

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms

Kurzversion 1.0 - Januar 2019
AWMF-Registernummer: 017 - 076OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1.	Herausgeber	5
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en).....	5
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4.	Kontakt.....	5
1.5.	Zitierweise	5
1.6.	Besonderer Hinweis	6
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	6
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
1.10.	Verwendete Abkürzungen.....	7
2.	Einführung.....	10
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	10
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	10
2.1.2.	Adressaten	10
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	11
2.2.	Grundlagen der Methodik	11
3.	Epidemiologie	12
3.1.	Prävalenz/ Inzidenz	12
3.2.	Risikofaktoren	12
4.	Prognose/Prädiktion	13
4.1.	Prognostische und prädiktive Faktoren	13
4.2.	Definition anatomischer Regionen, TNM	14
4.3.	Histopathologischer Befundbericht	16
4.4.	Sicherheitsabstand.....	18
5.	Früherkennung.....	18
6.	Klinische Diagnostik.....	19
6.1.	Klinische Untersuchung	19
6.2.	Unterschied der pT-Klassifikation zu cT-Klassifikation	19
6.3.	Bildgebung	19

6.4.	Exzisions-Biopsien, Biopsien	20
6.5.	Wächterlymphknoten	20
6.6.	20	
6.7.	Patienteninformation / Aufklärung	21
7.	Behandlungsempfehlungen	22
7.1.	Prätherapeutische Tracheotomie.....	22
7.2.	Karzinome in den UICC Stadien I und II: cT1 cN0 und cT2 cN0	22
7.3.	Prinzipielle Betrachtungen multimodaler Therapieansätze	23
7.4.	Neck-dissection	30
7.5.	Rekonstruktive Chirurgie nach Teil-, Laryngektomie und Laryngopharyngektomie.....	31
7.6.	Resektionstechniken	31
7.7.	Residualtumor, Rezidiv und rezidivierende Metastasierung.....	32
7.8.	Funktionalität und Lebensqualität	32
7.9.	Supportive Therapie.....	33
7.10.	Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie	34
7.11.	Palliative Therapie.....	37
8.	Nachsorge und Rehabilitation	38
8.1.	Klinisch-anamnestische Untersuchung	38
8.2.	Bildgebung in der Nachsorge.....	38
8.3.	Wertigkeit der Kontroll-Mikrolaryngoskopie	39
8.4.	Molekulare Diagnostik in der Nachsorge.....	39
8.5.	Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung	39
9.	Versorgungsstrukturen	39
10.	Qualitätsindiatoren	39
11.	Anlagen	40
11.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	40
11.1.1.	Koordination und Redaktion.....	40
11.1.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	40
11.1.3.	Steuerungsgruppe und Arbeitsgruppen der Leitlinie	42
11.1.4.	Patientenbeteiligung	43
11.1.5.	Methodische Begleitung	43
11.2.	Grundlagen der Methodik	44
11.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)	44

11.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	45
11.2.3.	Statements	46
11.2.4.	Expertenkonsens (EK).....	46
11.2.5.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	46
12.	Abbildungsverzeichnis.....	48
13.	Tabellenverzeichnis.....	48
14.	Literaturverzeichnis.....	49

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Kurzversion 1.0 – Januar 2019, AWMF-Registernummer: 017 - 076OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/> (Zugriff am: TT:MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssysteme ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms (AWMF-Registernummer: 017 - 076OL). Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle(n) (ggf. als separates Dokument, sonst im Leitlinienreport)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Im Kapitel 11.1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt. Darüber hinausgehenden Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Ca	carcinoma
CIPN	Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität
CT	Computertomografie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe

Abkürzung	Erläuterung
ECE	extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten
EK	Expertenkonsens
FDG-PET-CT	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomografie
FEES	fiberendoskopische Schluckuntersuchung (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)
FU	Fluorouracil
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Humane Papillomaviren
ICD	International Classification of Diseases
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KOF	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
MBO	(Muster-)Berufsordnung (der Bundesärztekammer)
MRT / MR	Magnetresonanztomographie (Kurzform: MR)
ND	neck dissection
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
RAS	rat sarcoma
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid
RTOG	The Radiation Therapy Oncology Group
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Abkürzung	Erläuterung
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
ST	Statement
TLM	transoraler Lasermikrochirurgie
TORS	transoral robotic surgery
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
WHO	World Health Organization

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Larynxkarzinom ist der dritthäufigste maligne Tumor des Kopf-Hals-Bereiches mit einer Vielzahl therapeutischer Optionen, deren Indikation bis dato sehr uneinheitlich umgesetzt wird.

Ziel der Leitlinie ist daher die Erarbeitung evidenz- und konsensbasierter Empfehlungen und Statements für die Therapie des Kehlkopfkarzinoms. Darüber hinaus sollen Empfehlungen für die Früherkennung, Diagnostik, Nachsorge und Rehabilitation erarbeitet werden.

Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie soll allgemein dem interdisziplinären Charakter in Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge gerecht werden.

Mithilfe der Leitlinie werden evidenzbasiert diagnostische und insbesondere therapeutische Verfahren mit dem primären Ziel des Organerhalts empfohlen, aber auch deren Grenzen aufgezeigt werden. Des Weiteren wurden Maßnahmen zur Früherkennung des Kehlkopfkarzinoms erarbeitet werden. Ein weiterer Inhalt ist die funktionelle Rehabilitation nach der Behandlung von Kehlkopfkarzinomen.

Daneben werden Therapieempfehlungen zur Behandlung der Lymphabflusswege gegeben. Schließlich werden Konzepte der palliativen Behandlung vermittelt.

In der Leitlinie wurden auch Empfehlungen für die Nachsorge von Patienten mit Larynxkarzinom erarbeitet.

Die Leitlinie soll eine zuverlässige Unterstützung beim Erreichen der therapeutischen Ziele sein und dazu beitragen, die Häufigkeit vermeidbarer Komplikationen zu reduzieren.

Patienten und Angehörige sollen durch die Leitlinie verständliche und nachvollziehbare Informationen über die entsprechenden Therapiekonzepte erhalten.

Durch die in der Leitlinie erarbeiteten Empfehlungen einer optimalen und standardisierten Diagnose einschließlich entsprechender Maßnahmen zur Früherkennung könnte erwartet werden dass Patienten mit Karzinomen des Kehlkopfes in einem früheren Stadium zur Therapie kommen und damit eine bessere Prognose haben. Das Ziel einer situationsgerechten Therapie ist die Verbesserung der funktionellen Ergebnisse und damit auch der Lebensqualität sowie die Reduktion der Toxizität der Behandlung.

2.1.2. Adressaten

Patientenzielgruppe dieser Leitlinie sind erwachsene Männer und Frauen, bei denen aufgrund von funktionellen Störungen der Stimmbildung, der Atmung oder des Schluckens der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Tumors des Kehlkopfes

besteht und diejenigen, bei denen ein Kehlkopftumor bereits diagnostiziert oder sogar schon behandelt wurde.

Anwenderzielgruppe sind Behandler, die im stationären oder im ambulanten Bereich tätig sind, (insbesondere HNO- und Hausärzte).

Folgende Berufsgruppen werden angesprochen:

- Ärzte, insbesondere HNO-Ärzte, Phoniater, Radioonkologen, Hämatonkologen, Pathologen, Radiologen, MKG-Chirurgen und Hausärzte
- Logopäden, Psychologen, Sozialarbeiter

Weitere indirekte Adressaten sind Zahnärzte.

Darüber hinaus richtet sich die Leitlinie mit ihrer Patientenleitlinie an Patienten, deren Angehörige und interessierte Laien.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie, bei dringendem Änderungsbedarf können im Rahmen von Amendments einzelnen Themen aktualisiert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

larynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Hinweis: Die ausführliche Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie findet sich im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>).

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sowie Erläuterungen zum Management von Interessenkonflikten sind im Anhang (Kapitel 11.2) erläutert.

3. Epidemiologie

3.1. Prävalenz/ Inzidenz

Das Larynxkarzinom ist nach dem Mundhöhlen- und Rachenkarzinom der dritthäufigste bösartige Tumor im Kopf-Halsbereich. Die altersstandardisierte Inzidenzrate lag in Deutschland im Jahr 2012 bei 5,4 pro 100.000 bei Männern und bei 1,0 pro 100.000 bei Frauen. Es erkranken pro Jahr derzeit etwa 3100 Männer und 490 Frauen neu an einem Larynxkarzinom [1].

