – falls möglich – einer betroffenen Lymphknotenmetastase gestellt.

Dabei sollte auch die pathologische Aufarbeitung von Resektionspräparaten in Form eines pathologischen Stagings nach aktueller TNM- Klassifikation (T= Tumor, N= Node, M= Metastasis) stattfinden.

Infiltrationstiefe / Größe / Ausdehnung (T)	
T Kategorie	T Kriterien
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm mit Eindringtiefe ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm mit Eindringtiefe > 5 mm und ≤ 10 mm; oder Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm mit Eindringtiefe ≤ 10 mm
T3	Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm mit Eindringtiefe > 10 mm; oder Tumor > 4 cm mit Eindringtiefe ≤ 10 mm
T4	Mäßig fortgeschrittene oder sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung
T4a	Mäßig fortgeschrittene lokale Erkrankung Tumor > 4 cm mit Eindringtiefe > 10 mm; oder 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 Tumor dringt in den Kaubereich, die Pterygoidregion oder die Schädelbasis ein und/oder umschließt die Arteria carotis interna

Tabelle 3: T-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms

Lymphknotenmetastasen (N)	
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(-) (Extranodale Extension)
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(+)

Tabelle 4: N-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms

Fernmetastasen (M)	
M Kategorie	M Kriterien
M0	Keine Metastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

Tabelle 5: M-Kriterium der TNM-Kategorien basierend auf den Kriterien am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms

1.5.6 Stadieneinteilung gemäß der Union for International Cancer Control (UICC) bei p16-positiven und -negativen HNSCC

Das p16-Protein ist ein Tumorsuppressorprotein, das als Surrogatmarker für eine HPV-assoziierte Genese beim HNSCC, insbesondere im Oropharynx, dient. Die Überexpression von p16 zeigt eine HPV-induzierte Tumorbilologie an, die mit einer deutlich besseren Prognose und Therapieansprechrates verbunden ist.(119)

Für die Stadieneinteilung nach TNM der UICC wird die p16-Immunhistochemie als Standardtest verwendet, da sie einfach und zuverlässig ist. p16-positive Karzinome werden als HPV-assoziiert klassifiziert und erhalten eine eigene, günstigere Stadieneinteilung, da sie ein anderes klinisches Verhalten zeigen als p16-negative Karzinome.

p16-negativ	Tumorgröße T	Lymphknotenbefall N	Metastasen M
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	M0
Stadium IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: Stadien gemäß UICC für p16-negative Oropharynxkarzinome

Die klinische Stadieneinteilung bei p16-positiven HNSCC basiert auf Bildgebung und klinischer Untersuchung (Größe/Lokalisation). Die pathologische Stadieneinteilung basiert dagegen auf der tatsächlichen Anzahl der durch Metastasen befallenen Lymphknoten im Operationspräparat. Dies führt zu unterschiedlichen Stadien und kann die Therapieplanung und Prognoseeinschätzung beeinflussen.

p16 positiv (klinisch)	Tumorgröße T	Lymphknotenbefall N	Metastasen M
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
p16 positiv (pathologisch)			
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

Tabelle 7: Stadien gemäß UICC für p16-positive Oropharynxkarzinome

1.5.7 Therapie

1.5.7.1 Therapie in kurativer Intention

Zu den kurativen Behandlungsoptionen zählen

- eine ausschließlich operative Therapie,
- eine alleinige Strahlentherapie,
- eine kombinierte Radiochemotherapie sowie
- multimodale Konzepte aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie.

Die Auswahl des therapeutischen Vorgehens beim HNSCC richtet sich im Wesentlichen nach der anatomischen Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors, dem allgemeinen Gesundheitszustand der PatientInnen und der zu erwartenden therapieassoziierten Morbidität mit ihren funktionellen und ästhetischen Folgen sowie den prognostizierten Erfolgsaussichten der Behandlung.(120, 121)

Das zentrale Therapieziel besteht in einer nachhaltigen oder möglichst langfristigen Kontrolle des Karzinoms im Bereich des Entstehungsortes und seiner regionalen Ausbreitung bei gleichzeitiger Minimierung von funktionellen oder kosmetischen Einschränkungen.(120)

Im Verlauf der Behandlung ist besonderes Augenmerk auf die Erhaltung bzw. Wiederherstellung essenzieller orofazialer Funktionen wie Artikulation, Phonation sowie Kau- und Schluckfähigkeit zu legen.(120)

Die Behandlung sollte interdisziplinär geplant und durchgeführt werden. Dies erfolgt idealerweise im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards innerhalb eines spezialisierten Zentrums.(120, 121)

1.5.7.1.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Behandlung stellt eine zentrale Säule in der kurativen Therapie von HNSCC dar. Bei Karzinomen der Mundhöhle im Stadium T3 oder T4 wird ein primär operatives Vorgehen empfohlen. Gleiches gilt für fortgeschrittene Hypopharynxkarzinome mit Knorpelinfiltration. Bei T3/T4a-Karzinomen des Larynx und Hypopharynx sollte ein möglicher Larynxerhalt interdisziplinär diskutiert werden.(122)

Es konnte gezeigt werden, dass kleine und oberflächliche Karzinome (T1, T2) durch Operation oder Bestrahlung heilbar sind.(123) Bei Karzinomen mit Knocheninfiltration besteht kein Vorteil der Operation, jedoch erhöht die Strahlentherapie das Risiko einer Osteoradionekrose.(124) Fortgeschrittene Karzinome (T3, T4) weisen unter alleiniger Strahlentherapie eine erhöhte Rezidivrate auf, weshalb eine kombinierte chirurgisch-strahlentherapeutische Behandlung empfohlen wird.(120)

Entscheidend für die Wahl zur Operation sind funktionelle Beeinträchtigungen, Resektabilität, Allgemeinzustand und PatientInnenwunsch.(120) Eine unvollständige (R1)

Resektion verschlechtert die Prognose signifikant.(125) Eine gezielte Nachresektion oder postoperative Strahlentherapie ≥ 60 Gray verbessert die lokale Tumorkontrolle.(120)

Wenn zur R0-Resektion eine Kieferresektion notwendig ist, kann die Kieferkontinuität durch Spangen- oder Kastenresektion erhalten bleiben, sofern kein Tumorbefall nachweisbar ist.(126)

Die Behandlung der Halslymphknoten ist ebenfalls ein integraler Bestandteil. Auch bei klinisch unauffälligem Hals (N0) beträgt das Risiko okkultter Metastasen bis zu 40 %.(127) Daher ist eine elektive Neck Dissection (Level I–III) indiziert. Bei bestätigtem Lymphknotenbefall ist die modifizierte radikale Neck Dissection indiziert, bei der man den Nervus accessorius, die Vena jugularis und den Musculus sternocleidomastoideus verglichen zur radikalen neck dissection erhält. Gegebenenfalls kombiniert man dies mit einer adjuvanten Radio(chemo)therapie.(120)

Rekonstruktive Eingriffe nach Tumorresektion zielen auf Erhalt oder Wiederherstellung von Kau-, Sprech- und Schluckfunktion sowie Ästhetik ab.(120)

1.5.7.1.2 Strahlentherapie

Die kurativ intendierte und konservative Strahlentherapie des HNSCC umfasst entweder eine Bestrahlung allein oder eine kombinierte Anwendung von Strahlen- und medikamentöser Chemotherapie. Eine Chemotherapie ohne begleitende Strahlentherapie kommt dabei ausschließlich im Rahmen einer palliativ orientierten Behandlung zum Einsatz.(120)

Die Strahlentherapie findet beim Mundhöhlenkarzinom sowohl im kurativen Setting als primäre radikale Maßnahme als auch perioperativ Anwendung - entweder neoadjuvant zur Tumorreduktion vor einem chirurgischen Eingriff oder adjuvant zur Optimierung der lokalen Karzinomkontrolle postoperativ. Darüber hinaus kann sie im palliativen Kontext zur symptomatischen Entlastung bei karzinomassoziierten Beschwerden eingesetzt werden.(120, 121) Im Rahmen der konventionellen Fraktionierung erfolgt die Applikation der Gesamtdosis von etwa 70 Gray in täglichen Fraktionen von 1,8 bis 2 Gray, verabreicht an fünf aufeinanderfolgenden Wochentagen, jedoch kann von dieser Dosis auch im Rahmen einer Hyper- oder Hypofraktionierung abgewichen werden.(128)

1.5.7.1.3 Chemotherapie

Für die alleinige Chemotherapie konnte beim HNSCC bislang kein kurativer Therapieeffekt nachgewiesen werden, weshalb sie nur im nicht-kurativen, palliativen Setting zum Einsatz kommt, wenn die Erkrankung nicht mehr durch chirurgische oder Strahlentherapie beherrscht werden kann.(120, 121)

Die systemische Chemotherapie kann bei HNSCC in verschiedenen therapeutischen Kontexten eingesetzt werden: neoadjuvant, adjuvant oder konkomitant zu anderen Behandlungsmodalitäten, insbesondere zur Strahlentherapie. Im neoadjuvanten Setting erfolgt die Chemotherapie vor der definitiven lokalen Therapie (Operation oder Radiotherapie) mit dem Ziel, die Tumorgröße zu reduzieren und die Resektabilität zu verbessern. Adjuvant wird die Chemotherapie nach der primären Therapie eingesetzt, um residuale Karzinomzellen zu eliminieren und das Rezidivrisiko zu senken. Die konkomitante Radiochemotherapie, bei der Chemotherapie und Strahlentherapie simultan geschehen, stellt eine etablierte Behandlungsstrategie dar, insbesondere im postoperativen Kontext, um die lokale Tumorkontrolle zu optimieren.

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Primärtumorresektion (R0-Resektion) wird gemäß den Ergebnissen einer Metaanalyse, die etwa 2500 PatientInnen umfasste, nicht empfohlen. Die Analyse zeigte, dass die 5-Jahres-Überlebensrate in der PatientInnengruppe mit alleiniger adjuvanter Chemotherapie (48,4 %) keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe ohne adjuvante systemische Therapie (49,4 %) aufwies.(129)

Es konnte gezeigt werden, dass eine Induktionstherapie bei HNSCC die Rate an Fernmetastasen etwas reduzieren kann, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben hat.(130,131) Bei fortgeschrittenen Karzinomen, die eine radikale Laryngektomie oder Pharyngektomie erforderlich machen würden, kann eine Induktionstherapie, gefolgt von einer alleinigen Strahlentherapie, zum Erhalt des Larynx eingesetzt werden. Diese Strategie führt zu einer höheren Larynxerhaltungsrate, wenn die Induktionstherapie durch eine anschließende Radiochemotherapie ergänzt wird, geht jedoch mit einer erhöhten Toxizität einher, bei vergleichbaren Überlebensraten.(132)

Eine frühzeitige Beurteilung des Ansprechens auf die Induktionstherapie mittels Bildgebung und Panendoskopie nach dem ersten Zyklus ermöglicht die Abschätzung des potenziellen Larynxerhalts. Hierbei gilt eine Tumorgößenreduktion von mindestens 30 % als entscheidender Marker, um die Fortführung der Induktionstherapie für insgesamt drei Zyklen zu rechtfertigen.(133)

Bei PatientInnen mit Knorpelinfiltration des Larynx sollte jedoch primär eine chirurgische Resektion in Erwägung gezogen werden. Für andere Lokalisationen von HNSCC, die nicht den Larynx betreffen, hat die Induktionstherapie derzeit keinen etablierten Stellenwert in der Primärtherapie.(134)

Im Rahmen einer Chemotherapie bei HNSCC kommen aktuell verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz. Cisplatin und Carboplatin sind der Standard in der simultanen Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem HNSCC. Sie bilden DNA-Quervernetzungen (cross-links), die DNA-Strangbrüche induzieren und die DNA-Reparatur hemmen, was zur Apoptose der Tumorzellen führt.(135)

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon, das die Thymidylatsynthase hemmt und so die DNA-Synthese blockiert. Zusätzlich stört es die RNA-Prozessierung und -funktion.(135)

Im Rahmen von Kombinationstherapien kommt auch Docetaxel und Cetuximab zum Einsatz. Docetaxel ist ein Taxan, das die Mikrotubuli stabilisiert und die Zellteilung in der Mitose hemmt. Cetuximab dagegen blockiert die EGFR-Signaltransduktion und hemmt so Proliferation und Überleben der Tumorzellen.(135, 136)

In der palliativen Therapie rezidivierender oder metastasierter HNSCC kann noch Methotrexat (Folsäureantagonist) eingesetzt werden.(135)

Camrelizumab und Pembrolizumab sind beides monoklonale Antikörper, die gezielt den Immuncheckpoint-Rezeptor PD-1 auf T-Zellen blockieren. Durch die Bindung an PD-1 verhindern sie die Interaktion mit den Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Tumorzellen und antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden. Dies hebt die physiologische Hemmung der T-Zell-Aktivierung auf, reaktiviert erschöpfte T-Zellen und verstärkt die zelluläre Immunantwort gegen Tumorzellen.(137, 138) Beide Substanzen führen zu einer Aufhebung der Immunevasion von Tumorzellen und ermöglichen eine effektive Immunantwort gegen maligne Zellen.

