

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

Version 3.0 - März 2021
AWMF-Registernummer: 007/1000L

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Geltungsbereich und Zweck	12
2.1.	Adressaten.....	12
2.2.	Zielsetzung	12
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	13
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
4.	Fragestellung und Gliederung	14
5.	Methodisches Vorgehen	19
5.1.	Evidenzbasierung	19
5.2.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	19
5.2.1.	Empfehlungsgraduierung	20
6.	Qualitätsindikatoren	22
6.1.	Bestandsaufnahme	22
6.2.	Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren)	22
6.3.	Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)	22

6.4.	Bewertung.....	23
6.5.	Telefonkonferenz	25
7.	Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	26
8.	Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	43
9.	Verbreitung und Implementierung.....	62
10.	Anlagen	63
10.1.	Evidenzprofil der KEYNOTE–048–Studie.....	63
10.2.	Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum Mundhöhlenkarzinom	66
10.2.1.	Rechercheauftrag.....	66
10.2.2.	Recherchestrategien.....	68
10.2.3.	Rechercheergebnisse	72
11.	Tabellenverzeichnis	86
12.	Literaturverzeichnis	86

1. Informationen zum Leitlinienreport

Der Leitlinienreport beschreibt das Vorgehen bei der Aktualisierung der Leitlinien im Zeitraum 2017-2021. Informationen zum Erstellungsprozess der Version 2 der Leitlinie können dem Leitlinienreport in der Version 2 entnommen werden.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Dr. Wolff K.-D., Leitlinien-Koordinator, Prof. Dr. Dr. Rau, A. PD Dr. Dr. Weitz, J., DGMKG

Prof. Dr. Nast A. (Division of Evidence Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin)

Dr. Follmann M., MPH MSc , Dipl.Soz.-Wiss. Langer, T. (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Office des Leitlinienprogramm Onkologie)

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

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

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

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/100OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

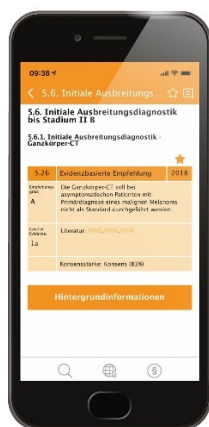
1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Darüber hinaus wurde zur Aktualisierung der Leitlinie für die Version 3 eine externer Evidenzbericht erstellt. Die Leitlinie ist in der App des Leitlinienprogramms Onkologie verfügbar. Eine englische Version der Leitlinienversion 2 liegt vor und wird für die Version 3 auch angestrebt. Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>)
- AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
>/<	superior/inferior
>>/<<	significantly superior/inferior
+	positiv
-	negativ
5-FU	5-Fluoruracil
AAT	arm abduction test
AEK	Arbeitsgemeinschaft Experimentelle Krebsforschung
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ANOVA	Analysis of Variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BLD	baseline differences
BMI	Body Mass Index
C	control
CBCT	Cone-Beam CT
CE	clinical examination
CE-CT	Contrast Enhanced CT
CI	confidence interval
CK20-RT-PCR	cytokeratin 20 reverse transcription polymerase chain reaction
CND	comprehensive neck dissection
cN (pN)	clinical N-stage (pathologischer N-stage)
CT / MRI	Computed Tomography / Magnetic Resonance Imaging
cT (pT)	clinical T-stage (pathologischer T-stage)
CUP	Cancer of unknown primary

Abkürzung	Erläuterung
CXR	chest-X-ray
DFS	disease free survival
(DW)-MRI	diffusion-weighted magnetic resonance imaging
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumore im Kiefer- und Gesichtsbereich
DVSG	Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen
ECS	extra capsular spread
EGF	endothelial growth factor
END	elective neck dissection
FDG	Fluorodeoxyglukose
FDG-PET	fluorodesoxy glucose-positron emission tomography
FET-PET	fluoroethyltyrosine-positron emission tomography
FN	false negative
FNB	Feinnadelbiopsie
FNR	false negative rate
FP	false positive
GTV	gross tumor volume
HE	histological staging
HGIN	high grade intraepithelial neoplasia
HN-malig.	head and neck malignancy
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	Human Papilloma Virus

Abkürzung	Erläuterung
HR-QOL	health-related quality of life
IHC	immunohistochemistry
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k	Kappa
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
KQ	key question
LK	Lymphknoten
LL	Leitlinie
LLC	lower lip carcinoma
LN	lymph node
LNМ	lymph node metastasis
LS	lymphoscintigraphy
LCR	locoregional recurrence
MIBI	methoxyisobutylisonitrile
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MM	marginal mandibulectomy
MRND	modified radical neck dissection
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MSCT	multislice computed tomography
n.a.	not applicable
NBI	narrow band imaging
NCR	neck control rate
ND	neck dissection

Abkürzung	Erläuterung
NHS	National Health Service
NPQ	negative probability quotient
NPV	negative predictive value
ns	not significant
OBS	observation
OCLNM	occult cervical lymph node metastasis
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
OM	occult metastasis
OOSCC	oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma
OPG	orthopantomogramm
OR	odds ratio
OS	overall survival
OSCC	oral squamous cell carcinoma
p	p-value
PET	Positronen Emissions Tomographie
PNI	peripheral nerve invasion
PPQ	positive probability quotient
PPV	positive predictive value
PR	panoramic radiography
PT	primary tumour
pt.	patient
pts.	patients
QOL	quality of life
RCT	randomised controlled trial

Abkürzung	Erläuterung
RND	radical neck dissection
ROC	receiver operating characteristics
RT	radiotherapy
SAN	spinal accessory nerve
SCC	squamous cell carcinoma
SCM	sternocleidomastoideus
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SL/SLN/SN	sentinel lymph node
SLNB/SNB/SLB	sentinel lymph node biopsy
SM	segmental mandibulectomy
SND	selective neck dissection
SOHND/SOND	selective supraomohyoid neck dissection
SPECT	Single Photon Emissions Computed Tomographie
SPIR	spectral presaturation with inversion recovery
ss	statistically significant/statistically significant difference
SS-IHC	serial sections with immunohistochemistry
STIR	short term inversion recovery
SUV	standardized uptake value
tn	true negative
TND	therapeutic neck dissection (RND, MRND, SND)
TNM	tumor node metastasis
tp	true positive
TV	tumour volume
TYR-PET	Tyrosin Positronen Emissions Tomographie

Abkürzung	Erläuterung
UADT	upper aerodigestive tract (excludes parotis, skin; includes tonsils)
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall
US+CAD	ultrasonographie + computer aided diagnosis
USgFNAC	ultrasonography guided fine needle aspiration cytology
UW-QOL	University of Washington Quality of Life Questionnaire
v	volume
WHO	World Health Organisation
WW	watch and wait

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Die Leitlinie gilt für das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Die Patientengruppe, für welche die Leitlinie gelten soll, ist eindeutig beschrieben. Es handelt sich hierbei um alle Patienten, die aufgrund eigener Beobachtung oder durch Untersuchungen von Ärzten (MKG, HNO, Zahnarzt, Hausarzt, Dermatologie) einen wie oben beschrieben abklärungsbedürftigen Befund an der Schleimhaut der Mundhöhle bieten. Alle Altersgruppen und beide Geschlechter fallen unter die Leitlinie. Die Leitlinie bezieht sich auf alle Schweregrade (Stadien) inklusive der Frühformen (in situ Karzinome) der Erkrankung. Das Vorliegen von Komorbiditäten gilt nicht als Ausschlusskriterium für die Anwendung der Leitlinie.

Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich vorrangig an alle diejenigen, welche in der Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mundhöhlenkarzinoms im ambulanten und stationären Sektor tätig sind. Die Adressaten sind somit hauptsächlich Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie aber auch besonders Zahnärzte und Fachzahnärzte für Oralchirurgie sowie Hautärzte. Die Leitlinie soll entsprechend der allgemeinen Definition Entscheidungshilfen geben, jedoch keine Richtlinie sein. Der behandelnde Arzt oder Zahnarzt ist weiterhin verpflichtet, unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten und mit diesem gemeinsam eine der individuellen Situation angemessene Vorgehensweise zu finden. Es wird dennoch empfohlen, Abweichungen von der Leitlinie zu begründen und festzuhalten.