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.1.	<p>Die geschätzte rohe Inzidenzrate für das Larynxkarzinom für 2016 beträgt 8,0 pro 100.000 bei Männern und 1,4 pro 100.000 bei Frauen.</p> <p>Seit 2000 nimmt die Erkrankungsrate beim Larynxkarzinom bei jüngeren Männern deutlich ab. Auch bei älteren Männern ist eine leichte Abnahme zu beobachten. Im gleichen Zeitraum ist die Inzidenzrate bei Frauen konstant geblieben. Die Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern geringer geworden.</p> <p>Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 64 Jahren und bei Männern bei 66 Jahren.</p>			EK

3.2. Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.2.	Tabakkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Larynxkarzinoms.			EK
3.3.	Alkoholkonsum ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung des Larynxkarzinoms.			EK
3.4.	<p>Bei Asbestexposition, intensiver und mehrjähriger Exposition gegenüber schwefelsäurehaltigen Aerosolen und bei ionisierenden Strahlen z.B. durch Uran ist das Larynxkarzinom als Berufskrankheit anerkannt.</p> <p>Weitere berufliche Faktoren, wie Zementstaub, Holzstaub und Emissionen aus polycyclischen Aromaten, erwiesen sich in Metaanalysen als weniger bedeutend.</p>			EK
3.5.	Die Adressaten dieser Leitlinie sollten ihre Patienten darauf hinweisen, den Tabakkonsum aufzugeben und den Alkoholkonsum weitgehend zu reduzieren.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
3.6.	Bei klinischem Verdacht auf eine mögliche Vorläuferläsion eines Larynxkarzinoms (z.B. Leukoplakie, Erythroplakie, papillomatöse Schleimhautveränderungen) soll eine histologische Abklärung erfolgen, bevorzugt als Exzisionsbiopsie. Bei mittelschwerer oder schwerer Dysplasie/squamöse intraepitheliale Neoplasie sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen.			EK

Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird im folgenden Text einheitlich der Begriff der Vorläuferläsion anstelle der sehr unterschiedlichen häufig synonym genutzten Bezeichnungen (Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, potentiell maligne Läsion, Precursorläsion etc.) verwendet.

4. Prognose/Prädiktion

4.1. Prognostische und prädiktive Faktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	Die Prognose des Larynxkarzinoms hängt im Wesentlichen von der Lokalisation, TNM-Klassifikation und vom R-Status ab. Ferner sind die Differenzierung und das Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) prognoserelevant. Glottische Karzinome haben die beste, subglottische Karzinome die schlechteste Prognose			EK
4.2.	Im Gegensatz zum Oropharynxkarzinom spielt beim Larynxkarzinom der HPV-Status als prognostischer Faktor keine Rolle			EK

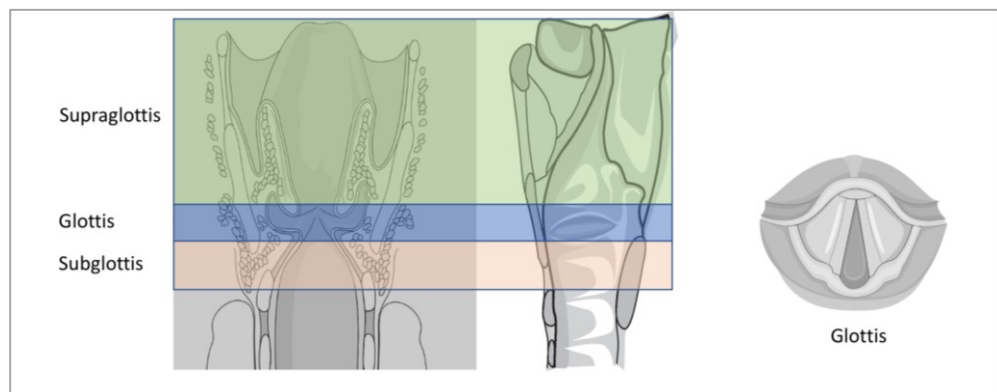
4.2. Definition anatomischer Regionen, TNM

Der Kehlkopf wird in drei Regionen unterteilt:

- Supraglottis
- Glottis
- Subglottis

Diese 3 Regionen werden auch in der TNM-Klassifikation gesondert berücksichtigt [2]. Besondere Bedeutung für die Tumorausdehnung hat der präepiglottische Raum.

Abbildung 1: Die drei Regionen des Kehlkopfes [3]



TNM-Klassifikation der Larynxkarzinome und R-Klassifikation (2017)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.3.	<p>Die Tumorstadien gemäß der TNM Klassifikation sind die wichtigsten prognostischen Faktoren beim Larynx-Karzinom und soll in allen Fällen in der jeweils gültigen Fassung angewendet werden.</p> <p>Die R-Klassifikation soll angegeben werden.</p> <p>Als zusätzliche Parameter am Primärtumor sollen erhoben werden: Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheiden-Invasion und Differenzierungsgrad.</p> <p>Zur Festlegung der T-Kategorie soll der Kliniker die Einschätzung der Stimmlippenbeweglichkeit dem Pathologen mitteilen.</p>			EK

Die Kategorien der R-Klassifikation sind klar definiert. R gehören nicht zur obligaten TNM-Klassifikation, sondern beschreibt das Vorhandensein von Residualtumor nach Therapie, meistens nach einer operativen Therapie. Da die Anwendung der R-Klassifikation wichtige Informationen zu einer eventuell notwendigen weiteren Therapie und zur Prognose der Patienten beiträgt und da diese in der S3-Leitlinien gefordert wird, sollen einige Prinzipien nachfolgend dargestellt werden. Als R0 werden Karzinome definiert die in sano reseziert wurden, der exakte Abstand von Tumorverbänden zum Resektionsrand spielt keine Rolle, solange der unmittelbare Rand tumorfrei ist. Der minimale Abstand der Tumorverbände zum Resektionsrand sollte für alle relevanten Resektionsränder exakt angegeben werden (in mm/cm, siehe weiter unten). Eine R1-Situation liegt vor, wenn der Tumor mikroskopisch einen der Präparateränder unmittelbar erreicht, eine R2-Situation liegt vor, wenn makroskopisch Tumor im Patienten verblieben ist (dies gilt auch z. B. im Falle eines in sano operierten Primärtumors bei klinisch bekannter nicht operativ sanierter Metastasierung). Eine RX-Situation liegt vor, wenn der Resektionsrand histomorphologisch nicht sicher beurteilt werden kann (z.B. bei stark fragmentiertem Material). Für eine umfassendere Erläuterung der Kategorien vergleiche die entsprechende Literatur [2].

Die Angabe des R-Status ist an Resektaten und Exzisionsbiopsaten obligat, bei allen weiteren Biopsieformen ist die Angabe einer R-Klassifikation nicht sinnvoll.

4.3. Histopathologischer Befundbericht

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.4.	<p>Folgende Parameter sollen angegeben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisierung und -größe, • histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation, • lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen, • Lymphknotenmetastasen nach Level und Seite getrennt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der untersuchten LK, ○ Anzahl der befallenen LK, ○ größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen, ○ kapselüberschreitendes Tumorwachstum • Lymphgefäß-/Veneninvasion und perineurale Invasion, • Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe), • Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema, • Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsråder sowie für die invasive und die in situ-Komponente. 			EK
4.5.	Bei Biopsien soll die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen.			EK
4.6.	Resektate für den Pathologen sollen mit topographisch eindeutigen Informationen bezüglich der anatomischen Ausrichtung und der genauen Lokalisation versehen werden.			EK

Zu 4.4.

Die entsprechenden o.g. Parameter sind in der histopathologischen Befundbeschreibung (wo anwendbar) exakt anzugeben. Für Biopsate ergibt sich natürlicherweise eine reduzierte Anzahl an Parametern.

Biopsate:

Klinisch soll bei Biopsien eines manifesten makroskopisch eindeutigen Neoplasmas die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen (siehe auch unten). Der Untersuchungsauftrag an den Pathologen muss alle klinisch relevanten Informationen enthalten. Bei unklarem Befund soll die Biopsie nach Rücksprache mit dem Pathologen wiederholt werden.

Resektate:

Im Fall von Resektaten soll das Tumorpräparat vom Operateur mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie (Faden- oder Farbmarkierung, Nadelmarkierung, Uhrzifferblattschema) an den Pathologen übersandt werden [3]. Im Zweifelsfall sollte eine persönliche Rücksprache erfolgen. Bei einer Neck-dissection müssen die Level separat markiert, oder -präferentiell - als einzelne Präparate portioniert zur pathohistologischen Untersuchung eingeschickt werden. Die Schnittränder am Resektat können nach klinischer Relevanz mittel Schnellschnitt untersucht werden, damit bei Tumorbefall eventuell in gleicher Sitzung nachreseziert werden kann. Zu favorisieren ist eine en-bloc-Übersendung und eine Präparation der Ränder durch den Pathologen im Schnellschnitt. Areale mit spezifischen klinischen Fragestellungen sollten hierbei gesondert markiert werden. Diese Vorgehensweise erhält die Integrität des Präparates bestmöglich und erlaubt die sicherste Aussage zum R-Status, da nicht retrospektiv kleinteilige Entnahmen virtuell aneinander adaptiert werden müssen. Sollte eine sichere en-bloc Resektion nicht möglich sein, ist die Übersendung separater Randschnitte geeignet, die idealerweise ebenfalls als Schnellschnitte zu den Pathologen geschickt werden sollten.

Nach laserchirurgischen Verfahren ist die Beurteilung der Ränder oftmals erschwert aufgrund der Karbonisation bzw. Hitzeschädigung des Gewebes. Hier ist auch eine Übersendung von en-bloc Resektaten regelhaft nicht möglich. Die gesondert zu entnehmenden Randschnitte sollten daher mit „kalten“ Instrumenten gewonnen werden.