Zusammengefasst hemmen die eingesetzten Chemotherapeutika die DNA-Synthese, die Zellteilung oder die Wachstumsfaktor-vermittelte Signaltransduktion und führen so zu Apoptose und Tumorregression.(135, 136)

Die simultan zur Strahlentherapie verlaufende Chemotherapie (Radiochemotherapie) stellt ab Stadium III den therapeutischen Standard dar und ersetzt die alleinige Strahlentherapie aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit hinsichtlich lokoregionärer Tumorkontrolle und OS (overall survival = Gesamtüberleben). Dieser multimodale Therapieansatz wurde insbesondere bei PatientInnen mit Karzinomen des Oro- und Hypopharynx und des Larynx in den nicht metastasierten Stadien III und IV intensiv untersucht und als wirksam erwiesen.(139)

Die simultane Radiochemotherapie hat sich als die effektivste Therapieoption erwiesen, da sie einem absoluten Überlebensvorteil von 6,5% nach fünf Jahren gegenüber alleiniger Strahlentherapie entspricht.(139) In den meisten dieser Studien wurde Cisplatin, mit oder ohne 5-FU, kombiniert mit Pembrolizumab als Chemotherapiekomponente eingesetzt.

Hinsichtlich der Wahl des Chemotherapeutikums konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen einer Monotherapie mit Cisplatin und Kombinationstherapien mit Cisplatin oder Carboplatin plus 5-FU ohne Pembrolizumab festgestellt werden.(139) Therapien ohne Platin-Derivate oder 5-FU werden jedoch nicht empfohlen.(139)

Bei 5-FU liegen relevante Überlebensdaten primär aus Kombinationsregimen vor. In einem Kombinationsregime (Platin + 5-FU + Cetuximab) betrug das mediane OS 10,1 Monate gegenüber 7,4 Monaten unter Platin/5-FU allein; das PFS (progression-free survival = progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression) lag bei 5,6 vs. 3,3 Monaten.(141)

Cisplatin gilt als Standardsubstanz in der simultanen Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen HNSCC. In der Metaanalyse von Pignon et al. konnte durch die Hinzunahme einer platinbasierten Chemotherapie zur Strahlentherapie das 5-Jahres-Gesamtüberleben um 6,5% (Strahlentherapie alleine: 27,2% 5-Jahres-Gesamtüberleben, Strahlentherapie + platinbasierte Chemotherapie: 33,7%) verbessert werden.(139) In der palliativen Erstlinie werden Cisplatin-basierte Kombinationen eingesetzt. In der randomisierten Studie von Vermorken, J. B. et al. führte die Zugabe von Cetuximab zu Cisplatin und 5-FU zu einem medianen OS von 10,1 Monaten gegenüber 7,4 Monaten in der Vergleichsgruppe; das PFS betrug 5,6 gegenüber 3,3 Monaten.(141)

Carboplatin wird vor allem bei Kontraindikationen gegenüber Cisplatin eingesetzt, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion. Für ältere und fitte PatientInnen ≥ 70 Jahren konnte in der ELAN-Studie gezeigt werden, dass die Kombination von Carboplatin, 5-FU und Cetuximab ein medianes OS von 14,7 Monaten sowie ein PFS von 7,2 Monaten erzielte.(142) Ein direkter randomisierter Vergleich zwischen Cisplatin und Carboplatin liegt allerdings nicht vor, sodass Cisplatin nach wie vor Standard bleibt.

Docetaxel weist ebenfalls relevante Aktivität bei HNSCC auf. In einer randomisierten Phase-II-Studie von Guardiola et al. zeigte die Monotherapie mit Docetaxel ein medianes OS von 6,7 Monaten, was vergleichbar mit Methotrexat war.(143) Deutlich bessere Ergebnisse wurden jedoch in Kombinationstherapien erzielt: In der randomisierten Phase-II-Studie nach Guigay et al. erreichte die Kombination von Docetaxel, Cisplatin und Cetuximab ein medianes OS von 14,5 Monaten gegenüber 13,4 Monaten unter Cisplatin, 5-FU und Cetuximab, bei vergleichbarer Wirksamkeit, aber günstigerem Toxizitätsprofil.(142)

Für Cetuximab ergibt die aktuelle Evidenz eine Unterlegenheit als alleinige Therapie gegenüber der Therapie mit Cisplatin.(144)

Der alleinige Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel Pembrolizumab oder Camrelizumab in Kombination mit Strahlentherapie bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Karzinomen wurde basierend auf den bislang verfügbaren Studienergebnissen als routinemäßige Anwendung dieser Kombinationstherapie derzeit ebenfalls nicht empfohlen. Jedoch werden sie routinemäßig in Kombitherapie mit zum Beispiel platinbasierenden Chemotherapeutika und chirurgischer Therapie eingesetzt.(145, 146)

Somit bleibt abschließend aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils Pembrolizumab plus Platin oder 5-FU als Erstlinienstandard für rezidiviertes/metastasiertes HNSCC (medianes OS von 13 Monate, medianes PFS von 5–6 Monate) zu erwähnen.(147-149)

1.6 Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Trotz zahlreicher Studien zur Rolle von VEGF in der Tumorangiogenese und zur Wirksamkeit VEGF-basierter Therapien bei verschiedenen soliden Tumoren ist der

klinische Nutzen angiogenesehemmender Pharmaka beim HNSCC bislang nicht eindeutig geklärt, vor allem im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika. Insbesondere fehlen nutzbare Daten zur Wirksamkeit spezifischer VEGF-Inhibitoren im Vergleich zu etablierten Therapieformen sowie zur potenziellen Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die bisherigen Studienergebnisse sind häufig heterogen und beziehen sich oft auf kleinere Subgruppen oder experimentelle Settings.

1.7 Begründung der Fragestellung

Vor dem Hintergrund der zentralen Rolle der VEGF-abhängigen Angiogenese in der Progression von HNSCC und der zunehmenden Bedeutung kombinierter Therapiekonzepte ergibt sich ein wissenschaftliches und klinisches Interesse an der genaueren Bewertung angiogenesehemmender Wirkstoffe in diesem Bereich. Ziel dieser Arbeit ist es daher, durch eine Literaturrecherche der verfügbaren Studien und Paper sowie durch eine Analyse der verfügbaren Daten einen möglichen Nutzen VEGF-hemmender Therapeutika bei HNSCC zu evaluieren.

1.8 Zielsetzung und Einschränkungen / Abgrenzungen

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, den aktuellen Stand der Forschung zur Anwendung von VEGF-Inhibitoren bei HNSCC darzustellen sowie mögliche therapeutische Vorteile und Limitationen aufzuzeigen. Die Analyse beschränkt sich dabei auf VEGF-Inhibitoren und berücksichtigt sowohl präklinische als auch klinische Studienergebnisse. Andere Angiogenese-Wege oder Karzinomentitäten außerhalb der Kopf-Hals-Region werden nicht untersucht.

2 Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche als methodischer Ansatz gewählt. Die Durchführung des Reviews orientiert sich an den PRISMA-Richtlinien, um eine transparente, nachvollziehbare und umfassende Evidenz gewährleisten zu können. Ziel dieser Methodik ist es, relevante Quellen zu identifizieren, deren methodische Qualität kritisch zu bewerten und eine strukturierte Analyse hinsichtlich Angiogenese-hemmender Medikamente in der Therapie von HNSCC vorzunehmen.

Die Literaturrecherche erfasste Publikationen über den Zeitraum vom 1. Jänner 2005 bis zum 01. September 2025 und erfolgte unter Verwendung definierter MeSH-Terms: (“head and neck cancer” OR “head and neck squamous cell carcinoma”) AND (“angiogenesis inhibitors” OR bevacizumab OR pazopanib OR sunitinib OR sorafenib OR ranibizumab OR ramucirumab OR vandetanib OR axitinib OR cabozantinib OR lenvatinib OR regorafenib OR aflibercept OR “VEGFR antagonists” OR apatinib OR cediranib OR VEGF OR “vascular endothelial growth factor”) AND (“randomized controlled trials” OR “clinical trials”).

Die systematische Suche wurde primär in der medizinischen Onlinedatenbank PubMed (MEDLINE) durchgeführt. In die Recherche flossen sowohl deutsch- als auch englischsprachige Publikationen ein.

Aus den in die Analyse einbezogenen Studien wurden die folgenden Daten systematisch extrahiert: allgemeine Angaben zur Publikation, einschließlich Name des Erstautors oder der Erstautorin, Wirkstoff beziehungsweise der jeweilige Wirkstoff alleine oder in Kombination mit anderen Präparaten oder Radiatio, Erscheinungsjahr, Studienphase; patientInnen- und tumorspezifische Charakteristika, wie etwa die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen und die zugrundeliegende Tumorentität; methodische Aspekte der Studien, insbesondere Therapieschemata der jeweiligen Behandlungsarme; Angaben zum OS und PFS, sowie die jeweils gezogenen Schlussfolgerungen der AutorInnen. Alle klinischen Studien wurden an PatientInnen mit rezidivierendem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem HNSCC durchgeführt.

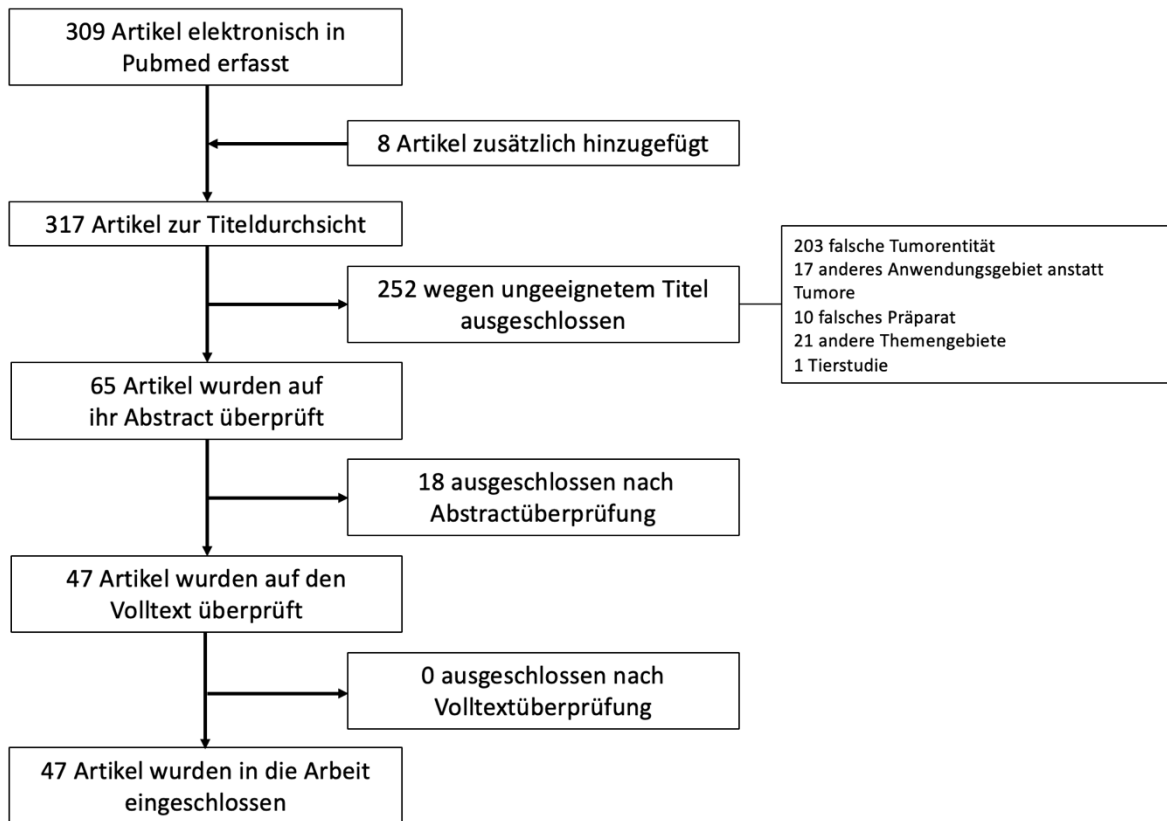


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm mit Suchergebnissen und Studien, die in verschiedenen Schritten einbezogen und ausgeschlossen wurden

3 Ergebnisse

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse basieren auf klinischen Studien mit überwiegend einarmigem Studiendesign, in denen angiogenesehemmende Wirkstoffe als Mono- oder Kombinationstherapie bei lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC untersucht wurden. Da es in diesen Studien meist keine kontrollierte Vergleichsgruppe gibt, wird die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit primär anhand definierter klinischer Endpunkte (OS, PFS) vorgenommen.