Die Leitlinie soll außerdem Ärzten und Ärztinnen der Allgemeinmedizin sowie übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen oder Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) sowie der interessierte Fachöffentlichkeit zur Information dienen.

Karzinome oder Karzinometastasen aus anderen Ursprungsgeweben als der Mundschleimhaut fallen nicht unter die vorliegende Leitlinie, ebenso wie Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle bei bereits bestehendem inkurablern Tumorleiden oder schweren Erkrankungen anderer Genese. Für die Behandlung von Karzinomen benachbarter Strukturen (Larynx, Pharynx, Lippen) liegen eigenständige Leitlinien vor.

2.2. Zielsetzung

Die Leitlinie (LL) soll für alle beteiligten Fachgruppen Orientierung und Hilfestellung zur Festlegung notwendiger diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sein, um Therapieziele zuverlässig zu erreichen. Dies sind eine bestmögliche Prognose und Lebensqualität für jede individuelle Befundkonstellation. Die Leitlinie soll den aktuellen Stand der Therapie auf dem Boden wissenschaftlich gesicherter Erkenntnisse darstellen und somit auch einen Beitrag zur Fortbildung leisten. Sie soll den interdisziplinären Charakter in Diagnostik, Therapie und Nachsorge herausstellen und den Beginn einer effektiven Therapie beschleunigen. Patienten und Angehörigen soll die Leitlinie Möglichkeit geben, zuverlässige und verständliche Informationen zu erhalten, um vorgeschlagene Therapiekonzepte nachvollziehen und mittragen zu können. Mit der Anwendung der Leitlinie sollen vermeidbare Komplikationen reduziert und Voraussetzungen geschaffen werden, um die soziale und berufliche Integration der Patienten zu verbessern.

Wichtige allgemeine Ziele sind:

- die Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten Empfehlungen zu Versorgungsbereich übergreifenden Vorgehensweisen,
- die Bereitstellung von Lösungsvorschlägen für Nahtstellen sowohl zwischen verschiedenen Disziplinen (MKG/ HNO/ Strahlentherapie/ Onkologie/ Pathologie/ Anästhesie-Intensivmedizin u.a.) als auch verschiedenen Versorgungssektoren (primäre Prävention - sekundäre Prävention – Kuration –Rehabilitation),
- die Verbreitung und Implementierung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren und Patienten-Leitlinien, möglichst flächendeckende Implementierung der LL-Empfehlungen und Qualitätsindikatoren sowie
- die Berücksichtigung von LL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen.

2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Spätestens 2025 wird eine Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit ein dringender Änderungsbedarf bestehen, so werden Aktualisierungen als neue Versionen publiziert.

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

mundhoehlenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt. Abweichungen gegenüber der Anmeldung im AWMF-Register haben sich im Zuge des Aktualisierungsverfahrens ergeben. Diese stellen sich wie folgt dar:

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) waren aus Ressourcengründen nicht direkt beteiligt. Die Plastische Chirurgie war zudem über die Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (DGPW) an der Leitlinie beteiligt. Die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) war über ihre AG Kopf Hals (Vertr. Lell) direkt an der Leitlinienaktualisierung beteiligt. Die AG Deutscher Tumorzentren (ADT) hat eine Vertreterin der Krebsregister in die AG Qualitätsindikatoren entsandt. Eine weiterführende Beteiligung des Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an der Leitlinienaktualisierung konnte nicht realisiert werden. Als Vertretung der experimentellen Krebsforschung war die Abteilung Experimentelle Krebsforschung der Krebsgesellschaft (AEK) beteiligt.

4. Fragestellung und Gliederung

Die im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie definierten Schlüsselfragen sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt. Für die Aktualisierung erfolgte auf dem Kick-off-Meeting im Juni 2017 die Priorisierung von 11 zusätzlichen Fragen, die neu in die Leitlinie aufgenommen werden sollten.

Alle Schlüsselfragen wurden einstimmig vom Plenum verabschiedet.

Nach Priorisierung der 11 vorgeschlagenen Fragen (5 Stimmen / Vertreter) und Konkretisierung der PICO Schemata wurden (beim Kick-Off Treffen und in Zusammenarbeit mit den AG – Leitern) 5 Fragen entsprechend der Priorisierungsliste unter Berücksichtigung von vorhandenen Leitlinien (Adaptation) und von systematischen Reviews bzw. de-novo-Recherchen bearbeitet. Die weiteren 6 Fragen wurden konsensbasiert (selektive Literaturlauswahl durch die beteiligten Fachexperten) aufgearbeitet.

Die Analysen zu den evidenzbasiert bearbeiteten Fragestellungen können dem ergänzenden Evidenzbericht zu dieser Leitlinienversion entnommen werden (siehe <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>)

Darüber hinaus wurden alle bisherigen Empfehlungen durch die Arbeitsgruppen auf Ihre Gültigkeit und Aktualität geprüft.

Tabelle 1: Schlüsselfragen Version 1

Frage
1. Welche Erkrankungen der Mundhöhle stellen ein erhöhtes Risiko für das Mundhöhlenkarzinom dar?
2. Welche Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Auftreten eines Mundhöhlenkarzinoms assoziiert?
3. Was sind prognostische Faktoren für das Mundhöhlenkarzinom?
4. Gibt es ein geeignetes Verfahren zum Screening der Normalbevölkerung?
5. Was soll im Rahmen der Patienteninformation angesprochen werden?
6. Welches ist das beste bildgebende Verfahren bei der Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms
7. Welches ist die beste bildgebende Diagnostik zur Feststellung der Tumordinfiltration des Unterkiefers beim Mundhöhlenkarzinom?
8. Welche Untersuchungen werden zum Ausschluss synchroner Zweittumoren empfohlen?
9. Welche ergänzende Diagnostik sollte bei V.a. Metastasierung erfolgen?
10. Spielt der Wächterlymphknoten (SLN) beim PECA der Mundhöhle eine Rolle?
11. Sollte die Tiefeninvasion bei der pT-Einteilung berücksichtigt werden?
12. Wie ist die Korrelation von histologischem Sicherheitsabstand und Prognose beim Mundhöhlenkarzinom?
13. Welche Lymphknoten/LK-Regionen sollten bei der Tumoroperation entfernt werden?
14. Welcher Sicherheitsabstand zur makroskopisch erkennbaren Tumorgrenze muss bei der Tumorresektion eingehalten werden?
15. Ist die intraoperative Schnellschnittdiagnostik zur Schnitttrandkontrolle als Routinemaßnahme grundsätzlich zu empfehlen?
16. Ist die Kontinuitätsresektion des Unterkiefers der Kastenresektion beim Mundhöhlenkarzinom überlegen?
17. Sollte bei Tumorlokalisierung an Zunge, Mundboden oder Unterkiefer eine Blockresektion des Karzinoms zusammen mit dem Lymphknotenpaket angestrebt werden?
18. Haben Radikalität und Ausdehnung der Neck dissection einen Einfluss auf die Prognose?
19. In welchen Situationen ist eine einseitige Neck dissection ausreichend?
20. Ist bei der Resektion eines Plattenepithelkarzinom die Ausräumung der Level I-III einer radikalen Neck dissection gleichwertig, wenn ein konkreter Verdacht auf Vorliegen einer regio-