Lymphknoten:

Eine lokale Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ist ein verlässlicher negativer Prädiktor für die Prognose, wobei der Krankheitsverlauf umso ungünstiger ist, je mehr Knoten befallen sind. Weiterhin beeinflussen eine Beteiligung der kaudalen Level (IV und V) und ein kapselüberschreitendes Wachstum die Prognose negativ [4-12]. Präferentiell erfolgt eine Portionierung der Level durch den Chirurgen, da selbst unter Anbringung von Markierungen eine exakte ex-situ Zuordnung in der Pathologie nur sehr eingeschränkt möglich ist. Hierbei ist eine Durchtrennung von Lymphknoten (insbesondere mit Metastasen) zu vermeiden, die Lymphknoten sollten dem Level zugeordnet werden, in dem der größte Lymphknotendurchmesser zur Darstellung kommt. Strukturen von besonderem Interesse sollten gesondert markiert werden.

Der histopathologische Befund der Neck-dissection Präparate sollte die Halsseite, die ausgeräumten Level, die Gesamtanzahl der Lymphknoten mit Anzahl der befallenen Lymphknoten pro Level, den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase, zusätzlich entfernte Strukturen und - falls vorhanden - Angaben über ein lymphknotenkapselüberschreitendes Wachstum beinhalten. Die Detektion von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten bzw. von Mikrometastasen die ausschließlich mittels Immunhistologie nachgewiesen werden können, ist momentan noch von unklarer klinischer Relevanz [13].

Zu weiterführenden Erläuterungen bzgl. der histopathologischen Beurteilung von Larynxkarzinomen verweisen wir auf die aktuelle S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches 1. Auflage [3].

4.4. Sicherheitsabstand

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.7.	Bei transoraler-laserchirurgischer Resektion von T1/T2- Glottiskarzinomen mit strenger Begrenzung auf die Stimmrinne soll ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm eingehalten werden.			EK
4.8.	Bei der Laryngektomie von T3 und T4a Karzinomen sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm eingehalten werden.			EK

5. Früherkennung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Beim Kehlkopfkrebs ist es nicht sinnvoll, die gesamte Bevölkerung einem Screening zu unterziehen.			EK
5.2.	Ein Screening auf ein Larynxkarzinom bei einer Risikopopulation (Raucher, regelmäßig größere Mengen Alkohol) kann nicht empfohlen werden, da der Nachweis der Wirksamkeit, also einer Senkung von Inzidenz invasiver Karzinome und Mortalität gegenwärtig fehlt.			EK

6. Klinische Diagnostik

6.1. Klinische Untersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Bei allen Patienten mit Heiserkeit über mehr als 4 Wochen soll der Kehlkopf endoskopisch untersucht werden.			EK
6.2.	Die Symptome des Larynxkarzinoms sind abhängig von der Lokalisation des Tumors und gehen nicht immer mit einer Stimmveränderung einher, so dass auch bei über mehrere Wochen anhaltenden oder gar zunehmenden Schluckstörungen eine endoskopische Kehlkopfuntersuchung erfolgen soll.			EK

6.2. Unterschied der pT-Klassifikation zu cT-Klassifikation

Die überwiegende Zahl publizierter systematischer Untersuchungen, die die klinische Diagnostik in Bezug zu pathologischen Resultaten setzen, fokussieren auf die Frage, ob vorhandene Läsionen als solche durch die klinische Diagnostik korrekt erkannt werden, und ob die Dignität dieser Läsionen von der klinischen Diagnostik korrekt zugeordnet wird. Zur Frage der Unterschiede zwischen klinischer und pathologischer T-Klassifikation liegen kaum systematische Untersuchungen vor. Einzelne Publikationen zeigen beim Vergleich unterschiedlicher bildgebender Verfahren eine vergleichbare Genauigkeit in Bezug zur T-Klassifikation die durch die pathologische Untersuchung erhoben wurde.

Eine therapierelevante diagnostische Entscheidung hinsichtlich der T-Klassifikation besteht beim Larynxkarzinom in der Frage nach der Tumordinfiltration der Larynx-Knorpel. Eine Überschätzung der T-Kategorie aufgrund einer falsch positiven Beurteilung der Knorpel-Infiltration kann zu einer Übertherapie in Form einer operativen Entfernung des Larynx mit entsprechend erheblicher Einschränkung der Lebensqualität führen [14].

6.3. Bildgebung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.3.	Bei folgenden Patienten mit Larynxkarzinom soll eine Bildgebung durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Karzinome der Stimmlippen mit Bewegungseinschränkung oder Fixation • Karzinome der vorderen Kommissur mit Ausdehnung nach supra- und/oder subglottisch • Karzinome der Supraglottis außer bei Lokalisation am freien Rand der Epiglottis 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> Karzinome mit subglottischer Ausdehnung. 			
6.4.	Wird eine Bildgebung zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Larynxkarzinoms indiziert, sollen eine kontrastverstärkte CT und/oder eine MRT durchgeführt werden.			EK
6.5.	Zur Feststellung der N-Kategorie bei Patienten, bei denen ein MRT oder CT zur Ausbreitungsdiagnostik des Primärtumors benötigt wird, soll gleichzeitig die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden.			EK
6.6.	Nach kombinierter Radio-Chemotherapie sollte bei nodalpositiven Patienten mit Larynxkarzinomen (>/=N2) eine Surveillance mittels FDG-PET-CT als Alternative zur geplanten Salvage Neck-dissection durchgeführt werden.	B	1b	[15-19]
6.7.	Die Panendoskopie soll bei Patienten mit Larynxkarzinom durchgeführt werden.			EK

6.4. Exzisions-Biopsien, Biopsien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.8.	Kleine, umschriebene malignomsuspekte Schleimhautveränderungen z.B. der Stimmlippen sollen zur Diagnosesicherung vollständig entfernt werden (Exzisionsbiopsie) Bei größeren Tumoren sollen lediglich Biopsien durchgeführt werden.			EK

6.5. Wächterlymphknoten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.9.	Es kann keine Empfehlung für die Eignung der SLN Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung beim Larynxkarzinom ausgesprochen werden.			EK

6.6.

6.7. Patienteninformation / Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.10.	Die Information über seine Erkrankung und die daraus resultierenden therapeutischen Optionen einschließlich deren Alternativen ist für den Patienten Grundvoraussetzung, eine informierte Entscheidung zur Therapie zu treffen.			EK
6.11.	Der Patient soll entsprechend seinen individuellen Bedürfnissen ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden.			EK
6.12.	Neben der Aufklärung über therapeutische Maßnahmen sollte der Patient auch über die notwendige Rehabilitation einschließlich der sozialen und beruflichen Integration informiert werden.			EK

7. Behandlungsempfehlungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Die Behandlung des Larynxkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, medizinische Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.			EK

7.1. Prätherapeutische Tracheotomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.2.	Eine Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie durchgeführt wird, wirkt sich negativ auf die Prognose aus, weil häufiger Stomarezidive auftreten.			EK
7.3.	Vor einer geplanten totalen Laryngektomie sollte auf eine Tracheotomie verzichtet werden. Im Falle einer Dyspnoe kann im Rahmen der Erstdiagnostik ein transorales Tumorebulking zur Vermeidung einer Tracheotomie durchgeführt werden.			EK

7.2. Karzinome in den UICC Stadien I und II: cT1 cN0 und cT2 cN0

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.4.	Glottische bzw. supraglottische Larynxkarzinome der Stadien I und II haben ein Therapiemodalitäts-unabhängiges krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben von 82-100% (Stadium I) bzw. 82-92% (Stadium II).			EK
7.5.	Subglottische Karzinome der gleichen Tumorstadien haben eine ungünstigere Prognose.			EK
7.6.	Das Gesamtüberleben bei cT1 cN0 und cT2 cN0 nach chirurgischer Therapie und nach primärer Strahlentherapie unterscheidet sich nicht.			EK
7.7.	Patienten mit cT1 cN0 und cT2 cN0 sollten entweder eine alleinige chirurgische Therapie durch Teilresektion, bevorzugt transoral, oder eine alleinige Strahlentherapie erhalten. Die Stimmqualität nach transoraler Lasermikrochirurgie und primärer Radiotherapie des T1-Glottis-Ca ist gleichwertig.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.8.	Eine elektive Neck dissection soll bei Stadium I glottischen Karzinomen nicht erfolgen.			EK

7.3. Prinzipielle Betrachtungen multimodaler Therapieansätze

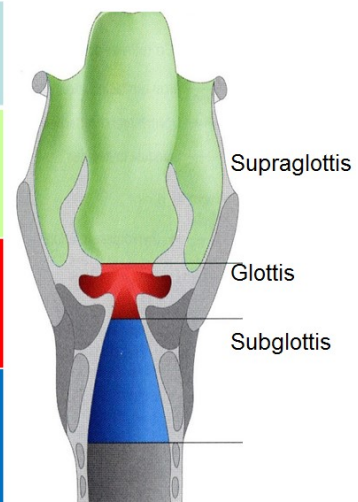
Statistische Daten der AJCC zeigen, dass bei Kopf-Hals-Tumoren in mehr als 50% der Fälle lokal fortgeschrittene Tumorstadien vorliegen. Diese Tumoren benötigen interdisziplinär abgestimmte komplexe Therapieverfahren. Die erreichten 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium III-IV (M0) liegen unter 40% [20]. Die Kombinationsmöglichkeiten sowie die zeitliche Sequenz der einzelnen Therapie-Modalitäten haben zur Entwicklung verschiedener Behandlungsstrategien des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms geführt:

- I. Operation + adjuvante Radiotherapie/Radiochemotherapie
- II. Primäre Radiochemotherapie gegebenenfalls gefolgt von einer Salvage-Operation
- III. Induktionschemotherapie + Operation/Radiotherapie/Radiochemotherapie
- IV. EGF-Rezeptor-Inhibitoren kombiniert mit einer Radiotherapie/Radiochemotherapie

Die genannten Behandlungsstrategien sind jeweils mit spezifischen Vor- und Nachteilen verbunden. Vor Behandlungsbeginn sollte deshalb im interdisziplinären Dialog für jeden Patienten das individuell bestmögliche Konzept ermittelt werden. Ein entsprechendes Entscheidungsschema zeigt die folgende Abbildung 2:

Abbildung 2: Übersicht Standards der Therapie des Larynxkarzinoms [21]

T-Kategorie	Teilresektion (TR) TLM*, TORS**, offene TR	Laryngektomie	Bestrahlung/ Multimodaler Organerhalt
T1	x		x
T2	x	(x) Einzelfälle	x
T3	x	x	x
T4a	(x) Einzelfälle	x	x
T4b*			x Prim. RadChem
T1	x		x Kleinfeldbestrahlung
T2	x		x Kleinfeldbestrahlung
T3	x	x	x Prim. RadChem
T4a	(x) Einzelfälle	x	x Prim. RadChem
T4b			x Prim. RadChem
T1	(x) Einzelfälle	x	(x) Einzelfälle
T2		x	(x) Einzelfälle
T3		x	x Prim. RadChem
T4a		x	x Prim. RadChem
T4b			x Prim. RadChem



*TLM: transorale Lasermikrochirurgie; **TORS: „transoral robotic surgery“

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.9.	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen (nicht metastasiertem) Larynxkarzinomen“ (Stadium III - IVA) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	ST	1a	[22-25]
7.10.	Die lokoregionäre Tumorkontrolle nach simultaner Radiochemotherapie ist besser als nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie bzw. chirurgischer Therapie bei Nichtansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie. Das Gesamtüberleben ist gleich.	ST	1b	[24, 25]
7.11.	Die lokoregionäre Tumorkontrolle ist nach Laryngektomie gefolgt von Strahlentherapie besser, als nach neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von alleiniger Strahlentherapie und ggf. Salvage Laryngektomie. Das Gesamtüberleben ist gleich.	ST	1b	[24-26]
7.12.	Eine Radiochemotherapie soll nur an Einrichtungen stattfinden, an denen Strahlen- oder Chemotherapie bedingte akute Toxizitäten erkannt und adäquat behandelt werden können (Einrichtungen, die die diesbezüglichen Bedingungen der Zertifizierung für Kopf-Hals-Tumorzentren erfüllen).	EK		
7.13.	Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Larynxkarzinomen (M0), die nicht mit einer Operation behandelt werden, soll, besonders in der Altersgruppe bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	A	1a	[22, 23]
7.14.	Die primäre Radiochemotherapie soll mit einer simultan zur Strahlentherapie applizierten cisplatinhaltigen Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1a	[22, 23]
7.15.	Bei Kontraindikationen für Cisplatin können alternativ auch Carboplatin +/- 5FU, Mitomycin C +/- 5FU oder Cetuximab parallel zur Strahlentherapie verabreicht werden.	0	1b	[27-31]
7.16.	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio-oder Radiochemotherapie soll nicht durchgeführt werden, außer zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie.	A	1a	[24, 25, 32, 33]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.17.	Falls eine neoadjuvante Chemotherapie zum Zweck der Selektion zwischen Laryngektomie und Radio- bzw. Radiochemotherapie indiziert wird, sollte diese mit bis zu 3 Zyklen Cisplatin, Docetaxel und +/- 5FU durchgeführt werden.	B	1b	[21, 34]
7.18.	Die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben werden durch die simultane Applikation von Cetuximab zur Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region verbessert. In der Untergruppe der Larynxkarzinome ist dieser Effekt allerdings statistisch nicht signifikant.	ST	1b	[31, 35]
7.19.	Bei simultaner Chemotherapie oder Cetuximabapplikation sollte die Strahlentherapie bei nicht operativ behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren in makroskopischen Tumormanifestationen (Primärtumor und befallene Lymphknoten) mit 70-72 Gy in konventioneller Fraktionierung (5x 1,8 – 2,2 Gy pro Woche) erfolgen. Eine leicht akzelerierte Strahlentherapie (70-72 Gy in 6 Wochen) in Form eines konkomitanten oder integrierten Boostes oder in Form von 6 Fraktionen pro Woche kann eingesetzt werden.	B	1a	[24, 25, 36, 37]
7.20.	Der HPV16/p16 Status des Tumors soll bei der Therapieentscheidung nicht berücksichtigt werden.			EK

Besonderheiten der Strahlentherapie in der Behandlung des Larynxkarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.21.	Die Strahlentherapie sollte als IMRT erfolgen.	B	1a	[38, 39]
7.22.	Bei der IMRT können die unterschiedlich hoch zu bestrahlenden Planungs-Ziel-Volumina entweder in Form eines simultan integrierten Boosts oder in Form eines sequentiellen Boosts therapiert werden.			EK
7.23.	In den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel sollte die Dosis je nach Risiko zwischen 50 Gy und 60 Gy mit Einzeldosen von 1,5-bis 2,0 Gy erfolgen.	B	1b	[40-42]
7.24.	Therapiepausen über die geplanten Wochenendpausen hinaus sollten während der Strahlentherapie vermieden werden.			EK
7.25.	Ungeplante Therapiepausen sollten nach Möglichkeit durch 2x tägliche Bestrahlungen an 1-2 Wochentagen bei unveränderter Einzeldosis kompensiert werden.			EK
7.26.	Dabei soll zwischen 2 Fraktionen ein Abstand von mindestens 6 Stunden eingehalten werden.			EK

Sogenannte Larynxorganerhaltprogramme bei nur durch Laryngektomie operablen Tumoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.27.	Larynxkarzinome in den Stadien cT1-cT2-N+, cT3 und cT4a cM0 sollen entweder mittels primärer Resektion gefolgt von adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie oder mittels primärer Radiochemotherapie behandelt werden.	A	1a	[22-25]
7.28.	Ist chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie oder Chemoantikörpertherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	0	1a	[22-25]
7.29.	Bei cT1-cN+, cT2-cN+, cT3 cM0 unterscheiden sich die drei zuvor genannten Therapieverfahren nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben.	ST	1b	[24-26]
7.30.	Alle Patienten in den Stadien, bei denen eine Laryngektomie erforderlich wäre, sollen im interdisziplinären Tumorboard einvernehmlich beraten und eine gemeinsame Therapieempfehlung von Hals-Nasen-Ohren-Arzt als auch vom Radioonkologen gefunden werden. Diese Therapieempfehlung und die Alternativen sollten dem Patienten von beiden Disziplinen vermittelt werden.	EK		
7.31.	Das Sprechen und die Lebensqualität sind nach larynxerhaltender Therapie (Radiochemotherapie, neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Radio- oder Radiochemotherapie, Kehlkopfteilresektion) besser als nach einer Laryngektomie.	ST	1b	[43]
7.32.	Bei cT4a cN0-cN3 cM/ S.0 Tumoren gibt es Hinweise aus Krebsregisterdatenbanken für ein besseres Gesamtüberleben mit einem primär chirurgischen Vorgehen.	EK		
7.33.	Im Stadium cT4a cN0-cN3 bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Alternativ kann unter Inkaufnahme einer höheren lokalen Rückfallrate auch eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie oder Chemoantikörpertherapie durchgeführt werden.	EK		

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.34.	Ist im Stadium cT4a cN0-cN3 cM0 eine R0 Resektion wahrscheinlich nicht erreichbar, soll eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.	A	1a	[22, 23]
7.35.	<p>Bei glottischen Karzinomen im Stadium pT3pN0cM0 sollte auf die postoperative Strahlentherapie verzichtet werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ die Resektion im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen >5 mm in sano erfolgt ist und ⇒ eine ein- oder beidseitige Neck dissektion mit jeweils Nachweis von >10 nicht befallenen Lymphknoten erfolgt ist. 		EK	
7.36.	<p>Bei supraglottischen Karzinomen im Stadium pT3pN0cM0 kann auf die postoperative Strahlentherapie verzichtet werden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ die Resektion im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen >5 mm in sano erfolgt ist und ⇒ eine beidseitige Neck dissektion mit jeweils Nachweis von >10 nicht befallenen Lymphknoten erfolgt ist. 		EK	
7.37.	<p>Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ bei pT3-Karzinomen und pT4a-Karzinomen ⇒ bei Karzinomen mit knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion) ⇒ bei mehr als einem befallenen Lymphknoten ⇒ bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum <p>erfolgen.</p>		EK	
7.38.	<p>Eine postoperative Radiochemotherapie soll</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ bei R1 oder Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder ⇒ bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten <p>erfolgen.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.39.	Sofern die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wurde, sollte diese bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Tumorrezidiv (Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa und in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen und/oder extrakapsuläres Tumorwachstum) mit einem simultanen cisplatinhaltigen Schema erfolgen.	B	1b	[44-47]
7.40.	Die postoperative Strahlentherapie sollte konventionell fraktioniert werden und bei durchschnittlichem Risiko (Lymphknotenlevel mit befallenen Lymphknoten ohne Kapseldurchbruch sowie die Region des ehemaligen Primärtumors bei Resektion ≥ 5 mm in sano) mit 54-60 Gy in 27-30 Fraktionen über 5,5-6 Wochen sowie bei Stadien mit erhöhtem Rezidivrisiko (Region des ehemaligen Primärtumors bei Resektion <5mm in sano und die Region der Lymphknoten mit Nachweis von extrakapsulärem Wachstum) mit 66 Gy in 33 Fraktionen über 6,5 Wochen erfolgen In elektiv zu bestrahlender Lymphknotenlevel sollte die Dosis je nach Risiko zwischen 45 Gy und 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5 bis 2,0 Gy erfolgen.	B	1b	[40, 41, 44-46]
7.41.	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen nach der Operation beendet werden.		EK	
7.42.	Die Stimm- und Schluckfunktion sollte prätherapeutisch bei larynxerhaltender Therapie untersucht und dokumentiert werden.		EK	