Im Folgenden werden die verfügbaren Ergebnisse zu den einzelnen angiogenesehemmenden Substanzen systematisch dargestellt und zusammengefasst.

3.1 Effekte von Apatinib

Die bislang publizierten klinischen Studien (150-158) deuten darauf hin, dass Apatinib als selektiver VEGFR-2-Inhibitor sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ein relevantes therapeutisches Potenzial bei rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC besitzt. In den eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 396 PatientInnen mit Apatinib behandelt.(150-158) In einer Phase-II-Studie konnte unter Monotherapie bei PatientInnen mit nasopharyngealem Karzinom ein medianes OS von 16 Monaten sowie ein medianes PFS von 5,0 Monaten nachgewiesen werden.(154) Unter Kombinationstherapie mit Camrelizumab wurden darüber hinaus hohe Überlebensraten berichtet: So konnte bei PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem Stadium N3 eine 2-Jahres-Überlebensrate von bis zu 98 % erreicht werden.(158) Auch in einem platin-resistenten Kollektiv wurde eine PFS von 12,6 Monaten dokumentiert, was für eine gute Wirksamkeit spricht.(156) Zudem wurde in weiteren Studien eine konsistente antitumorale Aktivität bei gleichzeitig akzeptabler Verträglichkeit beschrieben.(155, 157) Vor dem Hintergrund der aktuellen Erstlinientherapie des rezidivierten bzw. metastasierten HNSCC, bei der Pembrolizumab in Kombination mit Platin und/oder 5-FU aufgrund eines günstigen Nebenwirkungsprofils als Therapiestandard gilt (medianes OS ca. 13 Monate, medianes PFS ca. 5–6 Monate), erscheinen die berichteten Überlebensdaten unter Apatinib vor allem in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als klinisch relevant.(147-149) Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass Apatinib besonders in Kombination mit Immuntherapie einen

vielversprechenden Ansatz innerhalb der antiangiogenen Strategien darstellt und möglicherweise eine wirksame Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten bei schwer therapierbarem HNSCC bietet.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Wu – Tong, Ju et al., 2022 (155)	Apatinib + Camrelizumab n = 20	18-Monats-Überlebensrate: 95% (95% KI 85,4–100%) OS und OS-Rate von 2 Jahren nicht berichtet	keine Angabe	gute Verträglichkeit, gute Grundlage für weitere Studien
Li, Yuan et al., 2023 (156)	Apatinib + Camrelizumab Kohorte 1: Platin-resistente PatientInnen Kohorte 2: PD-1-Inhibitor-resistente PatientInnen n = 72	Kohorte 1: OS nicht auswertbar aufgrund von wenigen Todesfällen in kurzer Nachbeobachtungszeit Kohorte 2: 16,2 Monate	Kohorte 2: 4,5 Monate	gute Wirksamkeit in beiden Kohorten
Xi, Ding et al., 2023 (157)	Apatinib + Camrelizumab n = 58	medianes Follow-up von 12,4 Monate, zu kurze Zeit zur Angabe der OS	10,4 Monate (95% KI, 7,2 bis 13,6)	vielversprechende Antitumoraktivität
Hu, Liang et al., 2024 (158)	Apatinib + Camrelizumab n = 49	2-Jahres-OS-Rate: 98,0 % (95 % KI 87,6–99,7)	keine Angabe	außergewöhnlich hohe Fernmetastasen-Kontrolle und exzellentes 2-Jahres-Überleben, akzeptables Sicherheitsprofil
Ruan, Xi et al., 2021 (154)	Apatinib n = 33	16 Monate (95% KI, 14,6-17,4 Monate)	5,0 Monate (95% KI, 3,6–6,4 Monate)	vielversprechende Wirksamkeit, akzeptable Toxizität
Liu, X. et al., 2022 (153)	Apatinib n = 23	3-Jahres-OS-Rate: 73,9%	keine Angabe	möglicher Nutzen ersichtlich, jedoch kleine Gruppe
Li, L. et al., 2020 (152)	Apatinib n = 51	16 Monate (95% KI, 9,32-22,68)	9 Monate (95% KI, 5,24–12,76)	gute Wirksamkeit und Sicherheit

Tang, L. Q. et al., 2023 (151)	Apatinib + Capecitabin (oral verfügbares 5-FU-Prodrug) n = 64	15.7 Monate (95% KI, 11,3-20,1)	7,5 Monate (95% KI, 5,0–10,0)	gute Wirksamkeit als Zweitlinien-Behandlungsoption
Mo, Y. et al., 2024 (150)	Apatinib + Camrelizumab n = 26		6 Monate (IQR 3,0–20,0)	vielversprechende Antitumoraktivität und beherrschbare Toxizität

Tabelle 8: Studienübersicht über Apatinib als Mono- oder Kombitherapie bei lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.2 Effekte von Axitinib

Die bislang publizierten klinischen Studien(159-161) zur Anwendung von Axitinib bei HNSCC weisen auf eine moderate, aber konsistente antitumorale Wirksamkeit hin. Aus den 3 eingeschlossenen Studien ergibt sich eine Studienpopulation von insgesamt 99 PatientInnen. In einer Phase-II-Studie bei PatientInnen mit nasopharyngealem Karzinom wurde ein medianes OS von 10,4 Monaten erreicht.(161) Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Untersuchung an PatientInnen mit nicht resezierbarem, rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC, in der ein medianes OS von 10,9 Monaten sowie ein medianes PFS von 3,7 Monaten berichtet wurde.(160) In einer jüngeren Studie mit metastasiertem HNSCC wurde ein medianes OS von 9,8 Monaten beschrieben, wobei zugleich eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zu historischen Kontrollen hervorgehoben wurde.(159) Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Axitinib ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist und in ausgewählten PatientInnenkollektiven eine klinisch relevante Wirksamkeit entfaltet. Im Vergleich zur derzeitigen Erstlinienstandardtherapie des rezidierten bzw. metastasierten HNSCC, bei der Pembrolizumab in Kombination mit Platin und/oder 5-FU eingesetzt wird und ein medianes OS von etwa 13 Monaten sowie ein medianes PFS von 5–6 Monaten erzielt werden, bleiben die unter Axitinib berichteten Überlebensdaten moderat.(147-149) Auch wenn die Ergebnisse nicht das Ausmaß der Überlebensvorteile von Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erreichen, stützen sie die Annahme, dass Axitinib eine potenziell wirksame Option innerhalb der antiangiogenen Strategien bei fortgeschrittenem HNSCC darstellen kann.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Hui, E. P. et al., 2018 (161)	Axitinib n = 40	10,4 Monate (95% KI 6,5–18,6)	keine Angabe	günstiges Sicherheitsprofil; Wirksamkeit als Salvage-Option, aber nicht-randomisiert → weitere Vergleichsstudien sinnvoll
Swiecick, P. L. et al., 2015 (160)	Axitinib n = 30	10,9 Monate (95% KI: 6,4–17,8)	3,7 Monate (95 % KI: 3,5–5,7)	akzeptables Toxizitätsprofil und im Vergleich zu Standardtherapien, günstiges medianes OS, gute Grundlage für weitere Studien
Swiecick, P. L. et al., 2021 (159)	Axitinib n = 29	9,8 Monaten, 6-Monate OS- Rate: 70%	keine Angabe	verbesserte Überlebensrate, weitere Studien sinnvoll

Tabelle 9: Studienübersicht über Axitinib bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.3 Effekte von Cabozantinib

Die bislang publizierten Studien (162-164) zu Cabozantinib bei rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC weisen auf ein relevantes Potenzial vor allem in Kombinationstherapien hin. Zusammengenommen ergibt sich eine Studienpopulation von insgesamt 106 PatientInnen. In einer frühen Phase-I-Studie mit Cabozantinib und Cetuximab wurde ein medianes OS von 8,1 Monaten sowie ein PFS von 3,4 Monaten berichtet, womit die klinische Aktivität insgesamt begrenzt blieb.(162) Deutlich bessere Ergebnisse wurden hingegen in Phase-II-Studien für Kombinationen mit Pembrolizumab erzielt: So konnte ein medianes OS von 22,3 Monaten nachgewiesen werden,(164) während in einer weiteren Studie sogar ein medianes OS von 27,7 Monaten bei einem medianen PFS von 12,8 Monaten dokumentiert wurde.(163). Im Vergleich zur etablierten Erstlinientherapie des rezidivierten bzw. metastasierten HNSCC erscheinen diese Überlebensdaten bemerkenswert, insbesondere vor dem Hintergrund der sonst unter Standardkombinationen berichteten Überlebenszeiten. Somit konnte gezeigt werden, dass Cabozantinib in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren eine deutlich verbesserte Wirksamkeit aufweist und ein vielversprechendes Sicherheitsprofil bietet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Cabozantinib eine potenziell wirksame Ergänzung zu bestehenden Therapiestrategien darstellt und durch

synergistische Effekte mit Immuntherapien zu einer nachhaltigen Verbesserung der Prognose bei fortgeschrittenem HNSCC beitragen könnte.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Desilets, A. et al., 2024 (162)	Cabozantinib + Cetuximab n = 20	8,1 Monate	3,4 Monate	überschaubares Toxizitätsprofil und vorläufige Wirksamkeit bei PatientInnen mit stark vorbehandeltem HNSCC
Saba, N. F. et al., 2023 (164)	Cabozantinib + Pembrolizumab n = 36	22,3 Monate (95% KI: 11,7–32,9) 1-Jahres-OS: 68,4% (95% KI: 45,1–83,5%)	14,6 Monate (95% KI = 8,2–19,6) 1-Jahres-PFS-Rate: 54% (95% KI = 31,5%–72%)	gute Toleranz, vielversprechende klinische Aktivität, potenzieller therapeutischer Nutzen vorhanden
Saba, N. F. et al., 2024 (163)	Cabozantinib + Pembrolizumab n = 50	27,7 Monate, 2-Jahres-OS von 54,7% (95%-KI, 38,9%-76,8%)	12,8 Monate, 2-Jahres-PFS von 32,6% (95% KI, 18,8%–56,3%)	vielversprechende langfristige Krankheitskontrolle und Überlebenszeit bei einem weiterhin günstigen Sicherheitsprofil

Tabelle 10: Studienübersicht über Cabozantinib als Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.4 Effekte von Bevacizumab

Bevacizumab ist bislang einer der am umfassendsten untersuchten VEGF-Inhibitoren bei HNSCC. In 17 klinischen Studien mit insgesamt 1.102 PatientInnen wurde der Wirkstoff in verschiedenen Settings evaluiert.(165-181)

Monotherapie-Ansätze oder kleinere Kombinationen zeigten dabei bislang nur begrenzte Wirksamkeit. In rezidiviertem bzw. metastasiertem HNSCC-Kollektiven betrug das mediane OS unter Bevacizumab plus Erlotinib lediglich 7,1 Monate,(169) während die Kombination mit Cetuximab ein OS von 7,5 Monaten erzielte.(174) Auch die Kombination mit Pemetrexed bei metastasierten Fällen lag mit 11,3 Monaten im moderaten Bereich.(175) Diese Ergebnisse unterstreichen, dass Bevacizumab ohne wirksame Partner keine substanzielle Verbesserung der Prognose bei fortgeschrittener Erkrankung erreicht.