Frage
nären Metastasierung vorliegt?
21. Ist die Defektdeckung mit mikrovasculär anastomosierten Transplantaten beim Plattenepithelkarzinom die Methode der Wahl, wenn aufgrund der Defektgröße ein primärer Wundverschluss nicht möglich ist?
22. Hat die primäre Rekonstruktion prognostisch einen Nachteil gegenüber der sekundären (auch knöchern)?
23. Bei welchen Patienten besteht die Indikation zur primären Strahlentherapie?
24. Innerhalb welchen Zeitraums nach OP muss die Strahlentherapie abgeschlossen sein?
25. Welches Bestrahlungsprotokoll sollte angewandt werden?
26. Wann ist eine adjuvante Strahlentherapie indiziert?
27. Ist die alleinige Radio/Chemotherapie beim Zungenkarzinom der radikalen Operation bezüglich der Überlebensrate gleichwertig oder überlegen?
28. Welche Patienten sollten eine Chemotherapie erhalten?
29. Welche Schemata sollten angewendet werden?
30. Verbessert eine neoadjuvante Therapie im Vergleich zu einer alleinigen operativen Therapie beim Mundhöhlenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (cT4, cN2+) das Outcome (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?
31. Ist die neoadjuvante der postoperativen RCTx Radiochemotherapie beim Mundhöhlenkarzinom gleichwertig oder überlegen?
32. Gibt es bei pT1/2/3 pN0 cM0 Plattenepithelkarzinom zu der operativen Therapie (gleichwertige oder überlegene) therapeutische Optionen (bezogen auf das Outcome)?
33. Welches sind die therapeutischen Optionen für das pT4 pN0 M0 Plattenepithelkarzinom mit Infiltration des Knochens?
34. Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?
35. Unterscheiden sich die Ergebnisse von OP vs. Primärer RCTx beim T3/4 N1 PECA?
36. Ist die Operation beim pT1-4 pN2 Plattenepithelkarzinom oder bei Kapseldurchbruch in den Lymphabflusswegen die primäre Therapieoption?
37. Was ist die Therapie der Wahl bei aus funktionellen oder medizinischen Gründen nicht operablen Tumoren?
38. Führt ein abwartendes Verhalten beim klinischen N0 - Hals zu einer Prognoseverschlechterung?

Frage

rung?

39. Ist bei Mittellinien überschreitenden oder postmolar liegenden Tumoren eine bilaterale Neck dissection notwendig?
40. Ist eine kurative, radikale Neck dissection mit Ausräumung der Level I-V der elektiven Neck dissection überlegen, wenn ein konkreter Verdacht einer Halslymphknotenmetastasierung aufgrund der Staginguntersuchungen (Sono, CT oder MR) vorliegt?
41. Haben selektive und radikale Neck dissection in der pN1-Situation gleichwertige Prognosen, wenn eine Radiochemotherapie angeschlossen wird?
42. Gibt es Nachsorgeschemata, welche einen Einfluss auf die Mortalität beim Mundhöhlenkarzinom haben? (bzw. Gibt es überhaupt etablierte Nachsorgeschemata mit Nachweis eines Nutzens?)

Tabelle 2: In der Version 2 ergänzte Schlüsselfragen

Fragestellung	Bearbeitung
1. Spielt der Wächterlymphknoten (SLN) beim PECA der Mundhöhle eine Rolle?	Evidenzbasiert
2. Ist die modifizierte radikale Neck Dissection bei nachgewiesenem LK-Befall in Level III der selektiven Neck Dissection überlegen? Konkretisierung: Ist eine Ausräumung von Level IV und V bei LK Befall in L III oder IIb gegenüber der Ausräumung nur bis Level III vorzuziehen?	Evidenzbasiert
3. Besteht beim cT1 - Karzinom des Oberkiefers eine Indikation zur ND, auch wenn gleichzeitig ein cN0-Hals nach Bildgebung vorliegt? (ND versus wait and see unter Bildgebung)	Evidenzbasiert
4. Welche Indikationen bestehen für die neoadjuvante Therapie bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms? Konkretisiert: Sind die neoadjuvante Radiochemotherapie oder andere neoadjuvante Therapien der adjuvanten Radiochemotherapie überlegen?	Evidenzbasiert
5. Besteht beim pT1/2 pN1 Plattenepithelkarzinom die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie?	Evidenzbasiert
6. Welchen Stellenwert hat das PET/CT für die Beurteilung der Halslymphknoten nach primär kurativer RCTX? Konkretisierung: Sollte vor Durchführung einer ND beim MHK eine PET/CT durchgeführt werden, damit bei negativem Befund auf eine ND ggf. verzichtet werden kann.	Konsensbasiert
7. Ist eine Neck Dissection beim invasiven Lippenkarzinom erforderlich?	Konsensbasiert
8. Ist die knöcherne Rekonstruktion unter Anwendung patientenspezifischer Transplantate in CAD/CAM-Verfahren dem konventionellen mikrochirurgischen Vorgehen überlegen (Funktion, Lebensqualität)?	Konsensbasiert
9. Sollen HPV-assoziierte MHK anders als Alkohol- und Nikotin-assoziierte Karzinome behandelt werden? Sollte HPV-Diagnostik beim Mundhöhlenkarzinom erfolgen?	Konsensbasiert
10. Welches Nachsorgeschema soll für Patienten mit hohem Rezidivrisiko empfohlen werden? Risiko-/ Stadienadaptierte Einteilung	Konsensbasiert
11. Wann sollen die neuen medikamentösen Therapieoptionen (monoklonale AK, Immuntherapie, "targeted therapy") in einer Palliativsituation Anwendung finden?	Konsensbasiert

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Evidenzbasierung

Die Bearbeitung der 5 Schlüsselfragen, die evidenzbasiert aufgearbeitet werden sollten, erfolgte wie schon bei der Version 2 durch ein externes Institut, der Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, im speziellen durch:

- Prof. Dr. med. Alexander Nast
- Miriam Zidane, MSc
- Dr. med. Lisa Eisert
- Lydia König
- Dr. Corinna Dressler, MSc

Die Bearbeitung der Schlüsselfragen inklusive Dokumentation der Recherchen und Qualitätsbewertungen der berücksichtigten Studien ist in einem Evidenzbericht zusammengefasst worden. Dieser ist als ergänzendes Dokument zum Leitlinienreport veröffentlicht (siehe Kapitel [1.7](#)).

5.2. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

Entwürfe zu neuen Empfehlungen sowie Änderungsvorschläge an bestehenden Empfehlungen wurden zunächst in den Arbeitsgruppen erarbeitet. Anschließend erfolgte zur Vorbereitung der Konsensuskonferenz eine Online-Vorabstimmung der Empfehlungen.

Die strukturierte Konsensuskonferenz entsprechend dem AWMF-Regelwerk [1] fand am 14. Januar 2019 in Berlin statt. Die Moderation erfolgte durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater/in (Dr. M. Follmann MSc MPH, Dr. S. Bloedt, Dipl. Biol., MScPH).

Die Konsentierung der Empfehlungen orientierte sich am Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare - Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und Bewertung der Stärke des Konsenses, einschließlich der Bereiche, in de-

nen kein Konsensus erzielt werden konnte, wurden protokolliert und können beim Koordinator der Leitlinie angefragt werden. An der Konsensuskonferenz nahmen die folgenden stimmberechtigten Personen teil: Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Dr. Jörg Beck, Prof. Dr. Dr. Friedrich Bootz, Prof. Dr. Arne Burkhardt, Dr. Helge Danker, Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich, Dr. Thomas Gauler, Prof. Dr. Katrin Hertrampf, Prof. Dr. Roland Kaufmann, Andreas Kehrer, Prof. Dr. Michael Lell, Prof. Dr. Roland Moll, Prof. Dr. Dr. Hans Pistner, Berit Schilling, Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake, Kerstin Schmidt, Prof. Dr. Dr. Hendrik Terheyden, PD Dr. Stefan Wirz, Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff.

Im Zuge des Konsultationsverfahrens und der Überarbeitung des Kapitels zur palliativen und palliativmedizinischen Behandlung (Integration der KEYNOTE-048 -Studie) wurde Empfehlungen in einer Online-Konferenz unter neutraler Moderation und einer Online-Abstimmung (nach DELPHI-Prinzip) abgestimmt. Bei der Online-Abstimmung wurde der Konsens bereits nach der ersten Abstimmung erzielt.