Das Frühsymptom für laryngeale Tumoren ist die Heiserkeit. Diese ist der Anlass für die klinische Untersuchung. Für den Fall, dass eine larynxerhaltende Therapie vorgesehen ist, sollte die Funktion prätherapeutisch festgestellt werden. Zur Dokumentation der gestörten Stimmfunktion werden als Minimalanforderung die Videolaryngostroboskopie und eine Textaufnahme angesehen [48].

Die Dokumentation der Schluckfunktion ist dann erforderlich, wenn anamnestisch Hinweise auf eine Dysphagie vorliegen. Für den Fall, dass die orale Nahrungsaufnahme nicht gestört ist, genügen zur Untersuchung und Dokumentation die Aussage des Patienten und die videoendoskopische Aufnahme des Larynx und Hypopharynx. Durch eine flexibel-endoskopische Schluckuntersuchung (FEES) wird dokumentiert, ob Retention, Penetration oder Aspiration vorliegen [49-51].

7.4. Neck-dissection

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.43.	Sowohl eine elektive als auch therapeutische Neck dissection soll funktionelle Aspekte berücksichtigen und Strukturen wie z.B. den N. accessories, den M. sternocleidomastoideus und die V. jugularis interna neben anderen nicht lymphatischen Strukturen erhalten.			EK
7.44.	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck-dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität.			EK

Elektive Neck dissection

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.45.	Glottische Karzinome (Kategorie cT1 cN0) sollen keine elektive Neck dissection erhalten.	A	4	[52-54]
7.46.	Beim supraglottischen Karzinom der Kategorie cT1cN0 kann auf eine elektive Neck dissection verzichtet werden.	0	4	[55]
7.47.	Bei supraglottischen Karzinomen der Kategorie cT2-cT4acN0 soll in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung eine ein- oder beidseitige elektive Neck dissection erfolgen.	A	4	[53, 55-57]
7.48.	Ist nach einer operativen Therapie eines N+-Larynxkarzinoms eine adjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie auch der kontralateralen Lymphabflusswege indiziert, sollte auf die neck dissection des kontralateralen cN0-Halses verzichtet werden.			EK

Neck dissection im Rahmen einer Rettungschirurgie (Salvage Surgery)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.49.	Wird das Lymphabflussgebiet im Rahmen der primäre Radio- oder Radiochemotherapie beim cN0-Hals in die Bestrahlung mit einbezogen, sollte keine elektive Neck-dissection folgen.			EK
7.50.	Nach primärer Radio- oder Radiochemotherapie sollte eine neck dissection nur erfolgen, wenn 10-12 Wochen nach Abschluss der Therapie noch PET-positive Lymphknoten nachgewiesen wurden.	B	1b	[16]

Kurative Neck dissection

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.51.	Bei durch Bildgebung erhobenen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen soll eine Neck dissection erfolgen, sofern die Metastase resektabel ist und eine primäre operative Therapie geplant ist.			EK

7.5. Rekonstruktive Chirurgie nach Teil-, Laryngektomie und Laryngopharyngektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.52.	Rekonstruktive Maßnahmen sollten grundsätzlich Teil eines chirurgischen Konzeptes sein. Die Planung der Rekonstruktion soll unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation erfolgen. Der Aufwand der Rekonstruktion sollte durch die zu erwartende funktionelle oder ästhetische Verbesserung gerechtfertigt werden.			EK
7.53.	Die chirurgische Therapie des fortgeschrittenen Larynxkarzinoms (cT3 und cT4a) kann durch folgende prinzipielle Verfahren durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • transzervikale Teilresektion • Laryngektomie • transorale Resektion 			EK
7.54.	Ziel der chirurgischen Maßnahme soll eine R0-Resektion sein. Falls eine R0-Resektion nicht möglich erscheint, soll keine primärchirurgische Therapie erfolgen. Bei R1 soll eine Nachresektion angestrebt werden.			EK

7.6. Resektionstechniken

Die transzervikalen sowohl vertikalen als auch horizontalen Kehlkopfteilresektionen führen zu charakteristischen funktionellen Beeinträchtigungen. Während vertikale Teilresektionen des Kehlkopfes vorrangig Beeinträchtigungen der Stimmgeneratorfunktion zur Folge haben, führen horizontale Teilresektionen generell zu Störungen der Verschlussmechanismen beim Schlucken und damit zu Aspirationen. Schluckstörungen treten hingegen nach vertikalen Teilresektionen erst dann auf, wenn mindestens ein Aryknorpel entfernt werden muss wie bei einer Hemi-, Dreiviertellaryngektomie oder einer subtotalen Laryngektomie.

Weiterführende Informationen zu Resektionstechniken: siehe Langversion der Leitlinie.

7.7. Residualtumor, Rezidiv und rezidivierende Metastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.55.	Beim Auftreten von lokal oder lokoregionären Rezidiven sollte die Möglichkeit einer erneuten Operation oder/und die Radio- bzw. Radiochemotherapie in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Therapie und der Ausdehnung des Rezidives überprüft werden.			EK
7.56.	Besteht nach primärer Radiochemotherapie ein lokoregionäres Tumoresiduum (M0) sollen die Möglichkeiten der Salvage Chirurgie geprüft werden.			EK
7.57.	Besteht nach organerhaltender primärer Radio-Chemotherapie bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen ein Residualtumor, sollte eine Salvage-Laryngektomie und ggf. eine Salvage neck dissection durchgeführt werden.			EK
7.58.	Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein positiver PET-Lymphknotenbefund, sollte in Abhängigkeit von der Resektabilität eine neck dissection erfolgen (siehe Kapitel 7.4).	B	1b	[16]
7.59.	Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein PET-negativer Lymphknotenbefund, sollte keine neck dissection erfolgen, sondern eine klinische und bildgebende Verlaufskontrolle durchgeführt werden.	B	1b	[16]

7.8. Funktionalität und Lebensqualität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.60.	Unterschiede in der Stimmqualität nach TLM (transorale Lasermikrochirurgie) und primärer Radiotherapie des T2-Glottis-Ca können aufgrund fehlender Studien nicht bewertet werden.			EK

7.9. Supportive Therapie

Beim Larynxkarzinom interagieren die verschiedenen Therapiemöglichkeiten miteinander und mit vielen verschiedenen Normalgeweben. Potentielle Nebenwirkungen (Organverlust durch OP, Fibrose nach Radiotherapie) haben Einfluss auf die Therapie – bei der primären Entscheidung, der Kombinierbarkeit und der Prognose. Vermeidung, Behandlung und Unterstützung im Management von Therapiefolgen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten mit und nach Larynxkarzinom.

An dieser Stelle sei auf die S3-Leitlinie Supportivmaßnahmen in der Onkologie verwiesen, die in der Erstfassung im Oktober 2016 veröffentlicht wurde. Viele spezifische Nebenwirkungen sind dort ausführlich ausgearbeitet und mit Empfehlungen versehen dargestellt. Um Aktualisierungs-Überschneidung vorzubeugen, sollen folgende Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie hier nicht kommentiert werden, auch wenn sie relevant sind:

- Anämie / Neutropenie
- Nausea/Emesis
- Diarrhoe
- Orale Mucositis durch Chemotherapie
- Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität
- Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität (CIPN)
- Supportive Therapie in der Radioonkologie
 - Radiodermatitis
 - Radiogene Osteonekrose
 - Radiogene Mucositis
 - Radiogene Xerostomie
 - Strahlenfolgen an Hirn und Rückenmark

Die Diagnose Kehlkopfkrebs ist für die meisten Patienten schockierend und kann die Lebensplanung mit einem Schlag schwerwiegend verändern. Deshalb ist es wichtig, dem Patienten von Anfang an Rehabilitations- und Unterstützungsmöglichkeiten durch Sozialdienst, Pflegepersonal, Logopädie, Physiotherapie, physikalische Therapie und psychosoziale Dienste aufzuzeigen (siehe Kapitel 7.10) [58]. All diese Maßnahmen sind als wesentlicher Bestandteil einer Supportivtherapie zu sehen, die sich nicht auf medikamentöse Behandlung aufgetretener Normalgewebsreaktionen begrenzt.