Deutlich günstigere Ergebnisse zeigten sich in lokoregionär fortgeschrittenen Stadien. Mehrere Studien mit Radiochemotherapie belegten 2-Jahres-Überlebensraten zwischen 79% und 90%,(168, 170, 176) und eine 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 92,8 % konnte in einer Kombinationstherapie mit Cetuximab und Cisplatin dokumentiert werden.(172) Ebenso eindrücklich waren die Progressionsdaten: 2- bis 3-Jahres-PFS-Raten von über 60–80% wurden beschrieben.(173, 178) Diese Werte verdeutlichen, dass Bevacizumab in kurativ intendierten, multimodalen Therapiekonzepten zu einer deutlichen Verbesserung von Tumorkontrolle und Überleben beitragen kann.

In rezidiviertem und metastasiertem HNSCC sind die Ergebnisse naturgemäß schwächer, zeigen aber dennoch Vorteile. In einer Phase-III-Studie bei rezidivierenden/metastasierten HNSCC-PatientInnen wurde durch die Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie ein medianes OS von 12,6 Monaten im Vergleich zu 11,0 Monaten in der Kontrollgruppe erreicht, bei gleichzeitig verlängertem PFS.(179) Diese Überlebensdaten bewegen sich in einer vergleichbaren Größenordnung zur derzeit etablierten Erstlinientherapie des rezidivierten bzw. metastasierten HNSCC (medianes OS ca. 13 Monate, medianes PFS 5–6 Monate).(147-149) Auch im NPC-Kollektiv konnte durch Bevacizumab ein Fortschritt erzielt werden, wobei eine Studie bei lokalregionär fortgeschrittenem NPC eine 5- bis 7-Jahres-OS-Rate von 79,5 % berichtete,(180) während in rezidivierten/metastasierten NPC-Fällen ein medianes PFS von 7,5 Monaten dokumentiert wurde.(178)

Besonders hervorzuheben sind die jüngsten Daten zur Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibition. Bei rezidivierendem oder metastasiertem NPC-PatientInnen wurde mit Bevacizumab und Pembrolizumab ein medianes OS von 27,9 Monaten erreicht (181) – ein Ergebnis, das deutlich über den bislang publizierten Daten anderer VEGF-Inhibitoren und über den für die Standardtherapie berichteten Überlebenszeiten liegt und die Bedeutung potenzieller Synergieeffekte zwischen VEGF-Hemmung und Immunmodulation unterstreicht.

Bezüglich der Sicherheit erwies sich Bevacizumab überwiegend als verträglich, wenngleich anti-VEGF-typische Nebenwirkungen wie Blutungen und thromboembolische Ereignisse

auftraten. Diese machen eine sorgfältige PatientInnenauswahl erforderlich, insbesondere in kurativ intendierten Therapiekonzepten.

Insgesamt zeigt sich, dass Bevacizumab eine konsistente Wirksamkeit entfaltet, deren Ausmaß jedoch stark vom Tumorstadium abhängt. Während in lokal fortgeschrittenen Stadien außergewöhnlich hohe Überlebens- und Progressionsraten erreicht werden konnten, liegt der Nutzen im rezidiviertem und metastasiertem HNSCC auf einem moderaten, aber dennoch klinisch relevanten Niveau. Mit über 1.100 eingeschlossenen PatientInnen ist die Evidenzbasis stärker als bei allen anderen VEGF-Inhibitoren im Kopf-Hals-Bereich. Die Daten sprechen dafür, dass Bevacizumab in multimodalen Konzepten und in Kombination mit Immuntherapie ein wichtiger Bestandteil zukünftiger Behandlungsansätze sein könnte, auch wenn weitere Studien erforderlich sind, um seine definitive Rolle im Therapiestandard zu etablieren.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Chong, W. Q. et al., 2025 (181)	Pembrolizumab + Bevacizumab vs. Pembrolizumab n = 48	Pembrolizumab + Bevacizumab: 27,9 Monate, Pembrolizumab allein: 13,2 Monate	keine Angabe	Überlebensvorteil von Pembrolizumab + Bevacizumab bei Platin-resistentem/ metastasiertem HNSCC im Vergleich zur Monotherapie (OS fast verdoppelt)
Lee, N. J. et al., 2023 (180)	Bevacizumab + Cisplatin + Radiatio n = 44	5- Jahres- OS: 79,5% (95% KI, 67,6%-91,5%), 7-Jahres-OS: 69,7% (95% KI, 55,9%-83,5%)	5-Jahres-PFS-Rate 74,9% (95% KI, 61,4%–86,6%), 7-Jahres-PFS-Rate 72,3% (95% KI, 58,4%–84,7%)	potentieller Vorteil von Bevacizumab in Kombination mit Chemo-radiatio, weitere Phase 3 Studien notwendig

Argiris, A. et al., 2019 (179)	Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab n = 403	12,6 Monate unter Bevacizumab plus Chemotherapie und 11,0 Monate unter Chemotherapie allein (95% KI 0,70 bis 1,09; P = 0,22)	Chemotherapie mit Bevacizumab 6,0 Monate gegenüber 4,3 Monaten bei Chemotherapie ohne Bevacizumab	keine Verbesserung der OS bei Zugabe von Bevacizumab zur Chemotherapie, jedoch Verbesserung der Ansprechrate und des PFS bei gleichzeitig erhöhter Toxizität
Zhou, T. et al., 2021 (178)	Bevacizumab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin n = 80	Carboplatin-, Paclitaxel-, Bevacizumabgruppe : 21,0 Monate; Carboplatin-, Paclitaxel-Gruppe: 24,7 Monate	7,5 Monate in der Carboplatin-, Paclitaxel-, Bevacizumab-Gruppe; 6,5 Monate in der Carboplatin-, Paclitaxel-Gruppe	keine Verbesserung der OS bei Zugabe von Bevacizumab zu Paclitaxel plus Carboplatin als Erstlinienbehandlung, jedoch Verbesserung der Tumorschrumpfrate, eventueller Nutzen dieser Kombinationstherapie bei neoadjuvanter und gleichzeitiger Chemotherapie
Yoo, D. S. et al., 2012 (177)	Bevacizumab, Erlotinib und gleichzeitige Radiochemotherapie n = 29	3-Jahres-OS von 86%	3-Jahres-PFS von 82%	günstige Wirksamkeit im Vergleich zu historischen Kontrollen
Argiris, A. et al., 2016 (176)	Radiatio, Cetuximab und Pemetrexed mit oder ohne Bevacizumab n = 78	2-Jahres-OS von 89% in der Standard-Gruppe (Radiatio + Cetuximab + Pemetrexed) vs. 58% mit Bevacizumab (Radiatio + Cetuximab + Pemetrexed + Bevacizumab)	2-Jahres-PFS von 79% (90% KI, 0,69–0,92; P < 0,0001) für Arm A und 75% (90% KI, 0,64–0,88; P < 0,0001) für Arm B	vielversprechende Wirksamkeit der nicht-platinbasierten Radiochemotherapie mit Cetuximab + Pemetrexed; Zunahme der Nebenwirkungen bei Zugabe von Bevacizumab ohne erkennbaren Wirkvorteil, Widerlegung des Nutzens des dualen EGFR-/ VEGF-Targetings
Argiris, A. et al., 2011 (175)	Pemetrexed und Bevacizumab n = 40	11,3 Monate	5 Monate	vielversprechende Ergebnisse bei Zugabe von Bevacizumab zu Pemetrexed hinsichtlich der Wirksamkeit

Argiris, A. et al., 2013 (174)	Cetuximab und Bevacizumab n = 46	7,5 Monate	2,8 Monate	gute Verträglichkeit und Wirksamkeit
Yao, M. et al., 2015 (173)	Bevacizumab in Kombination mit Docetaxel und Bestrahlung n = 30	3-Jahres-OS von 68,2%	die 3-Jahres-PFS von 61,7%	gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombination aus Bevacizumab, Docetaxel und Strahlentherapie, weitere Studien notwendig
Fury, M. G. et al., 2016 (172)	Bevacizumab + Cetuximab + Cisplatin n = 30	2-Jahres-OS von 92,8% (95 % KI, 74,2–98,1)	2-Jahres-PFS von 88,5% (95% KI, 68,1–96,1)	gute Verträglichkeit bei Zugabe von Bevacizumab und Cetuximab zu zwei Zyklen Cisplatin, gute Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit
Hainsworth, J. D. et al., 2011 (171)	Chemotherapie, Radiatio, Bevacizumab und Erlotinib n = 60	3-Jahres-OS von 82%	3-Jahres-PFS von 71%	vergleichbare Toxizität bei Zugabe von Bevacizumab und Erlotinib zur kombinierten Erstlinientherapie, hohe Wirksamkeit, vielversprechende Grundlage für weitere Studien
Fury, M. G. et al., 2012 (170)	Bevacizumab mit Cisplatin plus intensitätsmodulierter Radiatio n = 42	2-Jahres-OS von 88% (95% KI, 78,6%–98,4%)	2-Jahres-PFS von 75,9% (95% KI, 63,9%–90,1 %)	vielversprechende Wirksamkeit, Toxizität in akzeptablem Ausmaß erhöht
Cohen, E. E. et al., 2009 (169)	Erlotinib und Bevacizumab n = 46	7,1 Monate (95% KI, 5,7–9,0)	4,1 Monate (2,8–4,4)	gute Verträglichkeit; anhaltender Nutzen nur für einige wenige PatientInnen, Zusammenhang vollständiger Remissionen und Expression mutmaßlicher Zielmoleküle im Tumorgewebe vor der Behandlung

Lee, N. Y. et al., 2012 (168)	Hinzufügen von Bevacizumab zur Standard-Chemoradio-Therapie n = 44	2-Jahres-OS von 90,9% (82,3–99,4)	2-Jahres-PFS von 74,7% (61,8–87,6)	mögliche Verzögerung des Fortschreitens einer subklinischen Fernmetastasierung bei Zugabe von Bevacizumab zur Standard-Chemoradiotherapie
Seiwert, T. Y. et al., 2008 (167)	Bevacizumab zusätzlich zur begleitenden Chemoradiotherapie auf Basis von Fluorouracil und Hydroxyurea n = 43	10,3 Monate (95% KI, 5,6 bis 13,5)	keine Angabe	erkennbare Antitumoraktivität, Beobachtung von Fistelbildungen/ Gewebenekrosen eventuell zusammenhängend mit Bevacizumab, weitere Untersuchungen notwendig
Ahn, P. H. et al., 2018 (166)	Cisplatin, Docetaxel, 5-FU und Erlotinib, gefolgt von Cisplatin, Bevacizumab und Erlotinib mit gleichzeitiger Radiatio n = 13	2-Jahres-OS von 54 %	keine Angabe	gute Wirksamkeit bei hoher Toxizität, hohe Studienabbruchraten durch gastrointestinale Toxizitäten, keine Empfehlung zur Fortsetzung der Studie in Phase 2 aufgrund der verursachten unerwarteten Nebenwirkungen
Salama, J. K. et al., 2011 (165)	5-FU, Hydroxyurea und zweimal tägliche Radiatio (FHX) vs Bevacizumab plus 5-FU, Hydroxyurea und zweimal tägliche Radiatio (BFHX) n = 26	2-Jahres-OS: FHX-Gruppe: 89% (95% KI, 43-98), BFHX-Gruppe: 58% (95% KI, 33-78)	keine Angabe	Beendigung der Studie aufgrund Auftreten einer lokoregionalen Progression bei T4N0-1-Tumoren bei BFHX-Behandlung, laut dieser Studie empfohlene Beschränkung der Zugabe von Bevacizumab zur Radiochemotherapie auf klinische Studien

Tabelle 11: Studienübersicht über Bevacizumab als Mono-, Kombi- oder multimodaler Therapie bei lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.5 Effekte von Lenvatinib