5.2.1. **Empfehlungsgraduierung**

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Zur Graduierung der Empfehlungen werden entsprechend dem AWMF-Regelwerk [1] drei Empfehlungsgrade verwendet, die die unterschiedliche Verbindlichkeit der Empfehlungen abbilden sollen (siehe [Tabelle 3](#)). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

4. Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

5. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Dem Regelwerk der AWMF entsprechend erfolgte die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens. Dies erfolgte bei der Aktualisierung im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (siehe [5.2](#) mit vorhergehender Online-Vorabstimmung der Empfehlungsentwürfe.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann

6. Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet und aktualisiert. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [2].

Die Generierung der neuen und die Überprüfung der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (01.07.2009 bis 25.07.2019). Es erfolgte keine Einschränkung der Sprache.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in Kapitel [10.2](#) aufgeführt.

Die Recherche führte zu keinem nationalen Qualitätsindikator aber einer Reihe von internationalen Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (siehe Anlage [10.2.3](#)).

6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens (siehe 1.3) aus den starken Empfehlungen (n= 6) der aktualisierten Leitlinie potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. In die Liste wurden auch die bereits bestehenden zehn Qualitätsindikatoren aus der Leitlinie Version 2012 integriert. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Das Treffen der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe inklusive PatientenvertreterIn, und je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 05.09.2019

statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. Zu den bereits bestehenden Qualitätsindikatoren wurden den Teilnehmern die Ergebnisse aus den Jahresberichten der Kopf-Hals-Tumor-Zentren vorgestellt [2].

Bei den bestehenden Indikatoren aus der Leitlinie Version 2012 wurde auf Basis der Informationen aus der klinischen Versorgung (= Jahresberichte) und der ggf. im Aktualisierungsverfahren geänderten zugrundeliegenden Empfehlung entschieden, ob der Qualitätsindikator bestehen bleiben soll oder nicht.

Ergebnisse der Bewertung der bisherigen Qualitätsindikatoren (2012):

- QI 1: Primärdiagnostik/Klinische Untersuchung (Anzahl Patienten mit Hals-Nasen-Ohrenärztlicher Untersuchung zum Ausschluss eines synchronen Zweitumors) wurde gestrichen, weil aus den Jahresberichten der KHT-Zentren hervorgeht, dass der QI über Jahre sehr gut erfüllt ist und somit kein weiteres Verbesserungspotenzial besteht.
- QI 4: Befundbericht nach Resektion wurde im Zähler um neue Parameter für den Befundbericht (extrakapsuläres Wachstum LK J/N, pN- Klassifikation, minimaler Sicherheitsabstand in mm) ergänzt.

Darüber hinaus wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie und der internationalen Qualitätsindikatoren diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potenzieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung.

Tabelle 4: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotenzial	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Die Diskussion und primäre Sichtung ergab ein Set von zwei potenziellen und neun aus der Leitlinie 2012 bereits abgeleiteten Qualitätsindikatoren. Einer der potenziellen QI (Panendoskopie zum Ausschluss synchroner Zweittumore) bezieht sich auf die im LL update geänderte Empfehlung 5.2 für den Ausschluss von synchronen Zweittumoren. Der QI hat das Ziel, eine Übersicht über die Häufigkeit von mittels Panendoskopie diagnostizierten Zweittumoren zu geben. Der zweite potenzielle QI beruht auf einem internationalen QI, in dem der Anteil der R0-Resektionen als Ziel der kurativen Resektion erfasst wird. Ein entsprechendes, spezifisches Ziel wird in die LL aufgenommen.

6.4. Bewertung

Die zwei potenziellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit

dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag und für die bereits bestehenden QI die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die Qualitätsindikatoren, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 5: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage	
1.	Z			
	N			
<p>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 09/2019): [dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</p> <p>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein</p> <p>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein</p> <p>Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?</p>				
			Nein	Ja
1. Kriterium: Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotenziale.				
2. Kriterium: Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.				
3. Kriterium: Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.				
4. Kriterium: Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?				
5. Kriterium: Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand				

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
Risikoadjustierung Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
Implementierungsbarrieren Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 25.09.2019 eine moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde ein finales Set von elf Qualitätsindikatoren konsentiert (zwei neue, neun bestehende Qualitätsindikatoren aus 2012).

Die Primärliste der potenziellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.

Anlage 1: Internationale Recherche_Mundhoehle_20190826.docx

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Im Anschluss an die Konsensuskonferenz gingen Langfassung, Leitlinienreport und Evidenztabelle der Leitlinie durch mehrere Reviewverfahren:

- Einarbeitung der bei den Konsensuskonferenzen festgehaltenen Entscheidungen: Die Einarbeitung erfolgte durch das Leitliniensekretariat.
- Review durch AWMF und OL-Programm: Die Langversion der Leitlinie und der Leitlinienreport wurden den beiden Institutionen zum formalen Review vorgelegt. Anschließend wurden die Kommentare vom Koordinationsteam und Leitliniensekretariat umgesetzt und ggf. mit den jeweiligen AG-Leitern abgesprochen.

Im Anschluss erfolgte die formale Freigabe durch die involvierten Fachgesellschaften und ein öffentliches Konsultationsverfahren der vorläufigen Langversion und Begleitdokumente. Zur Konsultationsfassung gingen Kommentare von 4 Institutionen/Personen ein. Diese wurde pseudonymisiert durch das Koordinationsteam gesichtet und in Tabellen zusammengefasst. Das Koordinationsteam entwickelte Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren, die in einer Online-Konferenz anschließend in der Leitliniengruppe unter neutraler Moderation diskutiert und abgestimmt wurden.

Für die im Konsultationsverfahren vorgeschlagene Ergänzung der Studie zu Pembrolizumab (KEYNOTE-048) wurde vom OL-Office ein Evidenzprofil (siehe Kapitel 10.1) erstellt. Dieses wurde zunächst im Rahmen der Arbeitsgruppe diskutiert und bildete anschließend die Grundlage für die Konsentierung der Empfehlungen im Rahmen einer Online-Abstimmung (siehe Kapitel [5.2](#)).

Die eingegangenen Kommentare und deren Bearbeitung kann in den folgenden Tabellen eingesehen werden (rein redaktionelle Hinweise wurden hier nicht aufgeführt). Vor Publikation wurden die Entscheidungsgremien der beteiligten Fachgesellschaften über die Änderungen nach der Konsultation in Kenntnis gesetzt.

Tabelle 6: Kommentare zu Empfehlungen, QIs und Statements

Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Umgang mit Kommentar
<p>Text Version 3:</p> <p>Modifiziert:</p> <p>Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung durchgeführt werden.</p> <p>Eine Panendoskopie zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms nur bei anamnestisch erhöhtem Risiko und bei spiegelbefundlich oder radiologisch auffälligen Befunden durchgeführt werden.</p>	<p>Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden</p> <p>Der angefügte Zusatz soll entfallen!</p> <p>Begründung siehe ausführliche Stellungnahme weiter unten.</p>	<p>Grundlage der Diskussion war neben der Stellungnahme die Erwiderung durch die Leitlinienkoordination (siehe unten) Übereinstimmend wird festgestellt, dass die Literaturgrundlage der Empfehlung für eine Panendoskopie zum Ausschluss synchroner Zweittumoren hinsichtlich des Nutzens/der Risiken nur eine schwache Aussagesicherheit zulässt, da ausschließlich retrospektive Studien vorliegen, meist monozentrisch, mit z.T. unvollständigen Angaben und/oder kleinen Fallzahlen (s.u.a. aktuellste Studie aus Deutschland Sharma et al, 2018). Aus diesem Grund erscheint für die Entität Mundhöhlenkarzinom weder eine starke Empfehlung für eine Untersuchung für alle Patient*innen möglich, noch eine starke Empfehlung zu einer unbedingten Einschränkung. Der Vorschlag, die bisher geltende Empfehlung zu belassen, erscheint der Evidenz am besten zu entsprechen.</p> <p>Auf diese Empfehlung „ggf. Endoskopie“ kann aber kein QI abgeleitet werden, der eine Panendoskopie für alle Pat. mit Mundhöhlenkarzinom verpflichtend macht.</p> <p>Es wurde festgestellt, dass hier Forschungsbedarf besteht, zunächst im Hinblick auf die systematische Aufarbeitung der Literatur (für die Empfehlung wurde nicht systematisch recherchiert, dies trifft auch für Kommentare zu) und im Hinblick auf prospektive Studien.</p> <p>Der Streichung der zweiten Empfehlung wurde zugestimmt. Neu abgestimmte Empfehlung:</p>

Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Umgang mit Kommentar
		<p>Zum Ausschluss synchroner Zweittumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals- Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden</p> <p>+ Forschungsbedarf adressieren</p> <p>+ Aufforderung an die Zertifizierungskommission die Anforderung bzgl. routinemäßiger Panendoskopie zu überarbeiten.</p>
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Diagnose eines synchronen Zweittumors in der Panendoskopie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Primärdiagnostik eines Mundhöhlenkarzinoms und Panendoskopie</p>	<p>Z: Anzahl Patienten mit Hals- Nasen-Ohrenärztlicher Untersuchung zum Ausschluss synchroner Zweittumoren</p> <p>N: Alle Patienten mit Primärdiagnostik eines Mundhöhlenkarzinoms</p>	<p>QI gestrichen (siehe oben).</p>
<p>Zum QI 6 (neck dissection bei cN0)</p> <p>Nenner des QIs: alle Patienten mit Erstdiagnose eines Mundhöhlenkarzinoms mit cN0 und jeglicher T-Kategorie</p>	<p>Patienten, die eine primäre Radio-, Chemo- oder Radiochemotherapie erhalten, sollten vom Nenner explizit ausgeschlossen werden.</p>	<p>Änderung abgelehnt. Diese Spezifikation wird als nicht notwendig erachtet, da diese Patienten ohnehin nicht für eine ND in Frage kommen.</p>
<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit einem unheilbaren Tumorleiden, jedoch einem guten Allgemein- und Leistungszustand sollen einer palliativen platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab zugeführt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden. Eine exzessive Toxizität durch eine Kom-</p>	<p>Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, einschließlich der Mundhöhle sollten bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) einer Behandlung mit <u>Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-</u></p>	<p>Studie wurde mittlerweile publiziert und das Medikament steht zur Verfügung.</p> <p>Kapitel 8.9. Palliative und palliativmedizinische Behandlung wurde umfassend überarbeitet (siehe Empfehlungen 8.51 ff.)</p>

Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Umgang mit Kommentar
binations-Chemotherapie sollte vermieden werden.	<u>Chemotherapie</u> zugeführt werden. (und weitere Vorschläge)	
Empfehlung 8.11	Abschwächung der Empfehlung in „sollte angeboten werden“ und Diskussion der Metaanalyse von Jin-Yong im Hintergrundtext	Die selektive neck dissection unabhängig von der T-Kategorie wird mit einem Empfehlungsgrad A bei einem Level of Evidence von 3 empfohlen. Die Empfehlung stützt sich auf eine prospektive Arbeit (NEJM) mit Überlebensvorteil, den retrospektive Arbeiten nicht durchgängig zeigen, weshalb der Verweis auf die Metaanalyse, die alle Arbeiten einschließt, nicht als zielführend angesehen wird. Es wird nur noch die selektive Neck Dissection durchgeführt, was zu einer Verringerung der Nebenwirkungen geführt hat. Als Alternative („kann“) wird in der Leitlinie die Entnahme eines Sentinel Lymphknotens eröffnet.
Bei positivem Sentinel-Lymphknoten und bei nicht sicherer Detektion soll eine komplettierende Neck dissection durchgeführt werden.	... kann eine komplettierende Neck dissection angeboten werden. Allerdings gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, ob dieser Eingriff tatsächlich die Rezidiv-wahrscheinlichkeit senkt und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhöht. Im malignen Melanom ist die Empfehlung einer CLND verlassen worden nach Erhalt der Daten zweier prospektiver Studien zu CLND versus Beobachtung nach positivem SLNB, die keinen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen beiden Gruppen zeigten.	Melanom – LL ist hier nicht anwendbar. Die Logik besagt, dass bei nicht sicherer Detektion, also einem unzuverlässigen Ergebnis, der Patient vor möglichen fatalen Folgen geschützt werden muss. Es muss also eine ND erfolgen. Die Aussage, es gäbe keine prospektiven Daten zur ND, ist schlichtweg falsch. Alle Statements/Empfehlungen zur ND basieren auf diesen Daten, die in der LL vielfach zitiert werden.

Tabelle 7: Kommentare zu Hintergrundtexten

Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
Die QI 1,2,7,8, und 11 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz zu dokumentieren.	Die QIs 1 und 6 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz zu dokumentieren.	Korrektur der Angaben zur Messbarkeit der QIs
Der gegen den EGFR-Rezeptor gerichtete Antikörper Cetuximab soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, die sich nicht mehr für eine Lokaltherapie qualifizieren, in der Palliativsituation als first line Therapie in Kombination mit Platin (vorzugsweise Cisplatin) und 5-Fluorouracil (Extreme-Schema) eingesetzt werden.	<p>Der gegen den PD-1-Rezeptor gerichtete Antikörper Pembrolizumab soll bei Patienten mit PL-L1-exprimierenden Tumor- und Immunzellen (CPS \geq 1) als first line Mono-Therapie oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil eingesetzt werden.</p> <p>Bei Patienten die pathologisch keine PD-L1-exprimierenden Tumor- oder Immunzellen (CPS < 1) aufweisen, sollte der gegen den EGFR-Rezeptor gerichtete Antikörper Cetuximab bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, die sich nicht mehr für eine Lokaltherapie qualifizieren, in der Palliativsituation als first line Therapie in Kombination mit Platin (vorzugsweise Cisplatin) und 5-Fluorouracil (Extreme-Schema) eingesetzt werden.</p>	Die Hintergrundtexte wurden im Zuge der Integration der KEYNOTE-048 -Studie überarbeitet.
Bei Versagen unter/innerhalb von 6 Monaten nach einer platinhaltigen kurativen Therapie kann anstatt oder bei Kontraindikationen gegen das Extreme-Schema eine Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren unabhängig vom PD-L1-Status erwogen werden.	Der Absatz entfällt!	Die Hintergrundtexte wurden im Zuge der Integration der KEYNOTE-048 -Studie überarbeitet.
Eine Immuntherapie-Kombination kann nicht im klinischen Alltag empfohlen werden und sollte weiter in klinischen Studien geprüft werden	Ein therapeutischer Fortschritt durch Immuntherapie-Kombination von Pembrolizumab mit Platin und 5-Fluorouracil (5-FU) konnte in einer großen klinischen Studie mit 882 Patienten (KEYNOTE-048) belegt werden.	Die Hintergrundtexte wurden im Zuge der Integration der KEYNOTE-048 -Studie überarbeitet.

Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
Weitere Adressaten sind Ärzte der Allgemeinmedizin und Ärztinnen und Ärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten	Hautärzte als direkte Adressaten ergänzt
Der regelmäßigen Untersuchung der Mundschleimhaut nicht nur in der zahnärztlichen Praxis, sondern auch durch MKG-Chirurgen und Hautärzte (v.a. im Rahmen des Hautkrebsscreenings, welches die Mundhöhle einschließt)	ergänzt

Zusammenfassende Darstellung der Eingabe zur Panendoskopie-Empfehlung

Aus Sicht der DG HNO-KHC ist die Panendoskopie des oberen Aerodigestivtraktes durch einen Facharzt für HNO-Heilkunde, wie im Folgenden auch im Spiegel der vorliegenden Literatur näher dargestellt, eine Pflichtuntersuchung für sämtliche Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute der Mundhöhle, des Rachens und des Larynx im Rahmen der Primärdiagnostik anzusehen (Analogie Punkt 6.7. Empfehlungen S3-LL-Larynxkarzinom, 1.0-Januar 2019)..