In der Langversion der Leitlinie wird auf die folgenden Aspekte i Hintergrundtexten ausführlicher eingegangen:

- Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie
- Supportivtherapie bei Larynx-Karzinom aus Sicht von Zahnarzt/MKG-Chirurgie
- Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Chemotherapie
- Prävention, Nebenwirkungen und Behandlung bei Chemo – und Radiotherapie
- Nebenwirkungen und deren Behandlung bei targeted therapy
- Nebenwirkungen und deren Behandlung bei Operation

Spezifische Supportivmaßnahmen nach Laryngektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.61.	Nach Laryngektomie soll für eine Befeuchtung der unteren Atemwege gesorgt werden.			EK
7.62.	Nach Laryngektomie soll der Patient zur selbständigen Pflege und Handhabung der Kanüle angeleitet und dabei so weit wie nötig langfristig unterstützt werden.			EK
7.63.	Abteilungen und Praxen, die Patienten nach Laryngektomie behandeln und Notärzte sollten das Material zur spezifischen Beatmungssituation vorhalten und in der Anwendung geschult sein.			EK

Supportivtherapie bei Larynx-Karzinom aus Sicht von Zahnarzt/MKG-Chirurgie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.64.	Bei geplanter Radiochemotherapie des Larynxkarzinoms (primär oder adjuvant) sollte eine zahnärztliche Kontrolle vor Therapiebeginn erfolgen. Der Patient sollte über Prophylaxemaßnahmen informiert werden.			EK

7.10. Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.65.	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollten peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.			EK
7.66.	Im Rahmen der Primärtherapie soll über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zu den Selbsthilfegruppen informiert werden.			EK
7.67.	So früh wie möglich soll postoperativ die Schluckfunktion untersucht werden. Ziel ist die rasche orale Nahrungsaufnahme und bei Bedarf ein Schlucktraining, in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf und den eingesetzten Therapieverfahren.			EK
7.68.	Nach Kehlkopf-Teilresektion sollte durch frühzeitiges Atem/Schlucktraining das Aspirationsrisiko verringert werden.			EK

Stimmrehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.69.	Schon vor Beginn der Tumor-Therapie soll die spätere Stimmfunktion bedacht werden. Die Patienten sollten über die verschiedenen Reha-Möglichkeiten unter Einbeziehung von Logopäden und Patientenbetreuern der Selbsthilfegruppen informiert werden.			EK
7.70.	Für die Entscheidung, welches Verfahren zur Stimm-Reha nach Laryngektomie eingesetzt wird, sollen die zu erwartenden anatomischen Verhältnisse nach Behandlung und die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden.			EK

Die drei häufigsten Methoden der Stimmgebung nach Laryngektomie sind das Sprechen mit einer elektronischen Sprechhilfe, die Ösophagusersatzstimme und das Sprechen über ein Stimmventil [58-60]. In etwa 20% der Fälle kann keine geeignete Ersatzstimme erlernt werden, so dass die Patienten sich nur mittels Gesten und Pseudoflüstern verständigen können [61].

Weiterführende Informationen: siehe Langversion der Leitlinie.

Psychosoziale Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.71.	Die berufliche Rehabilitation ist nach Kehlkopfkrebs durch die funktionellen Einschränkungen eine besondere Herausforderung und sollte von Therapiebeginn an bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.			EK
7.72.	Die sofortige und langfristige bedarfsorientierte psychoonkologische Versorgung sollte sichergestellt sein.			EK
7.73.	Patienten und Angehörigen sollen bereits im Rahmen der Primärtherapie über mögliche psychosoziale Folgen und ggf. Hilfen informiert werden.			EK
7.74.	Patienten mit Larynxkarzinom sollen darüber informiert werden, dass sie sozialrechtlichen Anspruch auf Anschlussheilbehandlung (AHB) haben. Die AHB sollte ärztlicherseits empfohlen werden. Außerdem können Heilverfahren sowie ambulante Reha-Maßnahmen empfohlen werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.75.	Larynxkarzinompatienten sollen in entsprechend spezialisierten Einrichtungen rehabilitiert werden.			EK
7.76.	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollten peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.			EK

Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.77.	Eine PEG-Anlage sollte nur erfolgen, wenn zu erwarten ist, dass eine Sondenernährung über einen längeren Zeitraum erforderlich ist.			EK

Die Ernährung muss an das Therapieverfahren und die daraus resultierende Funktion des Schluckaktes angepasst werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass Sensibilitätsstörungen im Mundraum nach Schädigungen des Nervus hypoglossus oder eine Mukositis nach Radiatio die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen können. Kompensatorische Schlucktechniken und dietätische Anpassung der Konsistenzen können hilfreich sein [60, 62].

Nach Kehlkopf-Teilresektion sind Aspiration von Speichel, Flüssigkeiten und Nahrung zu Beginn in den ersten Wochen typische Folgen. Es dauert, bis sich kompensatorische Ersatzstrategien zur Herstellung neuer Verschlüsse entwickeln. So können sich bei horizontaler Teilresektion nach einigen Wochen einseitige Hyperplasien des Zungengrundes und des kontralateralen Aryknorpels bilden, die den neuen Verschluss bilden. In dieser Zeit ist eine künstliche Ernährungsform, nasogastale Sonde oder PEG indiziert. Bei gutem Verlauf kann dann im oralen Training, evtl. mit tropfenweise Wasser und kleinsten Mengen Kartoffelbrei begonnen werden.

7.11. Palliative Therapie

Palliativmedizin ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen [63]. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen [64].

Palliative systemische medikamentöse Behandlung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.78.	Bei ausreichendem Allgemeinzustand (= ECOG 0 bis 2) sollten Patienten mit Rezidiv oder Metastasierung nach Ausschöpfung lokoregionärer kurativer Therapieoptionen (Operation oder Strahlentherapie) eine palliative Systemtherapie erhalten.			EK
7.79.	Als palliative Chemotherapie sollte Platin (möglichst Cisplatin) und 5-FU in Kombination mit Cetuximab bei gutem Allgemeinzustand (= ECOG 0 bis 1) in der Erstlinientherapie gegeben werden.			EK
7.80.	In der Erstlinientherapie kann ab ECOG 2 eine systemische Monotherapie gegeben oder Best-Supportive-Care angeboten werden.			EK
7.81.	In der Zweitlinientherapie sollte eine Therapie mit einem PD-1 Inhibitoren angeboten werden.			EK

8. Nachsorge und Rehabilitation

8.1. Klinisch-anamnestische Untersuchung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Patienten mit einem Larynxkarzinom soll eine regelmäßige Nachsorge angeboten werden.		EK	
8.2.	Im Vordergrund der Nachsorge soll die klinische Untersuchung einschließlich Endoskopie stehen.		EK	

8.2. Bildgebung in der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.3.	Bei Verdacht auf oder Nachweis eines Lokalrezidivs oder bei metastasenverdächtigen Symptomen sollte eine Schnittbildgebung durchgeführt werden.		EK	
8.4.	Bei operierten Patienten sollte bei Verdacht auf oder Nachweis eines Lokalrezidivs oder bei metastasenverdächtigen Symptomen eine Schnittbildgebung durchgeführt werden. Bei Patienten mit primärer Strahlen/-Chemotherapie ist eine Schnittbildgebung zum Ausschluss eines Residualtumors bzw. Residualmetastase 8-12 Wochen nach Abschluss der Therapie zu empfehlen.		EK	
8.5.	In der Nachsorge sollten die Bildgebung und deren zeitliche Untersuchungsintervalle abhängig von der Größe und Lokalisation des Primärtumors sowie der Therapieform indiziert werden.		EK	

8.3. Wertigkeit der Kontroll-Mikrolaryngoskopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6.	<p>Bei verzögertem Heilungsverlauf oder klinischem Verdacht auf Rezidiv in der Laryngoskopie bzw. Videolaryngostroboskopie bei Z.n. Larynx-Teilresektion sollte eine Mikrolaryngoskopie durchgeführt werden.</p> <p>Die Mikrolaryngoskopie sollte außerdem erfolgen:</p> <ol style="list-style-type: none"> wenn sich suspekta Befunde in Form von Granulationen, Erosionen, Keratosen und Dysplasien nicht zurückbilden oder nach anfänglicher Verkleinerung wieder vergrößern oder bei knappen Resektionsrändern in der vorderen Kommissur. 	B	2b	[65-67]

8.4. Molekulare Diagnostik in der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.7.	Es existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Larynxkarzinom.			EK

8.5. Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.8.	Die sozialrechtliche und psychosoziale Beratung sollte Bestandteil der Langzeitbetreuung von Patienten mit Larynxkarzinom sein.			EK

9. Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	Interdisziplinäre Betreuung und Vernetzung aller an der Versorgung beteiligten Fachrichtungen und Disziplinen sollen sichergestellt sein.			EK

10. Qualitätsindiatoren

Es wurden sechs leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren auf der Grundlage der Version 1.0 formuliert (siehe Langversion der Leitlinie).