Die klinische Evidenz zu Lenvatinib bei HNSCC ist bislang begrenzt. In zwei Studien mit insgesamt 151 PatientInnen wurde der Wirkstoff jeweils in Kombination mit Pembrolizumab untersucht.(182, 183) In einer kleineren Kohorte mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC betrug das mediane OS 6,2 Monate bei einem PFS von 4,6 Monaten.(183) In einer weiteren Phase-Ib/II-Studie mit 137 PatientInnen zeigte die Kombination eine konsistente antitumorale Aktivität, auch wenn detaillierte Überlebensdaten nicht in allen Subgruppen berichtet wurden.(182) Zusammengenommen sprechen die bisherigen Ergebnisse dafür, dass Lenvatinib insbesondere in Verbindung mit Immuntherapie eine potenziell relevante Option darstellt. Jedoch muss der Stellenwert von Lenvatinib durch noch mehr und größere randomisierte Studien geklärt werden.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Chen, T. H. et al., 2021 (183)	Pembrolizumab und Lenvatinib n = 14	6.2 Monaten (95% KI, 2,9-9,6)	4,6 Monaten (95% KI, 0,05–0,92)	objektive Remissionen bei sowohl stark vorbehandelten als auch Anti-PD-1-refraktären PatientInnen durch diese Kombinationstherapie, Unterstützung des Einsatzes dieser Kombinationstherapie durch Studien als Standardtherapie
Taylor, M. H. et al., 2020 (182)	Lenvatinib und Pembrolizumab n = 137	keine Angabe	keine Angabe	überschaubares Sicherheitsprofil dieser Kombinationstherapie, vielversprechende Antitumortherapie

Tabelle 12: Studienübersicht über Lenvatinib als Kombitherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem HNSCC

3.6 Effekte von Pazopanib

Die Datenlage zu Pazopanib bei HNSCC ist sehr begrenzt und umfasst bislang lediglich zwei Studien mit insgesamt 55 PatientInnen (184, 185). In einer Phase-Ib-Studie bei rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC wurde unter der Kombination mit Cetuximab ein medianes OS von 9,5 Monaten berichtet.(185) In einer weiteren Phase-II-Studie an PatientInnen mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC zeigte sich eine

vielversprechende antitumorale Aktivität, wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl und kurzen Beobachtungszeit keine belastbaren Überlebensdaten angegeben werden konnten.(184) Zusammengenommen deuten die bisherigen Ergebnisse auf ein mögliches therapeutisches Potenzial von Pazopanib hin, das insbesondere in Kombination mit anderen zielgerichteten Substanzen untersucht werden sollte. Aufgrund der geringen Evidenzlage ist der Stellenwert von Pazopanib in der Behandlung von HNSCC derzeit jedoch noch nicht definiert und erfordert weitere klinische Prüfung in größeren randomisierten Studien.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Adkins, D. et al., 2018 (185)	Pazopanib und Cetuximab n = 22	9,5 Monate (95% KI 8,1–13,9)	5,3 Monate (95% KI, 3,7–7,2), Cetuximab-resistent: 5,0 Monate (95% KI, 3,5–7,2) Platin-resistent: 4,6 Monate (95% KI, 3,4–7,2) Platin-naiv und Cetuximab-naiv: 6,3 Monate (95% KI, 3,7–13,7)	vielversprechende vorläufige Antitumoraktivität, weitere Validierung in randomisierten Studien notwendig
Lim, W. T. et al., 2011 (184)	Pazopanib n = 33	keine Angabe, da Studie zu kurz	keine Angabe	vielversprechende Wirksamkeit bei stark vorbehandelten HNSCC mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil

Tabelle 13: Studienübersicht über Pazopanib als Mono- oder Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.7 Effekte von Ramucirumab

Für Ramucirumab liegt bisher lediglich eine frühe Phase-I/II-Studie mit 40 PatientInnen vor, in der Ramucirumab in Kombination mit Pembrolizumab bei rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC untersucht wurde.(186) Das mediane OS betrug 14,6 Monate.(186) Die Kombination wurde als sicher und mit günstiger klinischer Aktivität bewertet. Trotz der vielversprechenden ersten Ergebnisse ist aufgrund der limitierten Datenlage eine abschließende Bewertung nicht möglich, sodass weitere Studien mit größeren PatientInnenkollektiven erforderlich sind.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Adkins, D. et al., 2024 (186)	Ramucirumab und Pembrolizumab n = 40	14,6 Monate (95% KI, 7,5–29,6)	keine Angabe	Kombination sicher und mit günstiger Aktivität, vielversprechendes OS im Vergleich zu historischen Pembrolizumab-Daten, nicht randomisiert → weitere Studien notwendig

Tabelle 14: Studienübersicht über Ramucirumab als Kombitherapie bei rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.8 Effekte von Sorafenib

Die Evidenzlage zu Sorafenib beim HNSCC beruht auf vier Phase-II-Studien mit insgesamt 174 PatientInnen.(187-190) In einer frühen Untersuchung bei rezidivierenden oder metastasierten HNSCC-PatientInnen lag das mediane OS lediglich bei 4,2 Monaten bei einer medianen PFS von 1,8 Monaten, was auf eine insgesamt limitierte Wirksamkeit hinweist.(190) Bessere Ergebnisse wurden in einer Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-FU erzielt, in der ein medianes OS von 11,8 Monaten und ein medianes PFS von 5,5 Monaten berichtet wurden.(189) In einer weiteren Studie bei fortgeschrittenem und metastasiertem HNSCC betrug das mediane Gesamtüberleben 9 Monate, das PFS lag bei 4 Monaten.(188) Die Kombination mit Cetuximab zeigte hingegen nur moderate Ergebnisse, mit einem medianen OS von 8 Monaten und einem PFS von etwa 3 Monaten.(187) Im Vergleich zur aktuell etablierten Erstlinientherapie bleiben diese Überlebensdaten insgesamt jedoch deutlich zurück.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Sorafenib in der Monotherapie lediglich eine begrenzte Wirksamkeit aufweist, während in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika wie Cisplatin und 5-FU deutlich bessere klinische Resultate erzielt wurden. Dennoch bleiben die Überlebenszeiten insgesamt hinter den Ergebnissen anderer VEGF-Inhibitoren zurück, sodass der Stellenwert von Sorafenib im therapeutischen Spektrum beim HNSCC als eingeschränkt zu bewerten ist. Weitere Studien wären erforderlich, um zu klären, ob bestimmte Subgruppen von PatientInnen von Sorafenib profitieren könnten.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Elser, C. et al., 2007 (190)	Sorafenib n = 27	4,2 Monate (95% KI, 3,6 bis 8,7 Monate)	1,8 Monate (95% KI, 1,6 bis 3,4 Monate)	gute Verträglichkeit, ähnlich moderate Wirkung, vergleichbar mit der Monotherapie mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen, weitere Entwicklung in Kombination mit Bestrahlung oder anderen Wirkstoffen gerechtfertigt
Xue, C. et al., 2013 (189)	Sorafenib in Kombination mit Cisplatin und 5-FU n = 54	11,8 Monate (95% KI, 10,6–18,7 Monate)	7,2 Monate (95% KI, 6,8–8,4 Monate)	gute Verträglichkeit und Durchführbarkeit der Kombination von Sorafenib, Cisplatin und 5-FU
Williamson, S. K. et al., 2010 (188)	Sorafenib n = 41	9 Monate (95% KI, 7 bis 14 Monate)	4 Monate (95% KI, 2 bis 4 Monate)	gute Verträglichkeit, trotz geringem Ansprechen günstige OS im Vergleich zu früheren Phase-II-Studien der Southwest Oncology Group mit Einzelwirkstoffen
Gilbert, J. et al., 2015 (187)	Cetuximab mit oder ohne Sorafenib n = 52	ohne Sorafenib 9,0 Monate und mit Sorafenib 5,7 Monate	3,0 Monate ohne Sorafenib, 3,2 Monate mit Sorafenib	nur mäßiges Ansprechen, kein klinischer Nutzen von Sorafenib in Kombination mit Cetuximab

Tabelle 15: Studienübersicht über Sorafenib als Mono- oder Kombitherapie bei rezidivierendem und metastasierendem HNSCC

3.9 Effekte von Sunitinib

Insgesamt wurden 52 PatientInnen in vier Phase-II-Studien untersucht, da auch für Sunitinib bislang nur wenig klinische Daten bei HNSCC vorliegen.(191-194) Die Ergebnisse deuten auf eine insgesamt nur begrenzte klinische Aktivität hin. In einer Kohorte von PatientInnen mit NPC wurde ein medianes OS von 10,5 Monaten berichtet,(194) während bei fortgeschrittenem und metastasiertem HNSCC lediglich ein medianes OS von 102 Tagen dokumentiert wurde.(193) Weitere Studien an rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC zeigten keine substanzielle Verbesserung der Prognose, sondern lediglich moderate Stabilisierungseffekte ohne klaren Überlebensvorteil.(191, 192)

Zusammenfassend konnte Sunitinib weder in der Monotherapie noch in kleineren Studienkollektiven eine relevante Wirksamkeit im Vergleich zu etablierten Therapien nachweisen. Aufgrund der geringen PatientInnenzahl und der insgesamt schwachen Ergebnisse ist der Stellenwert von Sunitinib in der Behandlung vom HNSCC als gering einzuschätzen.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Hui, E. P. et al., 2011 (194)	Sunitinib n = 13	10,5 Monate (95% KI, 7,2-20,7)	keine Angabe	mäßige klinische Wirksamkeit von Sunitinib bei stark vorbehandelten PatientInnen, allerdings hohe Inzidenz von Blutungen aus dem oberen Aerodigestivtrakt bei PatientInnen mit vorheriger hochdosierter Strahlentherapie
Machiels, J. P. et al., 2010 (193)	Sunitinib n = 38	102 Tage (95% KI, 81-123)	keine Angabe	mäßige Wirksamkeit, viele schwere Komplikationen, bisher kein nachgewiesener Nutzen von Sunitinib außerhalb klinischer Studien
Fountzilias, G. et al., 2010 (192)	Sunitinib n = 17	keine Angabe	keine Angabe	kein nachgewiesener Nutzen
Choong, N. W. et al., 2010 (191)	Sunitinib (Sunitinib-Therapie in beiden Kohorten, Kohorte A: Überprüfung der Toxizität, Kohorte B: Überprüfung der Durchführbarkeit der Therapie) n = 22	Kohorte A: 21 Wochen, Kohorte B: 19 Wochen	keine Angabe	geringe Wirksamkeit, kein weiterer klinischer Nutzen von Sunitinib als Monotherapie

Tabelle 16: Studienübersicht über Sunitinib als Monotherapie bei fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasierendem HNSCC

3.10 Effekte von Vandetanib

Die klinische Evidenz zu Vandetanib bei HNSCC ist ebenfalls sehr begrenzt und umfasst lediglich zwei Studien mit insgesamt 62 PatientInnen.(195, 196) In einer Phase-I-Studie bei

PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem HNSCC zeigte die Kombination mit Strahlentherapie eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 96,9 %, was auf eine potenzielle Wirksamkeit in kurativ intendierten multimodalen Therapiekonzepten hinweisen könnte.(196) Demgegenüber fiel die Wirksamkeit bei rezidivierendem oder metastasiertem HNSCC deutlich schwächer aus: In einer Phase-II-Studie mit Docetaxel betrug das mediane OS zwar 26,8 Monate, das PFS jedoch lediglich 3,2 Monate, sodass die Gesamtaktivität als gering eingestuft wurde.(195)

Zusammenfassend deuten die Daten darauf hin, dass Vandetanib in Kombination mit Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem HNSCC potenziell vielversprechend sein könnte, während die Ergebnisse im metastasierten HNSCC keine überzeugende Wirksamkeit belegen. Aufgrund der geringen PatientInnenzahl und fehlender randomisierter Studien bleibt der therapeutische Stellenwert jedoch bislang unklar.