In der bestehenden S3-LL-Mundhöhlenkarzinom (Version2.0, 12.2012) wurde als Statement 8. im Kapitel 3.3.1. „klinische Untersuchung“ angegeben: „Zum Ausschluss synchroner Zweitumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung, ggf. eine Endoskopie durchgeführt werden“.

Begründet wurde die Empfehlung mit „.... wegen eines möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Bereich des Pharynx oder Larynx (62) (63) (64) (65) gehört die Spiegeluntersuchung oder eine Endoskopie (56) (57) (58) (59) (60) (61) zur klinischen Primärdiagnostik beim Mundhöhlenkarzinom“. Im Konsens mit der Zertifizierungskommission der Kopf-Hals-Tumorzentren führte diese gemeinsame Betrachtung zur Eintragung der Anforderung „Panendoskopie: Terminvergabe<2 Wochen; Q17 HNO-Untersuchung zum Ausschluss Zweitumore bei Mundhöhlenkarzinom: Zähler: Patienten mit HNO-ärztlicher Untersuchung zum Ausschluss synchroner Zweitkarzinome; Nenner: Patienten mit Primärdiagnostik eines Mundhöhlenkarzinoms“ (Versions-Stand FAQ: 19.07.2018).

Im Rahmen der aktuellen Novellierung wurde neu vorgetragen und in der Konsensusphase des Novellierungsverfahrens festgeschrieben, dass die o.g. LL-Empfehlung um folgenden Satz ergänzt werden solle: „Eine Panendoskopie zum Ausschluss synchroner Zweitumore soll im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms nur bei anamnestisch erhöhtem Risiko und bei spiegelbefundlich oder radiologisch auffälligen Befunden durchgeführt werden“.

Als Begründung wurde folgender neuer Text eingefügt: „Die Detektionsraten von Zweitkarzinomen durch eine Panendoskopie in der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms werden neueren Studien zufolge im einstelligen Prozentbereich angegeben: 1,1% (Noor A 2018) 5,56% (Sharma SJ 2016;) für Populationen ohne Risikoanamnese noch einmal deutlich niedriger bis hin zu 0%. Als Nachteile der Panendoskopie sind neben anästhesiologischen Komplikationen vor allem chirurgische Komplikationen wie ösophageale Perforationen, Blutungen und Zahnfrakturen zu nennen. Kritisch diskutiert wird eine Verzögerung des Tumortherapiebeginns durch eine vorangehende Panendoskopie (Kerawala CJ 2009, Vergez S 2013). Eine Panendoskopie soll daher zum Ausschluss synchroner Zweitumore im Rahmen der Primärdiagnostik des Mundhöhlenkarzinoms nur dann durchgeführt werden, wenn spiegelbefundlich oder radiologisch auffällige Befunde vorliegen“.

Die DG HNO-KHC sieht sowohl den in Ergänzung eingeführten neuen Satz der Empfehlung als auch die im LL-Text neu eingeführte Begründung als wissenschaftlich nicht überzeugend begründet und inhaltlich ungenau an. Diese Ergänzung führt zu einer Verwässerung unserer klar definierten Qualitätsansprüche an ein zertifiziertes und insbesondere zwischen unser beider Fachgesellschaften gelebt interdisziplinär arbeitendes Kopf-Hals-Tumorzentrum.

Aus Sicht der DGHNO-KHC ergeben sich folgende Sachargumente:

Die Literatur beschreibt überwiegend einen Zusammenhang zwischen Primärtumor in der Mundhöhle und dem Auftreten syn-/metachroner Zweitkarzinome.

- Stöckli et al 2001 haben das Thema intensiv bearbeitet und beschrieben 16,2% Zweitkarzinome bei 358 untersuchten Patienten. Hierbei wurden bei Primärtumor Mundhöhle und Pharynx 40% der synchronen Zweitkarzinome gefunden, von denen 20% ausschließlich durch die Panendoskopie detektiert wurden (also in der Bildgebung unerkant blieben).
- Haughey et al 1992 haben in der bislang größten systematisch ausgewerteten Serie von 40.287 Patienten 14% Zweitkarzinome mit höchster Prävalenz bei Mundhöhlenkarzinomen gefunden.
- Di Martino et al 2000 haben das Tumorregister der HNO-Klinik RWTH Aachen ausgewertet und bei 843 Patienten 7,71 metachrone Karzinome gesichert, davon 15,3% in der Lunge
- Lopez et al 2008 haben bei 1330 Panendoskopien im Rahmen der Primärdiagnostik 7,73% multiple synchrone Karzinome festgestellt.
- Bezüglich des expliziten Zweittumoraufreten in der Speiseröhre beim Mundhöhlenkarzinom gibt es zwei Arbeiten, die ein Auftreten von 0,8% (Su et al 2013) und 0% (Guardiola et al 2004).
- Koo et al 2015 haben für das kleine Mundhöhlenkarzinom (Zunge T1-2) die Zweitkarzinomrate bei vorhandenem Tabak- und Alkoholkonsum (nicht quantifiziert) bei 14,5-16,3% der Patienten beobachtet. Bei den wenigen Niemals-Rauchern/Trinkern war der Zweitkarzinomanteil 0%. Ähnliche Beobachtungen publizierten Rodriguez-Bruno et al. 2011
- Hung et al 2013 haben in einer großen Kohorte von 2.965 Patienten aus der „Taiwanese Longitudinal Health Insurance Database 2000“ (hochrangige Publikation in PloS One) ein odds ration von 55,3 für synchronen Speiseröhrenkrebs bei Patienten mit Mundhöhlen- /Rachenkrebs im Vergleich zur Normalbevölkerungsgruppe gefunden (Prävalanz 2,19% versus 0,04%) und empfehlen dringend die Durchführung der Panendoskopie in der Routineprimärdiagnostik.
- Sharma et al 2018 sahen in Deutschland bei 234 Patienten 5,56% Zweitkarzinomen (überwiegend im Hypopharynx), wobei diese am häufigsten bei primären Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen beobachtet wurden.
- Weniger überzeugend schlussfolgern Davidson et al 2000 auf Basis einer 154-Patienten beinhaltenden Serie, dass bei 2,6% Zweitkarzinomen eine Routine-Panendoskopie entbehrlich sei.
- In England empfiehlt die aktuelle Leitlinie „Tumor assessment and staging: UK National Multidisciplinary Guidelines“ Roland et al. 2016, explizit die Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik. Es wird darauf Wert gelegt, dass die Endoskopie von einem „Senior- Surgeon“ durchgeführt wird. Die Autoren räumen kritisch ein, dass es zwar einen belegten Anteil von Zweitkarzinomen zur Panendoskopie in der Literatur gibt, aber nach einer Übersicht von McGahey et al 2016 der Anteil von Zweitkarzinomen in den letzten 3 Jahrzehnten abgenommen hätte und daher insbesondere die starre Ösophagoskopie lediglich bei Patienten mit Primärtumoren, bei denen ein erhöhtes Zweitkarzinom

beschrieben ist (also auch Mundhöhlenkarzinomen) durchgeführt werden sollte.

- In den Leitlinien und den hier genannten größeren Studien wird das Anästhesie- und Chirurgie assoziierte Risiko einer Panendoskopie als im Verhältnis zur präziseren Ausgangsdiagnostik und damit unstrittigem Mehrwert für den Patienten als nachrangig bzw. zu vernachlässigend betrachtet.
- Die NCCN Guidelines, Version 2.2019, Cancer of the Oral Cavity, empfiehlt explizit für den prätherapeutischen Workup die Panendoskopie unter Vollnarkose (Examination under anaesthesia (EUA) with endoscopy)

Fazit Literatur, internationale Leitlinien: Hinreichend Evidenz und Empfehlung für die prätherapeutische Durchführung einer Panendoskopie beim Mundhöhlenkarzinom!

Im Evidenzbericht ist die hier diskutierte Frage nicht behandelt worden.