11. Anlangen

11.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

11.1.1. Koordination und Redaktion

Koordinatoren der Leitlinie

Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz (Universitätsklinikum Bonn)

Prof. Dr. Singer (Universitätsmedizin Mainz)

11.1.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, sowie MandatsträgerIn

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	MandatsträgerIn
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (ABO)	Herr Prof. Dr. Habermann
Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)	Frau Dr. Molenda
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (PRIO)	Herr Prof. Dr. Büntzel Herr Prof. Dr. Micke (als Vertretung für Herrn Prof. Büntzel im Rahmen der 1. Konsensuskonferenz)
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (PSO)	Frau Prof. Dr. Singer
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (ARO)	Herr Prof. Dr. Budach
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (ASORS)	Frau Dr. Riesenbeck
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (ATO)	Herr Prof. Dr. Wittekind
Bundesverband der Kehlkopferoperierten e.V. (Patientenvertretung)	Herr Wettlaufer Herr Hellmund (als Vertretung für Herrn Wettlaufer im Rahmen der 2. Konsensuskonferenz)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	MandatsträgerIn
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	Frau Prof. Dr. Ambrosch Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz Herr Prof. Dr. Dietz Herr Prof. Dr. Hess Herr Prof. Dr. Klußmann Herr Prof. Dr. Remmert
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. Brossart Herr Prof. Dr. Keilholz
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)	Frau Prof. Dr. Singer
Deutsche Gesellschaft für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie	Herr Prof. Dr. Dr. Hell Herr Prof. Dr. Dr. Pistner
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Herr Prof. Dr. Nitzsche
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Frau Dr. Schröder
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) / Bundesverband Deutscher Pathologen	Herr Prof. Dr. Burkhardt Herr Prof. Dr. Gattenlöhner Herr Prof. Dr. Weichert
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)	Herr Prof. Dr. Nawka
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Herr Prof. Dr. Fietkau Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016) Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Herr Prof. Dr. Dammann
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Frau Schmidt
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e. V.	Herr Dr. Gronke
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	Frau Nusser-Müller-Busch

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wurde angefragt und hat aufgrund mangelnder personeller Ressourcen keine Vertretung für die Erstellung der Leitlinie benannt. Die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften wurde angefragt. Es erfolgte jedoch keine Benennung eines Mandatsträgers.

11.1.3. Steuerungsgruppe und Arbeitsgruppen der Leitlinie

Die Leitlinien-Steuerungsgruppe setzte sich aus den folgenden Personen zusammen:

- Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Bootz, Bonn – Koordinator
- Frau Prof. Dr. Singer, Mainz – Koordinatorin
- Frau Prof. Dr. Ambrosch, Kiel
- Herr Prof. Dr. Brossart, Bonn
- Herr Prof. Dr. Budach, Düsseldorf
- Herr Prof. Dr. Dietz, Leipzig
- Herr Dr. M. Follmann, Berlin (OL-Team, methodische Beratung)
- Herr PD Dr. J. Hess, Heidelberg
- Herr Prof. Dr. J. Klußmann, Gießen
- Herr Prof. Dr. S. Remmert, Duisburg
- Herr F. Wettlaufer, Großalmerode (Bundesverband der Kehlkopffoperierten, Patientenvertreter.V.)

Die Arbeitsgruppen und ihre Mitglieder sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppen (*= Leiter, **=Stellvertreter)
AG 1 – Grundlagen	Herr Prof. Dr. Gattenlöhner*; Herr Prof. Dr. Klußmann**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Budach; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Burkhardt; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Hess; Herr Prof. Dr. Micke; Frau Nusser-Müller-Busch; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
AG 2 - Diagnostik	Herr Prof. Dr. Dammann*; Herr Prof. Dr. Burkhardt**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Bootz; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Gattenlöhner; Herr Prof. Dr. Habermann; Herr Prof. Dr. Dr. Hell; Herr Prof. Dr. Klußmann; Herr Prof. Dr. Nawka; Herr Prof. Dr. Nitzsche; Frau Nusser-Müller-Busch; Herr Prof. Dr. Dr. Pistner; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016)
AG 3 - Patientenaufklärung	Herr Prof. Dr. Bootz*; Herr Dr. Gronke**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Budach; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Dietz; Herr Hellmund; Herr Prof. Dr. Micke; Frau Nusser-Müller-Busch; Frau Prof. Dr. Singer; Herr Wettlaufer
AG 4 - Therapie	Herr Prof. Dr. Dietz*; Herr Prof. Dr. Budach**; Frau Prof. Dr. Ambrosch; Herr Prof. Dr. Bootz; Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Prof. Dr. Burkhardt; Herr Prof. Dr. Fietkau; Herr Prof. Dr. Gattenlöhner; Herr Prof. Dr. Habermann; Herr Prof. Dr. Keilholz; Herr Prof. Dr. Klußmann; Herr Prof. Dr. Micke; Herr Prof. Dr. Nawka; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Schröder; Frau PD Dr. Stromberger (ab 05/2016); Herr Prof. Dr. Weichert; Herr Prof. Dr. Wittekind

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppen (*= Leiter, **=Stellvertreter)
AG 5 - Supportive Therapie, Psychosoziale Versorgung und Rehabilitation	Herr Prof. Dr. Nawka*; Stellvertretung: Frau Dr. Molenda**; Frau Nusser-Müller-Busch** bis 05/2016); Herr Prof. Dr. Brossart; Herr Prof. Dr. Büntzel; Herr Dr. Gronke; Herr Prof. Dr. Dr. Hell; Herr Hellmund; Herr Prof. Dr. Keilholz; Herr Prof. Dr. Micke; Herr Prof. Dr. Dr. Pistner; Herr Prof. Dr. Remmert; Frau Dr. Riesenbeck; Frau Schmidt; Frau Prof. Dr. Singer; Herr Prof. Dr. Wendt (bis 05/2016); Herr Wettlaufer

11.1.4. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung zweier Patientenvertreter des Bundesverbandes der Kehlkopferierten e.V. erstellt.

Herr Wettlaufer als Präsident des Verbandes war von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm auch mit eigenem Stimmrecht an der zweitägigen 1. Konsensuskonferenz in Berlin teil. Im Rahmen der zweitägigen 2. Konsensuskonferenz in Frankfurt am Main wurde er durch Herrn Hellmund (Vizepräsident des Bundesverbandes) vertreten.

11.1.5. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Herrn Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG, OL-Office)
- Herrn Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG, OL-Office)
- Frau Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-IMWi)

Durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Abteilung Epidemiologie und Versorgungsforschung, Universitätsmedizin Mainz:

- Herr Oliver Bayer, MSc
- Frau Dipl.-Biol Ulrike Scheidemann-Wesp, (EU)MSc

Durch den wissenschaftlichen Mitarbeiter der Abteilung für Integrierte Onkologie, Universitätsklinikum Bonn:

- Herr Dipl.-Ges.oec. Henning Gluch

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. med. Simone Wesselmann, MBA (Ableitung der Qualitätsindikatoren)

11.2. Grundlagen der Methodik

11.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 4 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		only	databases		
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

11.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden (siehe Tabelle 5) durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden von AWMF-zertifizierten Leitlinienberatern moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [68]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 11.1.2)

formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 6: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

11.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

11.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Kapitel 11.2.2.

11.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die zwei Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die

Reisekosten wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den in der DKG üblichen Richtlinien erstattet. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Für die Evidenzaufarbeitung und die methodische Begleitung standen Gelder der Deutschen Krebshilfe zur Verfügung. Die Leitlinienkoordinatoren und alle übrigen beteiligten Experten erhielten keine Vergütung für ihre Leitlinienarbeit. Alle Mitglieder legten zu Beginn des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor, genutzt wurde das AWMF-Formblatt (Die Mandatsträger wurden entsprechend der Kategorien des AWMF-Formblattes zu Gutachter-/Beratertätigkeiten, Drittmittelforschung, Patenten, Schulen/Wiss. Interessen, persönlichen Beziehungen/Besitz Geschäftsanteile und Mitgliedschaft in relevanten Organisationen befragt). Im Laufe der Erarbeitung der Leitlinie wurde von einzelnen Mandatsträgern eine Aktualisierung eingereicht. Zu Beginn beider Konsensuskonferenzen wurde jeweils zu Beginn im Plenum die Möglichkeit eines Interessenskonfliktes auf Basis der individuellen Erklärungen diskutiert. Die Abfrage zu den Gutachter- / Beratertätigkeiten wurde auf die Bereiche Oropharynx und Larynx sowie die Abfrage zu Vorträgen auf den Bereich Larynx konkretisiert. Die Interessenkonflikterklärung des Leitlinienkoordinators wurde dem OL-Office zur Prüfung weitergeleitet, die übrigen wurden vom Leitlinienkoordinator geprüft. Auf dem ersten Konsensustreffen am 14.07.2016 in Berlin wurde festgelegt, dass Mandatsträger, die Studien zu speziellen Themenbereichen des Larynxkarzinoms geleitet haben, zu den entsprechenden Statements und Empfehlungen nicht abstimmen sollten: Sie konnten aber Unterlagen und weiterführende Informationen zur Verfügung stellen und mitdiskutieren. Angegeben werden sollten Drittmittel aus der Industrie und Advisory Boards. Der Firmenname (Drittmittel) sollte genannt werden. Bei Drittmittelangaben sollte transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden. Personen, die industrieangeworbene Drittmittel bezogen haben, die in Bezug zum Larynxkarzinom stehen, oder die einem Advisory Board angehören, welches mit dieser Indikation im Zusammenhang steht, sollten bei den jeweils davon betroffenen Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen.