AutorIn	Wirkstoff und n	OS	PFS	Conclusio
Papadi- mitrakopoulou, V. A. et al., 2016 (196)	Vandetanib in Kombination mit Radiatio mit oder ohne Cisplatin n = 33	1-Jahres-OS 96,9% (95% KI, 91-100) mit Cisplatin, zu wenig Rekrutierungen für Gruppe ohne Cisplatin	keine Angabe	gute Durchführbarkeit der Kombination von Vandetanib mit Chemoradiotherapie
Limaye, S. et al., 2013 (195)	Docetaxel mit oder ohne Vandetanib n = 29	26,8 (95% KI, 17,7–100,7) ohne Vandetanib und 24,1 Wochen (95% KI, 16,4– 171,1) mit Vandetanib	3,21 Wochen (95% KI, 3,0–22,0) ohne Vandetanib und 9 Wochen (95% KI, 5,86–18,1) mit Vandetanib	keine klinisch signifikant protektiven Effekte, deshalb keine weitere Rekrutierung von PatientInnen

Tabelle 17: Studienübersicht über Vandetanib als Kombi- oder multimodaler Therapie bei lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierenden HNSCC

3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Gesamtschau der analysierten Studien verdeutlicht, dass angiogenesehemmende Substanzen beim HNSCC bislang in sehr heterogenen Settings geprüft wurden. Unterschiede ergeben sich nicht nur in den untersuchten Wirkstoffen, sondern auch

hinsichtlich Stadium des Karzinoms (lokal fortgeschritten vs. rezidiert/metastasiert), Kombinationstherapien sowie PatientInnenkollektiven. Diese Heterogenität erschwert direkte Vergleiche, erlaubt aber dennoch einige übergeordnete Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit und Stellenwert der VEGF-Inhibition in diesem Kontext.

Zunächst wird deutlich, dass die Prognoseerwartung stark vom Krankheitsstadium abhängt. In lokal fortgeschrittenem HNSCC konnten unter Kombinationen mit Radiochemotherapie oder multimodalen Strategien teilweise sehr hohe OS erzielt werden, mit 1-Jahres-OS-Raten nahe 90–97% und PFS-Raten im Bereich von 70–80%. Diese Ergebnisse sind vor allem für Bevacizumab und Vandetanib dokumentiert und zeigen, dass eine Integration angiogenesehemmender Strategien in kurative Konzepte potenziell den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Demgegenüber sind die medianen OS im rezidierten oder metastasierten Stadium deutlich geringer, meist im Bereich von 7–13 Monaten, abhängig von Substanz und Begleittherapie. Damit bewegen sich viele der berichteten Überlebenszeiten in einer ähnlichen Größenordnung wie die aktuelle Erstlinientherapie des rezidierten bzw. metastasierten HNSCC mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (medianes OS ca. 13 Monate, medianes PFS ca. 5–6 Monate).⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾ Hierbei zeigen sich die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen.

Die größte Evidenzbasis liegt für Bevacizumab vor, das in über 1.100 PatientInnen untersucht wurde. In randomisierten Vergleichen konnte durch die Zugabe zu Standardchemotherapien ein konsistenter, wenn auch moderater OS-Gewinn erzielt werden (ca. 1–2 Monate). Besonders hervorzuheben sind aber die Ergebnisse in multimodalen Konzepten und jüngst in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibition, wo beim NPC mediane OS von fast 28 Monaten erreicht wurden. Damit nimmt Bevacizumab in Bezug auf Evidenz und klinische Relevanz eine Sonderstellung ein.

Ein weiteres konsistentes Bild ergibt sich für Apatinib, das in mehreren Studien mit insgesamt knapp 400 PatientInnen geprüft wurde. Während die medianen OS in Monotherapie oder in kleinen Studienkollektiven bei etwa 14–16 Monaten lagen, überzeugten vor allem die Kombinationen mit Immuntherapie, bei denen OS von bis zu 98% nach zwei Jahren berichtet wurden. Dies verdeutlicht, dass Apatinib insbesondere in synergistischen Kombinationen eine klinisch relevante Perspektive bieten könnte.

Noch eindrücklicher waren die Ergebnisse für Cabozantinib in Kombination mit Pembrolizumab: In zwei Phase-II-Studien mit zusammen über 80 PatientInnen wurden

mediane OS-Zeiten von 22–28 Monaten und PFS-Werte von 12–13 Monaten erreicht. Diese Werte übersteigen die Resultate aller anderen untersuchten VEGF-Inhibitoren deutlich und legen nahe, dass gerade die Kombination von VEGF-Blockade und Immuncheckpoint-Hemmung das größte therapeutische Potenzial birgt.

Demgegenüber zeigten Substanzen wie Axitinib, Pazopanib, Ramucirumab und Lenvatinib zwar Signale einer Wirksamkeit, die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent, Studienpopulationen häufig klein (10–150 PatientInnen) und randomisierte Vergleiche selten. Die medianen OS-Zeiten bewegten sich hier überwiegend im Bereich von 6–11 Monaten, das PFS lag zwischen 3 und 5 Monaten. Damit sind diese Substanzen derzeit noch nicht als gesicherte Alternativen zu bewerten, wenngleich sie wertvolle Hinweise für weitere Studien liefern.

Sorafenib und Sunitinib schließlich zeigten in mehreren kleineren Kohorten keine überzeugende Aktivität. Das OS lag oft unter 10 Monaten, das PFS zwischen 2 und 4 Monaten, ohne dass relevante Verbesserungen gegenüber historischen Kontrollgruppen erkennbar gewesen wären. Ihr Stellenwert ist daher nach aktuellem Stand als gering einzuschätzen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die wirksamsten Ergebnisse im metastasierten Setting mit Cabozantinib in Kombination mit Immuntherapie erzielt wurden, gefolgt von Bevacizumab und Apatinib, jeweils ebenfalls in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren. In lokal fortgeschrittenen Stadien konnten Bevacizumab und Vandetanib in multimodalen Konzepten beeindruckend hohe OS- und PFS-Raten erreichen, wenngleich die Datenbasis hier kleiner und oft frühe Phase-I/II-Studien zugrunde lag. Die größte Evidenzbasis mit robusten Daten über alle Stadien hinweg existiert für Bevacizumab, während die spektakulärsten Überlebenszeiten aus jüngeren Kombinationsstudien mit Cabozantinib und Apatinib stammen.

Die Ergebnisse insgesamt verdeutlichen, dass VEGF-Inhibition in Monotherapie nur eingeschränkt wirksam ist, ihr Potenzial jedoch in der Kombination mit Immuntherapie oder Radiochemotherapie besonders stark zum Tragen kommt. Aufgrund der geringen Fallzahlen, der teils frühen Studienphasen und der Heterogenität der PatientInnenkollektive sind diese Resultate mit Vorsicht zu interpretieren. Dennoch liefern sie starke Hinweise darauf, dass angiogenesehemmende Substanzen – insbesondere in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibition – einen wichtigen Beitrag zur zukünftigen Therapie des HNSCC leisten könnten.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Stellenwert angiogenesehemmender Substanzen in der Therapie des HNSCC und stellte die Ergebnisse in Relation zu den etablierten Standardtherapien. Die systematische Analyse verdeutlicht, dass VEGF-Inhibitoren ein relevantes, wenn auch bislang gemischtes Potenzial aufweisen.

Vergleicht man die Ergebnisse mit den etablierten Chemotherapien, wie sie in den aktuellen Leitlinien empfohlen werden, so zeigt sich ein differenziertes Bild. Cisplatin und Carboplatin in Kombination mit 5-FU sowie Docetaxel erreichen in randomisierten Studien mediane OS von 10–14 Monaten im metastasierten Setting, bei PFS um 5–7 Monate.(141, 142) In der definitiven Radiochemotherapie konnte die Hinzunahme von Cisplatin das Überleben in mehreren Arbeiten verbessern.(139)

Die untersuchten VEGF-Inhibitoren erreichen in Monotherapie häufig nicht das Niveau dieser Standards, mit medianem OS zwischen 6 und 11 Monaten und PFS von 2–4 Monaten. Erst in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren konnten OS erzielt werden, die über den Ergebnissen der klassischen Chemotherapie liegen. Bei Cabozantinib und Apatinib in Kombination mit Pembrolizumab fallen die erreichten mediane OS-Werte von 22–28 Monaten sowie PFS-Werte bis 12–13 Monaten auf.(154, 158, 164) Auch Bevacizumab konnte in Kombination mit Pembrolizumab im Nasopharynxkarzinom ein medianes OS von 27,9 Monaten erzielen.(181)

Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund erheblicher methodischer Limitationen mit Vorsicht zu betrachten. Die eingeschlossenen Studien weisen eine große Variabilität hinsichtlich Designs, PatientInnenkollektiven und Endpunkten auf. Während einige Arbeiten lokal fortgeschrittene, potenziell kurativ therapierbare HNSCC einschlossen, fokussierten sich andere auf weit fortgeschrittene oder rezidierte/metastasierte HNSCC, die naturgemäß mit schlechterer Prognose einhergehen. Die Studienpopulationen waren häufig klein (teilweise <50 PatientInnen) und nicht selten handelte es sich um Phase-I/II-Studien ohne randomisierte Vergleichsarme. Auch die Heterogenität der eingesetzten Kombinationstherapien (z.B. Chemo- oder Radiochemotherapie, Immuncheckpoint-Inhibitoren) erschwert direkte Vergleiche sowohl zwischen den VEGF-Inhibitoren selbst als auch mit den Leitlinienstandards.

Die Forschungsfrage nach dem Nutzen angiogenesehemmender Substanzen im Vergleich zur etablierten Chemotherapie kann insofern beantwortet werden, als dass VEGF-

Inhibitoren in der Monotherapie keine Überlegenheit zeigen, in Kombination mit Immuntherapie oder multimodalen Konzepten jedoch ein klares Potenzial besitzen, mit bisherigen Standards mithalten oder diese eventuell sogar zu übertreffen. Am überzeugendsten erscheinen dabei Cabozantinib und Apatinib in Verbindung mit Checkpoint-Inhibition (154, 158, 164) sowie Bevacizumab in Kombination mit Chemo- und Immuntherapie.(179, 181)

Man muss allerdings auch kritisch betrachten, dass die Auswertung auf publizierten Studien basiert, die selbst eine begrenzte Evidenzqualität besitzen. Die teils kleinen Fallzahlen, fehlende randomisierte Phase-III-Daten und die starke Variabilität der untersuchten Kollektive schränken die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis ein. Zudem ist nicht auszuschließen, dass Publikationsbias und selektive Berichterstattung die Einschätzung zugunsten positiver Ergebnisse verzerren.

Trotz dieser Einschränkungen liefern die vorliegenden Daten wichtige Hinweise für zukünftige Forschungsrichtungen. Besonders die Kombination angiogenesehemmender Substanzen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sollte in größeren, randomisierten Phase-III-Studien weiter geprüft werden, um ihren Stellenwert im Vergleich zu den Leitlinienstandards zu definieren. Ebenso wäre mehr Biomarker-gestützte Forschung sinnvoll, um Subgruppen von PatientInnen zu identifizieren, die besonders von einer VEGF-Inhibition profitieren könnten.

Insgesamt deutet die Analyse darauf hin, dass angiogenesehemmende Pharmaka einen relevanten Beitrag zur Therapie des HNSCC leisten könnten, ihr klinischer Stellenwert aber noch nicht abschließend geklärt ist. Während Cisplatin, Carboplatin und Docetaxel weiterhin die etablierten Standards darstellen,(141, 142) zeichnet sich für die Zukunft ab, dass VEGF-Inhibitoren in Kombination mit Immuntherapien die Chance haben, diese Standards zu erweitern oder teilweise vielleicht sogar irgendwann zu übertreffen.

5 Conclusio

Die Angiogenese stellt ein zentrales Merkmal der Tumorprogression dar und ihre gezielte Blockade hat sich bei verschiedenen Tumorentitäten bereits als wirksamer therapeutischer Ansatz etabliert. Für das HNSCC ist der konkrete Stellenwert angiogenesehemmender Substanzen hingegen noch nicht abschließend geklärt. Dennoch konnten einzelne Studien vielversprechende Resultate aufzeigen, die den möglichen Nutzen dieser Substanzen unterstreichen. Um jedoch belastbare Schlussfolgerungen ziehen zu können, sind weitere klinische Untersuchungen erforderlich. Zukünftige Forschung sollte sich insbesondere auf die Frage konzentrieren, welche Wirkstoffe im fortgeschrittenen Stadium des HNSCC einen echten Überlebensvorteil bieten und in welchen Kombinationen mit bestehenden Therapieoptionen, etwa der Immuntherapie oder Radiatio, der größte Nutzen erzielt werden kann. Von besonderer Bedeutung wird dabei auch die Identifikation jener PatientInnengruppen sein, die am stärksten von einer antiangiogenen Therapie profitieren könnten.