Die klinische Erfahrung belegt, dass die Bildgebung kleinerer und früher, oberflächlich gelegener Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes oft unzureichend ist, da auch die hochauflösenden neuen Schnittbild- bzw. PET-Hybridverfahren diese Läsionen nicht erkennen können. Aus diesem Grunde wird den endoskopischen Verfahren (Panendoskopie) in der Betrachtung der genauen Tumorausdehnung und der Darstellung metachroner Zweitkarzinome höhere Bedeutung als der Bildgebung eingeräumt. Zu unterscheiden ist hiervon bei augenscheinlichen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung bzw. Bildgebung die zur histologischen Verifizierung durchgeführte gezielte Endoskopie. Letztere hat nichts mit der ursprünglich sinnvoll eingeforderten Panendoskopie zum Ausschluß von Zweitkarzinomen zu tun und stellt keine Alternative dar. Gerade in der Entdeckung kleiner ansonsten asymptomatischer Zweitkarzinome ergibt sich für die Patienten eine prognoserelevante Besserstellung bei dann oft geringer Behandlungsmorbidität.

Fazit: Hinweis auf Durchführung der Panendoskopie nur bei spiegelbefundlich oder radiologisch auffälligen Befunden schränkt die diagnostische Trennschärfe im Kontext der Primärdiagnostik unverantwortlich zu Lasten der Behandlungsqualität ein.

Der neu eingeführte Hinweis, die Panendoskopie solle nur bei anamnestisch erhöhtem Risiko durchgeführt werden (Rodriguez-Bruno, 2010), ist für die DG HNO-KHC nicht zielführend. Aus zahlreichen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass viele Kopf-Hals-Tumorpatienten in der Anamnese im Rahmen der Primärdiagnostik dissimulieren und zu großen Teilen unzuverlässige Angaben zu Tabak- und Alkoholkonsum tätigen. Auch unter Verwendung sehr umfangreicher epidemiologischer Erfassungsinstrumente konnte die bestehende retrospektiv-immanente Unschärfe nicht überwunden werden (Empfehlung: Berücksichtigung umfangreicher epidemiologischer Literatur aus den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts: Wynder et al 1957, 1972, 1976; TERRY-Report US-Gesundheitsministerium 1964; Studien des Royal College of Physicians 1971; WHO-Report 1977; Esteve et al IARC 1984; Dietz et al 1995, 1996, 2006). An dieser dem Menschen eigenen retrospektiv-amnestischen kognitiven Einschränkung hat sich bis zum heutigen Tage nichts geändert.

An hoch volatile Anamneseangaben die Indikationsfrage zur Panendoskopie aufzuhängen, ist daher ethisch schwer haltbar, da eine „wackelige“ Anamnese darüber befindet, ob bei dem Patienten ein Zweitumor (Prävalenz 5-14%) erkannt wird, der für ihn und die teils belastende und LQ-bestimmende Therapie ein entscheidend wichtiger Befund ist. Die Frage sei also gestattet, ob es zu rechtfertigen ist, eine Fibula-Transplantation

durchzuführen, ohne zu wissen, ob ein prognosebestimmender Zweittumor vorliegt (Bei dem deutschen AMNOG-Verfahren des GBA würde ein vergleichbarer Versuch, ein beschriebenes Risiko dieser Dimension zu ignorieren, hart kritisiert und die Zulassung des jeweiligen Medikaments in Frage gestellt werden).

Aus diesem Grunde wurde die Panendoskopie standardisiert als fester Bestandteil der Primärdiagnostik weltweit eingeführt und gerade nicht in Abhängigkeit eines solch wenig validen anamnestisch erhobenen Parameters gestellt.

Fazit: auch dieser Teil der Empfehlung ist nicht sinnvoll und sollte gestrichen werden. Der zugefügte Satz ist auch deshalb zu streichen, da er zwischen dem „anamnestisch erhöhten Risiko“ und dem "spiegelbefundlich oder radiologisch auffälligem Befund" einen „und“-Operator setzt.

Weiter wird in dem neu ergänzten Text ausgeführt, dass als Nachteile der Panendoskopie anästhesiologische und chirurgische Komplikationen wie ösophageale Perforationen, Blutungen, Zahnfrakturen und Verzögerung des Primärtherapiebeginns zu nennen sind. Tatsächlich sind dies für uns nachvollziehbare Argumente, die diskutiert und in das Verhältnis zu dem Patientenbenefit gesetzt werden müssen. Die oben zitierte relevante Literatur zum Thema gibt diesen Argumenten allerdings wenig Raum, da ein übersehenes synchrones Zweitkarzinom ein unvergleichlich höheres Risiko für den Patienten birgt.

Zusammengefasst sieht die DG HNO-KHC keinen Raum für die Relativierung der aus unserer Sicht unstrittig notwendigen Panendoskopie in der Primärdiagnostik. Das zuletzt aufgebrachte Argument, die Panendoskopie in der HNO-Klinik würde den Beginn der Primärtherapie ungebührend verzögern, kann an manchen Orten gelten, wird aber an vielen gut interdisziplinär arbeitenden Orten nicht gesehen. Im Sinne der Qualität müssen sowohl die S3-LL Mundhöhlenkarzinom als auch die daraus resultierenden Qualitätsindikatoren für die zertifizierten Zentren sicherstellen, dass auch die logistisch strukturelle Voraussetzung, nämlich die Sicherstellung kurzfristiger Panendoskopietermine durch die HNO-Klinik, erfüllt werden. Wird dies aus verschiedenen Gründen in den Zentren nicht umgesetzt, muss klar sein, dass diese deshalb das Zertifikat verlieren können.

Erwiderung zum Änderungsvorschlag Panendoskopie

Von Seiten der HNO wurde gegen die Begrenzung der Panendoskopie auf Risikopatienten und spiegelbefundlich oder radiologisch auffällige Befunde schriftlich mit folgenden Argumenten Protest eingelegt:

Die Panendoskopie sei eine Pflichtuntersuchung für sämtliche Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute der Mundhöhle, des Rachens und des Larynx im Rahmen der Primärdiagnostik. Hierzu wurde auf die entsprechende Empfehlung aus der S3-LL Larynxkarzinom verwiesen.

Es wird angeführt, dass „im Konsens mit der Zertifizierungskommission der Kopf-Hals Tumorzentren“ die Panendoskopie zum Ausschluss von Zweittumoren des oberen Aero-Digestivtraktes (bei bekanntem Larynxkarzinom) in den Anforderungskatalog eingetragen wurde.

Die Begrenzung der Panendoskopie sei wissenschaftlich nicht überzeugend begründet und führe zu einer Verwässerung klar definierter Qualitätsansprüche eines zertifizierten Tumorzentrums.

Es wurden Literaturverweise angefügt, welche die Argumente aus Sicht der HNO bekräftigen und unterstützen sollen. Sie wurden inhaltlich wie folgt zitiert:

- Stöckli, 2001: 16,2% Zweitkarzinome bei 358 Patienten, 20% nur durch Panendoskopie detektiert
- Haughey, 1992: 40.000 Patienten mit 14% Zweitkarzinomen mit höchster Prävalenz bei Mundhöhlenkarzinomen
- Di Martino, 2000: Auswertung des Tumorregisters Aachen, 843 Patienten, 7,71% metachrone Zweitkarzinome, davon 15,3% in der Lunge
- Lopez, 2008: 1330 Panendoskopien, hierbei in 7,73% Zweitkarzinome an unterschiedlichen Lokalisationen festgestellt
- Su, 2013 und Guardiola, 2004: Auftreten von Zweitkarzinomen in der Speiseröhre bei bekanntem Mundhöhlenkarzinom in 0,8% bzw. 0%
- Koo, 2015: Zweitkarzinomrate bei kleinen Zungenkarzinomen bei Rauchern ca. 15%, bei niemals-Rauchern 0%
- Hung 2013: 2995 Patienten, odds-ratio für synchronen Speiseröhrenkrebs bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom 55,3
- Sharma, 2018: 254 Patienten mit 5,56% Zweitkarzinomen
- Davidson, 2000: 154 Patienten, 2,6% Zweitkarzinome. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass eine Panendoskopie entbehrlich sei, wird vom Verfasser des Einspruchs als „wenig überzeugend“ gewertet
- UK-Guideline, 2016, nach der die Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik expliziert gefordert sei

- Statement zum Risiko der Panendoskopie, welches „in den Leitlinien und den genannten Studien“ zu vernachlässigen sei (ohne Literaturangabe)

Als Fazit aus den genannten Studien wird von Seiten der HNO „eine hinreichende Evidenz und Empfehlung für die prätherapeutische Durchführung einer Panendoskopie beim Mundhöhlenkarzinom“ abgeleitet.