Die Abstimmungsregelung wurde in den Konsensuskonferenzen wie vereinbart umgesetzt: Prof. Dr. Fietkau enthielt sich wegen seiner Forschungstätigkeiten bei den Themenbereichen supportive Ernährungstherapien und Chemotherapien bei Rezidiven. Herr Prof. Budach und Herr Fietkau enthielten sich bei den Fragenstellungen, die den Wirkstoff Cetuximab betrafen. Bei der Empfehlung zu PD-1 Inhibitoren enthielten sich insgesamt 5 der anwesenden Fachexperten aufgrund von Interessenkonflikten.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die drei Regionen des Kehlkopfes [3]	14
Abbildung 2: Übersicht Standards der Therapie des Larynxkarzinoms [21]	23

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis	7
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, sowie MandatsträgerIn	40
Tabelle 3: Arbeitsgruppen und Mitglieder	42
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)	44
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	46
Tabelle 6: Konsensusstärke	46

14. Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). *Datenbankabfrage zur Inzidenz von Kehlkopftumoren. Datenstand Mai 2017*. 2017; Available from: <http://www.gekid.de>.
2. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth Edition*. 2016, Chichester: John Wiley & Sons.
3. Bundesverband Deutscher Pathologen and Deutsche Gesellschaft für Pathologie, *S1-Leitlinie zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches*. 2017, Berlin: BDP.
4. Byers, R.M., et al., *Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?* *Head Neck*, 1998. **20**(2): p. 138-44.
5. Coatesworth, A.P. and K. MacLennan, *Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically NO neck*. *Head Neck*, 2002. **24**(3): p. 258-61.
6. Brasilino de Carvalho, M., *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. *Head Neck*, 1998. **20**(1): p. 16-21.
7. Tankere, F., et al., *Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases*. *Laryngoscope*, 2000. **110**(12): p. 2061-5.
8. Woolgar, J.A., et al., *Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread*. *Oral Oncol*, 2003. **39**(2): p. 130-7.
9. Suoglu, Y., et al., *Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002. **111**(5 Pt 1): p. 447-54.
10. Greenberg, J.S., et al., *Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer*. *Cancer*, 2003. **97**(6): p. 1464-70.
11. Esposito, E.D., et al., *Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001. **124**(3): p. 253-7.
12. Enepekides, D.J., et al., *Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999. **120**(5): p. 713-7.
13. Ferlito, A., et al., *Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review*. *Acta Otolaryngol*, 2001. **121**(6): p. 660-5.
14. Li, B., et al., *Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation*. *Br J Radiol*, 2011. **84**(997): p. 64-9.
15. Haerle, S.K., et al., *The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma*. *Oral Oncol*, 2011. **47**(7): p. 653-9.
16. Mehanna, H., et al., *PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(15): p. 1444-54.
17. Richard, C., et al., *Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging?* *Acta Otolaryngol*, 2010. **130**(12): p. 1421-4.
18. Minovi, A., et al., *Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma?* *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2007. **17**(6): p. 324-8.
19. Ozer, E., et al., *The value of PET/CT to assess clinically negative necks*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012. **269**(11): p. 2411-4.
20. Seiwert, T.Y. and E.E. Cohen, *State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer*. *Br J Cancer*, 2005. **92**(8): p. 1341-8.
21. Dietz, A., et al., *Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(15_suppl): p. 6025-6025.
22. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. *Radiother Oncol*, 2009. **92**(1): p. 4-14.
23. Blanchard, P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site*. *Radiother Oncol*, 2011. **100**(1): p. 33-40.
24. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(22): p. 2091-8.
25. Forastiere, A.A., 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): p. 845-52.

26. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study, G., et al., *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 1991. **324**(24): p. 1685-90.
27. Strojan, P., et al., *Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review*. Head Neck, 2016. **38 Suppl 1**: p. E2151-8.
28. Budach, V., 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): p. 916-24.
29. Budach, V., et al., *Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(6): p. 1125-35.
30. Bourhis, J., et al., *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. Lancet Oncol, 2012. **13**(2): p. 145-53.
31. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 21-8.
32. Budach, W., 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): p. 238-43.
33. Lefebvre, J.L., et al., *Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study*. J Clin Oncol, 2013. **31**(7): p. 853-9.
34. Janoray, G., et al., *Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, +/- Docetaxel for Larynx Preservation*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(4).
35. Bonner, J., et al., *Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **142**(9): p. 842-9.
36. Bourhis, J., et al., *Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis*. Lancet, 2006. **368**(9538): p. 843-54.
37. Winquist, E., C. Cripps, and C. Agbassi, *Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer. Evidence-Based Series No. 5-12, Version 2.1*. 2011, Toronto: Cancer Care Ontario (CCO).
38. Nutting, C.M., et al., *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 127-36.
39. Marta, G.N., et al., *Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis*. Radiother Oncol, 2014. **110**(1): p. 9-15.
40. Nuyts, S., et al., *Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity*. Radiother Oncol, 2013. **109**(2): p. 323-9.
41. Peters, L.J., et al., *Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **26**(1): p. 3-11.
42. Withers, H.R., L.J. Peters, and J.M. Taylor, *Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(2): p. 353-9.
43. Terrell, J.E., S.G. Fisher, and G.T. Wolf, *Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **124**(9): p. 964-71.
44. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1945-52.
45. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1937-44.
46. Fietkau, R., et al., *Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(18_suppl): p. 5507-5507.

47. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. *Head Neck*, 2005. **27**(10): p. 843-50.
48. Nawka, T. and W. Hosemann, [Voice disorder. Surgical procedures]. *Laryngorhinootologie*, 2005. **84 Suppl 1**: p. S201-12.
49. Arens, C., et al., *Positionspapier der DGHNO und der DGPP - Stand der klinischen und endoskopischen Diagnostik, Evaluation und Therapie von Schluckstörungen bei Kindern und Erwachsenen. [Position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery and the German Society of Phoniatics and Pediatric Audiology - current state of clinical and endoscopic diagnostics, evaluation, and therapy of swallowing disorders in children and adults]*. *Laryngorhinootologie*, 2015. **94 Suppl 1**: p. S306-54.
50. Langmore, S.E., *Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders*. 2000, New York: Thieme.
51. Murray, J., *The laryngoscopic evaluation of swallowing or fees*, in *Manual of Dysphagia Assessment in Adults*, J. Murray, Editor. 1998, Singular Publishing: Norwich. p. 153-190.
52. Breau, R.L. and J.Y. Suen, *Management of the N(0) neck*. *Otolaryngol Clin North Am*, 1998. **31**(4): p. 657-69.
53. Ghouri, A.F., et al., *Prediction of occult neck disease in laryngeal cancer by means of a logistic regression statistical model*. *Laryngoscope*, 1994. **104**(10): p. 1280-4.
54. Johnson, J.T., et al., *Outcome of open surgical therapy for glottic carcinoma*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993. **102**(10): p. 752-5.
55. Redaelli de Zinis, L.O., et al., *The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications*. *Head Neck*, 2002. **24**(10): p. 913-20.
56. Ramadan, H.H. and G.C. Allen, *The influence of elective neck dissection on neck relapse in NO supraglottic carcinoma*. *Am J Otolaryngol*, 1993. **14**(4): p. 278-81.
57. Deganello, A., et al., *Effectiveness and pitfalls of elective neck dissection in NO laryngeal cancer*. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2011. **31**(4): p. 216-21.
58. Dicks, P., *Laryngektomie: Logopädische Therapie bei Kehlkopflosgigkeit*. 2007, Idstein: Schulz-Kirchner.
59. Perry, A.R., M.A. Shaw, and S. Cotton, *An evaluation of functional outcomes (speech, swallowing) in patients attending speech pathology after head and neck cancer treatment(s): results and analysis at 12 months post-intervention*. *J Laryngol Otol*, 2003. **117**(5): p. 368-81.
60. Motzko, M., U. Mlynczak, and C. Prinzen, *Stimm- und Schlucktherapie nach Larynx- und Hypopharynxkarzinomen*. 2004, München: Elsevier.
61. Singer, S., et al., *Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy--update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I*. *Head Neck*, 2013. **35**(9): p. 1331-8.
62. Seidl, R.O. and R. Nusser-Müller-Busch, *Schluckrehabilitation nach moderner Tumorthherapie im Kopf-Hals-Bereich. [Posttreatment rehabilitation of swallowing in patients with head and neck cancer]*. *Laryngorhinootologie*, 2007. **86**(12): p. 846-52.
63. Penner, H., et al., *Logopädisches Vorgehen bei Dysphagien im Rahmen der Palliativmedizin*. *Palliativmedizin*, 2010. **11**(02): p. 61-75.
64. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. *S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Version 1.1*. AWMF-Register-Nr.: 128/001OL. 2015; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>.
65. Jackel, M.C., et al., *Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery*. *Laryngoscope*, 2007. **117**(2): p. 350-6.
66. Preuss, S.F., et al., *Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer*. *Acta Otolaryngol*, 2009. **129**(8): p. 881-5.
67. Canis, M., et al., *Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases*. *Head Neck*, 2015. **37**(6): p. 889-95.
68. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission Leitlinien. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 2013 09.12.]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.