6 Literaturverzeichnis

1. Rizov M, Andreeva P, Dimova I. Molecular regulation and role of angiogenesis in reproduction. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):127-32.
2. Ratajska A, Jankowska-Steifer E, Czarnowska E, Olkowski R, Gula G, Niderla-Bielinska J, et al. Vasculogenesis and Its Cellular Therapeutic Applications. *Cells Tissues Organs.* 2017;203(3):141-52.
3. Larionova I, Kazakova E, Gerashchenko T, Kzhyshkowska J. New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis. *Cancers (Basel).* 2021;13(13).
4. Teleanu RI, Chircov C, Grumezescu AM, Teleanu DM. Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment. *J Clin Med.* 2019;9(1).
5. Hellsten Y, Hoier B. Capillary growth in human skeletal muscle: physiological factors and the balance between pro-angiogenic and angiostatic factors. *Biochem Soc Trans.* 2014;42(6):1616-22.
6. Ansari MJ, Bokov D, Markov A, Jalil AT, Shalaby MN, Suksatan W, et al. Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review. *Cell Commun Signal.* 2022;20(1):49.
7. Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, Bono P, Alitalo K. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med.* 2011;17(7):347-62.
8. Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant decoy receptor vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity. *Clin Colorectal Cancer.* 2004;4 Suppl 2:S81-5.
9. Dakowicz D, Zajkowska M, Mroczko B. Relationship between VEGF Family Members, Their Receptors and Cell Death in the Neoplastic Transformation of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6).
10. Kaumaya PT, Foy KC. Peptide vaccines and targeting HER and VEGF proteins may offer a potentially new paradigm in cancer immunotherapy. *Future Oncol.* 2012;8(8):961-87.
11. Ribatti D, Solimando AG, Pezzella F. The Anti-VEGF(R) Drug Discovery Legacy: Improving Attrition Rates by Breaking the Vicious Cycle of Angiogenesis in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).
12. Abid MR, Guo S, Minami T, Spokes KC, Ueki K, Skurk C, et al. Vascular endothelial growth factor activates PI3K/Akt/forkhead signaling in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):294-300.
13. El Baba N, Farran M, Khalil EA, Jaafar L, Fakhoury I, El-Sibai M. The Role of Rho GTPases in VEGF Signaling in Cancer Cells. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2020;2020:2097214.
14. Patel SA, Nilsson MB, Le X, Cascone T, Jain RK, Heymach JV. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):30-9.
15. Patel KR, Vajaria BN, Begum R, Patel JB, Shah FD, Joshi GM, et al. VEGFA isoforms play a vital role in oral cancer progression. *Tumour Biol.* 2015;36(8):6321-32.
16. Ferrara N, Mass RD, Campa C, Kim R. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. *Annu Rev Med.* 2007;58:491-504.
17. Rafii S, Meeus S, Dias S, Hattori K, Heissig B, Shmelkov S, et al. Contribution of marrow-derived progenitors to vascular and cardiac regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2002;13(1):61-7.

18. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest.* 1999;103(2):159-65.
19. Dvorak HF, Nagy JA, Feng D, Brown LF, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;237:97-132.
20. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307.
21. Ji RC. Characteristics of lymphatic endothelial cells in physiological and pathological conditions. *Histol Histopathol.* 2005;20(1):155-75.
22. He Y, Kozaki K, Karpanen T, Koshikawa K, Yla-Herttuala S, Takahashi T, et al. Suppression of tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis by blocking vascular endothelial growth factor receptor 3 signaling. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(11):819-25.
23. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1097-105.
24. Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med.* 2005;9(4):777-94.
25. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood.* 1996;87(8):3336-43.
26. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(10):611-25.
27. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(12):871-82.
28. Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(7):a006502.
29. Guerra A, Belinha J, Jorge RN. Modelling skin wound healing angiogenesis: A review. *J Theor Biol.* 2018;459:1-17.
30. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2879-87.
31. Roskoski R, Jr. Vascular endothelial cells and angiogenesis. *Pharmacol Res.* 2025;221:107983.
32. Haibe Y, Kreidieh M, El Hajj H, Khalifeh I, Mukherji D, Temraz S, et al. Resistance Mechanisms to Anti-angiogenic Therapies in Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:221.
33. Mortezaee K. Immune escape: A critical hallmark in solid tumors. *Life Sci.* 2020;258:118110.
34. Das B, Dash SR, Patel H, Sinha S, Bhal S, Paul S, et al. Quinacrine inhibits HIF-1alpha/VEGF-A mediated angiogenesis by disrupting the interaction between cMET and ABCG2 in patient-derived breast cancer stem cells. *Phytomedicine.* 2023;117:154914.
35. Ceci C, Atzori MG, Lacal PM, Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its Inhibition in Modulating Tumor Invasion: Experimental Evidence in Different Metastatic Cancer Models. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
36. Bokhari SMZ, Hamar P. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): An Angiogenesis Bypass in Malignant Tumors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17).
37. Cao G, Fan P, Ma R, Wang Q, He L, Niu H, et al. MiR-210 regulates lung adenocarcinoma by targeting HIF-1alpha. *Heliyon.* 2023;9(5):e16079.
38. Fox SB, Gasparini G, Harris AL. Angiogenesis: pathological, prognostic, and growth-factor pathways and their link to trial design and anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2001;2(5):278-89.

39. Lee C, Kim MJ, Kumar A, Lee HW, Yang Y, Kim Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):170.
40. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med.* 2001;7(9):987-9.
41. Roberts WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci.* 1995;108 (Pt 6):2369-79.
42. Helmlinger G, Endo M, Ferrara N, Hlatky L, Jain RK. Formation of endothelial cell networks. *Nature.* 2000;405(6783):139-41.
43. Rafii S, Lyden D, Benezra R, Hattori K, Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer.* 2002;2(11):826-35.
44. Das S, Marsden PA. Angiogenesis in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1561-3.
45. Molhoek KR, Erdag G, Rasamny JK, Murphy C, Deacon D, Patterson JW, et al. VEGFR-2 expression in human melanoma: revised assessment. *Int J Cancer.* 2011;129(12):2807-15.
46. Spannuth WA, Nick AM, Jennings NB, Armaiz-Pena GN, Mangala LS, Danes CG, et al. Functional significance of VEGFR-2 on ovarian cancer cells. *Int J Cancer.* 2009;124(5):1045-53.
47. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(8):863-71.
48. Padro T, Bieker R, Ruiz S, Steins M, Retzlaff S, Burger H, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its cellular receptor KDR (VEGFR-2) in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2002;16(7):1302-10.
49. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol.* 2012;5:63.
50. Valtola R, Salven P, Heikkila P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J Pathol.* 1999;154(5):1381-90.
51. Saintigny P, Kambouchner M, Ly M, Gomes N, Sainte-Catherine O, Vassy R, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor VEGFR-3 in non-small-cell lung cancer: concurrent expression in cancer cells from primary tumour and metastatic lymph node. *Lung Cancer.* 2007;58(2):205-13.
52. Yonemura Y, Fushida S, Bando E, Kinoshita K, Miwa K, Endo Y, et al. Lymphangiogenesis and the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-3 in gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(7):918-23.
53. Su JL, Yen CJ, Chen PS, Chuang SE, Hong CC, Kuo IH, et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer.* 2007;96(4):541-5.
54. Simiantonaki N, Jayasinghe C, Michel-Schmidt R, Peters K, Hermanns MI, Kirkpatrick CJ. Hypoxia-induced epithelial VEGF-C/VEGFR-3 upregulation in carcinoma cell lines. *Int J Oncol.* 2008;32(3):585-92.
55. Saba NF, Vijayvargiya P, Vermorken JB, Rodrigo JP, Willems SM, Zidar N, et al. Targeting Angiogenesis in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Opportunities in the Immunotherapy Era. *Cancers (Basel).* 2022;14(5).
56. Zhu C, Gu L, Liu Z, Li J, Yao M, Fang C. Correlation between vascular endothelial growth factor pathway and immune microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2021;21(1):836.

57. de Aguiar RB, de Moraes JZ. Exploring the Immunological Mechanisms Underlying the Anti-vascular Endothelial Growth Factor Activity in Tumors. *Front Immunol.* 2019;10:1023.
58. Lin Z, Zhang Q, Luo W. Angiogenesis inhibitors as therapeutic agents in cancer: Challenges and future directions. *Eur J Pharmacol.* 2016;793:76-81.
59. Ip EH, Saldana S, Miller KD, Carlos RC, Gareen IF, Sparano JA, et al. Tolerability of bevacizumab and chemotherapy in a phase 3 clinical trial with human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: A trajectory analysis of adverse events. *Cancer.* 2021;127(24):4546-56.
60. Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, Guba B, Wild C, Siebert U. Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2010;15(11):1179-91.
61. Singh AD, Parmar S. Ramucirumab (Cyramza): A Breakthrough Treatment for Gastric Cancer. *P T.* 2015;40(7):430-68.
62. Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol MZI, Pourgholami MH. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol.* 2023;949:175586.
63. Tang L, Wang T, Zhang Q, Yu S, Li W, Yao S, et al. Safety and Efficacy of Treatment with/without Ramucirumab in Advanced or Metastatic Cancer: A Meta-Analysis of 11 Global, Double-Blind, Phase 3 Randomized Controlled Trials. *J Oncol.* 2022;2022:2476469.
64. Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18363-70.
65. Ge P, Han C, Reyila A, Liu D, Hong W, Liu J, et al. Risk of antiangiogenic adverse events in metastatic colorectal cancer patients receiving aflibercept in combination with chemotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(35):e34793.
66. Zafarakas M, Papasozomenou P, Emmanouilides C. Sorafenib in breast cancer treatment: A systematic review and overview of clinical trials. *World J Clin Oncol.* 2016;7(4):331-6.
67. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64(19):7099-109.
68. Zhu YJ, Zheng B, Wang HY, Chen L. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(5):614-22.
69. Motzer RJ, Escudier B, Gannon A, Figlin RA. Sunitinib: Ten Years of Successful Clinical Use and Study in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Oncologist.* 2017;22(1):41-52.
70. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2:13.
71. Chen Y, Tortorici MA, Garrett M, Hee B, Klamerus KJ, Pithavala YK. Clinical pharmacology of axitinib. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(9):713-25.
72. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
73. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res.* 2008;14(22):7272-83.

74. Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama HO, Shinohara N, Nakazawa H, et al. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2592-602.
75. Harris PA, Bolor A, Cheung M, Kumar R, Crosby RM, Davis-Ward RG, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *J Med Chem*. 2008;51(15):4632-40.
76. Miyamoto S, Kakutani S, Sato Y, Hanashi A, Kinoshita Y, Ishikawa A. Drug review: Pazopanib. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(6):503-13.
77. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(7):2012-21.
78. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(12):4220-7.
79. Deeks ED. Cabozantinib: A Review in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol*. 2019;14(1):107-13.
80. Li H, Huang H, Zhang T, Feng H, Wang S, Zhang Y, et al. Apatinib: A Novel Antiangiogenic Drug in Monotherapy or Combination Immunotherapy for Digestive System Malignancies. *Front Immunol*. 2022;13:937307.
81. Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3219-25.
82. Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, Zhao HY, Wu CP, Wang F, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters. *Cancer Res*. 2010;70(20):7981-91.
83. Cui LS, Wei MR, Fu J, Guo JR, Ke Q, Huang QZ, et al. Apatinib-Induced STAT1/NK axis activation augments PD-1 inhibitor efficacy in advanced Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep*. 2025.
84. Peng L, Ye X, Hong Y, Zhang J, Dong Y, Zhao Q. Treatment-related toxicities of apatinib in solid tumors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(63):32262-70.
85. Kitamura S, Maeda T, Yanagi T. Vandetanib inhibits cell growth in EGFR-expressing cutaneous squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;531(3):396-401.
86. Yan H, Wu W, Hu Y, Li J, Xu J, Chen X, et al. Regorafenib inhibits EphA2 phosphorylation and leads to liver damage via the ERK/MDM2/p53 axis. *Nat Commun*. 2023;14(1):2756.
87. Tong M, Che N, Zhou L, Luk ST, Kau PW, Chai S, et al. Efficacy of annexin A3 blockade in sensitizing hepatocellular carcinoma to sorafenib and regorafenib. *J Hepatol*. 2018;69(4):826-39.
88. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
89. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-29.

90. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*. 2019;79(6):665-74.
91. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, Miyazaki K, Nakamura K, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014;6:18.
92. Kim BH, Yu SJ, Kang W, Cho SB, Park SY, Kim SU, et al. Expert consensus on the management of adverse events in patients receiving lenvatinib for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):428-39.
93. Tang W, McCormick A, Li J, Masson E. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cediranib. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):689-702.
94. Schneider BP, Shen F, Miller KD. Pharmacogenetic biomarkers for the prediction of response to antiangiogenic treatment. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e427-36.
95. Frandsen S, Kopp S, Wehland M, Pietsch J, Infanger M, Grimm D. Latest Results for Anti-Angiogenic Drugs in Cancer Treatment. *Curr Pharm Des*. 2016;22(39):5927-42.
96. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022;400(10360):1345-62.
97. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and Metabolic Implications of Novel Targeted Cancer Therapies: Focus on Kinase Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(10):1160-78.
98. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(2).
99. Tinhofer I, Johrens K, Keilholz U, Kaufmann A, Lehmann A, Weichert W, 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):514-21.
100. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):269-82.
101. 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).
102. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
103. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.
104. 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.
105. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, 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):679-90.
106. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, 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):1367-75.
107. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.

108. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wunsch-Filho V, Divaris K, 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):1619-25.
109. 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).
110. 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):52-7.
111. 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):1433-43.
112. 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):615-24.
113. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck*. 2014;36(2):181-6.
114. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. Publisher Correction: The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(10):662.
115. Varier I, Keeley BR, Krupar R, Patsias A, Dong J, Gupta N, et al. Clinical characteristics and outcomes of oropharyngeal carcinoma related to high-risk non-human papillomavirus16 viral subtypes. *Head Neck*. 2016;38(9):1330-7.
116. Konrad Klinghammer MBea. Onkopedia Leitlinien Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome 2022 [updated 10.2025; cited 2025 31.10.]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kopf-hals-plattenepithelkarzinome/@@guideline/html/index.html#litID0ET2AG>.
117. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444-54.
118. Zhong J, Sundersingh M, Dyker K, Currie S, Vaidyanathan S, Prestwich R, 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.
119. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M, et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):239-51.
120. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Berlin: AWMF online; 2021 2025-05-04.
121. Klinghammer K, Boxberg M, Brossart P, Budach W, Dietz A, Flentje M, et al. Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome – Onkopedia Leitlinie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2022 2022-10.
122. Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(2):123-8.
123. Iyer SG, Pradhan SA, Pai PS, Patil S. Surgical treatment outcomes of localized squamous carcinoma of buccal mucosa. *Head Neck*. 2004;26(10):897-902.
124. Glanzmann C, Gratz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiother Oncol*. 1995;36(2):94-100.
125. Kovacs AF. Relevance of positive margins in case of adjuvant therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(5):447-53.

126. Wolff D, Hassfeld S, Hofele C. Influence of marginal and segmental mandibular resection on the survival rate in patients with squamous cell carcinoma of the inferior parts of the oral cavity. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004;32(5):318-23.
127. Coatesworth AP, MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck.* 2002;24(3):258-61.
128. Cummings B, Keane T, Pintilie M, Warde P, Waldron J, Payne D, et al. Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2007;85(1):7-16.
129. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, 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;156:281-93.
130. Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, 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):1076-84.
131. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, 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):238-43.
132. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, 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):845-52.
133. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, 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):2105-14.
134. Leitlinienprogramm O. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1. 2019.
135. Fulcher CD, Haigentz M, Jr., Ow TJ, Education Committee of the American H, Neck S. AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2018;40(4):676-86.
136. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *Lancet.* 2021;398(10318):2289-99.
137. Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):571-80.
138. Hutchins B, Starling GC, McCoy MA, Herzyk D, Poulet FM, Dulos J, et al. Biophysical and Immunological Characterization and In Vivo Pharmacokinetics and Toxicology in Nonhuman Primates of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(6):1298-307.
139. 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.
140. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, 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):916-24.

141. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.

142. Guigay J, Auperin A, Fayette J, Saada-Bouzzid E, Lafond C, Taberna M, 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):463-75.

143. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, 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):2071-6.

144. Gebre-Medhin M, Brun E, Engstrom P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, 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.

145. Tao Y, Auperin A, Sun X, Sire C, Martin L, Coutte A, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: The safety phase of a randomised phase III trial GORTEC 2017-01 (REACH). *Eur J Cancer.* 2020;141:21-9.

146. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, 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):450-62.

147. Ruhle A, Weymann M, Behrens M, Marschner S, Haderlein M, Fabian A, et al. A Multicenter Evaluation of Different Chemotherapy Regimens in Older Adults With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Undergoing Definitive Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;118(5):1282-93.

148. Tahara M, Greil R, Rischin D, Harrington KJ, Burtness B, de Castro G, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-048 study. *Eur J Cancer.* 2025;221:115395.

149. Dunn LA, Ho AL, Pfister DG. Head and Neck Cancer: A Review. *JAMA.* 2025.

150. Mo Y, Pan Y, Zhang B, Zhang J, Su Y, Liu Z, et al. Apatinib combined with camrelizumab in the treatment of recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: a prospective multicenter phase II study. *Front Immunol.* 2023;14:1298418.

151. Tang LQ, Li XY, Li ZM, Liu ZG, Lin MZ, Zhou H, et al. The efficacy and safety of apatinib plus capecitabine in platinum-refractory metastatic and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma: a prospective, phase II trial. *BMC Med.* 2023;21(1):94.

152. Li L, Kong F, Zhang L, Li X, Fu X, Wang X, et al. Apatinib, a novel VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor, for relapsed and refractory nasopharyngeal carcinoma: data from an open-label, single-arm, exploratory study. *Invest New Drugs.* 2020;38(6):1847-53.

153. Liu X, Guo L, Xie FY, Hu WH, Chen MY, He QM, et al. Adjuvant Apatinib in Nasopharyngeal Carcinoma With Residual Epstein-Barr Virus DNA After Radiation Therapy: A Biomarker-Driven, Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;113(5):1063-71.

154. Ruan X, Liang JH, Pan Y, Cai R, Zhang RJ, He Z, et al. Apatinib for the treatment of metastatic or locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma after failure of

- chemotherapy: A multicenter, single-arm, prospective phase 2 study. *Cancer*. 2021;127(17):3163-71.
155. Ju WT, Xia RH, Zhu DW, Dou SJ, Zhu GP, Dong MJ, et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2022;13(1):5378.
156. Yuan L, Jia GD, Lv XF, Xie SY, Guo SS, Lin DF, et al. Camrelizumab combined with apatinib in patients with first-line platinum-resistant or PD-1 inhibitor resistant recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Commun*. 2023;14(1):4893.
157. Ding X, Zhang WJ, You R, Zou X, Wang ZQ, Ouyang YF, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2571-82.
158. Liang H, Jiang YF, Liu GY, Wang L, Wang JW, Lu N, et al. Camrelizumab and apatinib plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy in stage N3 nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 clinical trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):1029.
159. Swiecicki PL, Bellile EL, Brummel CV, Brenner JC, Worden FP. Efficacy of axitinib in metastatic head and neck cancer with novel radiographic response criteria. *Cancer*. 2021;127(2):219-28.
160. Swiecicki PL, Zhao L, Belile E, Sacco AG, Chepeha DB, Dobrosotskaya I, et al. A phase II study evaluating axitinib in patients with unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs*. 2015;33(6):1248-56.
161. Hui EP, Ma BBY, Loong HHH, Mo F, Li L, King AD, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Axitinib in Nasopharyngeal Carcinoma: A Preclinical and Phase II Correlative Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(5):1030-7.
162. Desilets A, Pfister DG, Stein S, Wong W, Sherman EJ, Fettes J, et al. A phase 1 study of concurrent cabozantinib and cetuximab in recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2024;154:106861.
163. Saba NF, Chaudhary R, Kirtane K, Marra A, Ekpenyong A, McCook-Veal A, et al. Pembrolizumab and Cabozantinib in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Long-term Survival Update with a Biomarker Analysis. *Clin Cancer Res*. 2024;30(20):4601-8.
164. Saba NF, Steuer CE, Ekpenyong A, McCook-Veal A, Magliocca K, Patel M, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2023;29(4):880-7.
165. Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, Blair EA, Witt ME, Williams R, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2304-9.
166. Ahn PH, Machtay M, Anne PR, Cognetti D, Keane WM, Wuthrick E, et al. Phase I Trial Using Induction Cisplatin, Docetaxel, 5-FU and Erlotinib Followed by Cisplatin, Bevacizumab and Erlotinib With Concurrent Radiotherapy for Advanced Head and Neck Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(5):441-6.
167. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson K, Witt ME, Dekker A, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1732-41.
168. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, Kim J, Garden AS, Mechalakos J, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):172-80.

169. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):247-57.
170. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2012;118(20):5008-14.
171. Hainsworth JD, Spigel DR, Greco FA, Shipley DL, Peyton J, Rubin M, et al. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Cancer J*. 2011;17(5):267-72.
172. Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, Baxi S, Smith-Marrone S, Schupak K, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1(Suppl 1):E566-70.
173. Yao M, Galanopoulos N, Lavertu P, Fu P, Gibson M, Argiris A, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2015;37(11):1665-71.
174. Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, et al. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2013;24(1):220-5.
175. Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, Branstetter BF, Zhong S, Raez LE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1140-5.
176. Argiris A, Bauman JE, Ohr J, Gooding WE, Heron DE, Duvvuri U, et al. Phase II randomized trial of radiation therapy, cetuximab, and pemetrexed with or without bevacizumab in patients with locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1594-600.
177. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, Broadwater G, Peterson BL, Carroll MD, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(5):1404-14.
178. Zhou T, Yang Y, Ma S, Lin L, Zhou T, Zhang C, et al. Bevacizumab versus placebo in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase II trial. *ESMO Open*. 2021;6(6):100313.
179. Argiris A, Li S, Savvides P, Ohr JP, Gilbert J, Levine MA, et al. Phase III Randomized Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3266-74.
180. Lee NY, Harris J, Kim J, Garden A, Mechalakos J, Pfister DG, et al. Long-term Outcomes of Bevacizumab and Chemoradiation for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2316094.
181. Chong WQ, Low JL, Tay JK, Le TBU, Goh GS, Sooi K, et al. Pembrolizumab with or without bevacizumab in platinum-resistant recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(2):175-86.
182. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1154-63.

183. Chen TH, Chang PM, Yang MH. Combination of pembrolizumab and lenvatinib is a potential treatment option for heavily pretreated recurrent and metastatic head and neck cancer. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(4):361-7.
184. Lim WT, Ng QS, Ivy P, Leong SS, Singh O, Chowbay B, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5481-9.
185. Adkins D, Mehan P, Ley J, Siegel MJ, Siegel BA, Dehdashti F, et al. Pazopanib plus cetuximab in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, phase 1b and expansion study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1082-93.
186. Adkins D, Ley JC, Liu J, Oppelt P. Ramucirumab in combination with pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a single-centre, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(7):888-900.
187. Gilbert J, Schell MJ, Zhao X, Murphy B, Tanvetyanon T, Leon ME, et al. A randomized phase II efficacy and correlative studies of cetuximab with or without sorafenib in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51(4):376-82.
188. Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone PP, LeBlanc M, Wolf GT, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3330-5.
189. Xue C, Huang Y, Huang PY, Yu QT, Pan JJ, Liu LZ, et al. Phase II study of sorafenib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil to treat recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24(4):1055-61.
190. Elser C, Siu LL, Winkquist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3766-73.
191. Choong NW, Kozloff M, Taber D, Hu HS, Wade J, 3rd, Ivy P, et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2010;28(5):677-83.
192. Fountzilas G, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(4):649-60.
193. Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):21-8.
194. Hui EP, Ma BBY, King AD, Mo F, Chan SL, Kam MKM, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol.* 2011;22(6):1280-7.
195. Limaye S, Riley S, Zhao S, O'Neill A, Posner M, Adkins D, et al. A randomized phase II study of docetaxel with or without vandetanib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oral Oncol.* 2013;49(8):835-41.
196. Papadimitrakopoulou VA, Frank SJ, Cohen EW, Hirsch FR, Myers JN, Heymach JV, et al. Phase I study of vandetanib with radiation therapy with or without cisplatin in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38(3):439-47.