Weiterhin wird angeführt, dass die Bildgebung kleinerer und früher, oberflächlich gelegener Karzinome oft unzureichend sei, und auch neue Verfahren wie z.B. PET diese Läsionen nicht erkennen können. Es wird betont, dass die Panendoskopie ausdrücklich auch bei unauffälligen Befunden der Spiegeluntersuchung und Bildgebung erforderlich sei, da sonst eine „unverantwortliche Einschränkung der Behandlungsqualität“ resultiere.

Darüber hinaus wird zur Definition des „Risikopatienten“ Stellung genommen mit der Schlussfolgerung, dass hierzu (Tabak, Alkohol) wenig valide Daten erhoben werden können und deshalb die Panendoskopie als fester Bestandteil der Primärdiagnostik weltweit fest eingeführt und etabliert sei. Eine Verzögerung des Behandlungsbeginns des bereits festgestellten Mundhöhlenkarzinoms durch die Panendoskopie, wie auch die mit der Untersuchung assoziierten Risiken werden entweder bestritten oder als vernachlässigbar gewertet.

Nach Prüfung der Sachlage und Durcharbeiten der zitierten Literatur muss das von Seiten der HNO eingebrachte Votum uneingeschränkt zurückgewiesen werden:

- Die Änderung des Erhebungsbogens ist ohne Mitwirken, sogar ohne Wissen der Mitglieder der LL-Gruppe erfolgt, obwohl sich diese im März 2018 bereits für das update konstituiert hatte. Es wäre wissenschaftlich korrekt gewesen, die Frage der Indikation zur Panendoskopie der LL-Gruppe zu übertragen und dieses Thema für eine systematische Analyse der Literatur mit Evidenzprüfung im Sinne einer Schlüsselfrage zu priorisieren. Die Mitglieder der Kommission KH-Tumorzentren konnten sich somit nur auf die Ausführungen eines einzelnen Kommissionsmitglieds verlassen und hatten keine Gelegenheit, über diesen Punkt nach eigener Urteilsfindung zu entscheiden. Es ist zu bezweifeln, dass die Kommission zu einem solch wesentlichen Eingriff in die Inhalte einer Leitlinie berechtigt ist. Es wird weiterhin bezweifelt, dass sich die Mitglieder der Kommission der Folgen ihrer Entscheidung bewusst waren. Diese sind: Panendoskopie bei jedwedem Patienten mit Mundhöhlenkarzinom incl. ITN-Narkose und stationärem Aufenthalt, ungeachtet des Alters und der T-Kategorie. Somit würde bei einer 80-jährigen Dame mit einem in Lokalanästhesie exzidierbarem Karzinom eine ITN-Narkose zur starren Panendoskopie mit Probenentnahme und anschließendem stationären Aufenthalt nun zur Pflicht werden. Es wird weiterhin bezweifelt, dass sich die Kommissionsmitglieder über die finanziellen Auswirkungen ihrer Entscheidung im Klaren waren: Der DRG-Erlös einer Panendoskopie mit Probenentnahme (OPS 1-620.0, Biopsie 1-546 bis 1-548) beträgt (mit Pflegeerlös) 4.294 €. Multipliziert mit der Anzahl der im vergangenen Jahr innerhalb zertifizierter KH-Tumorzentren behandelten Patienten mit Mundhöhlenkarzinom (2776, davon 450 nicht operativ behandelt) ergeben sich Gesamtkosten für Krankenkassen und ein Erlös für HNO-Kliniken von 11,920 Mio. Euro / Jahr.

- Die Interpretation der angefügten Literatur ist irreführend. Liest man die jeweiligen paper vollständig, ergibt sich ein komplett anderes Bild:
 - Stöckli, 2001: Die Autoren empfehlen die starre Endoskopie als Routinemaßnahme trotz der selbst als sehr gering gewerteten Anzahl von nur 2 synchronen Zweittumoren der Mundhöhle aus einer retrospektiv analysierten Kohorte von 358 Patienten, und zwar als Trainingsmethode für Assistenten
 - Haughey, 1992: Von den 14% der Zweitkarzinome traten die meisten erst metachron im Verlauf über 5 Jahre auf, die Mehrheit nach 2 Jahren. Die Empfehlung zur Panendoskopie wird für die Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 2 Jahre ausgesprochen
 - Di Martino, 2000: Die Autoren machen keine Aussage zur Effektivität der Panendoskopie bei Pat. mit bekanntem Mundhöhlenkarzinom. In 65 Fällen (7,71 %) wurden multiple Primärtumoren gesichert, diese traten in 24,6 % synchron auf. Bevorzugte Zweittumorlokalisationen waren Lunge (20 %), Mundhöhle (15,3 %) und Larynx (13,8 %). Die Zweitkarzinome traten also bei nur etwa $\frac{1}{4}$ von $8\% = 2\%$ synchron, und davon nur bei 15% in der Mundhöhle auf, also bei weit unter 1%.
 - Lopez, 2008: Ein paper in spanischer Sprache, das in englisch nur als Abstract vorliegt. Es wird hier keine Aussage über den Wert einer Panendoskopie bei bekanntem Mundhöhlenkarzinom gemacht. Wertlos.
 - Su, 2013 und Guardiola, 2004, Zitat: „The role of bronchoscopy and esophagoscopy in the presence of a normal thoracic CT scan has been questioned because of the relatively low incidence of a second esophageal and/or lung primary tumor. No case of esophageal carcinoma was detected in those patients with an oral cavity tumor. Nonetheless, based on the same incidence criterion, it appears reasonable to schedule a routine esophagoscopy for those patients with a squamous cell carcinoma of the hypopharynx“. Die Autoren geben also allenfalls eine relative Indikation zur Panendoskopie für Patienten mit bekanntem Hypopharynxkarzinom, keinesfalls beim Mundhöhlenkarzinom
 - Koo, 2015: Die Autoren sehen ausdrücklich keine Indikation für eine Panendoskopie bei Patienten mit T1/T2 – Zungenkarzinom da sie in der gesamten Kohorte (Raucher und nie-Raucher) nur ein einziges synchrones Zweitkarzinom feststellten, nämlich ein Adenokarzinom der Lunge.
 - Hung 2013: Von 1893 Pat. mit einem bekannten Mundhöhlenkarzinom hatten 14 ein Ösophagus-Ca, das im Zeitraum zwischen 3 Monaten vor und 3 Monaten nach Diagnose des MH-Ca's festgestellt wurde, also bei weit weniger als 1%. Die Autoren schlussfolgern: We suggest that the routine use of panendoscopy in patients with hypopharyngeal cancer be encouraged with a higher priority. Es wird keine spezifische Empfehlung zur Panendoskopie bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom ausgesprochen.
 - Sharma, 2018: Die Autoren lehnen aufgrund ihrer Ergebnisse eine Routine-Panendoskopie ausdrücklich ab. Ca 5% = ca. 10 Pat, davon 46%

mit Mundhöhlenkarzinom = 5 Pat. von 234 hatten in dieser retrospektiven Studie ein synchrones Hypopharynx-Ca. Es wurde keine Aussage gemacht, ob dieses CA nicht bereits durch CT / PET vorher vermutet wurde. Die Autoren schlussfolgern: Triple endoscopies seem to be inadequate for SSPC detection in HNSCC patients. Endoscopies of the trachea and oesophagus should be reconsidered. Alternatively, risk-directed endoscopies of the hypopharynx might be performed in patients with oral cancer.

- UK-Guideline, 2016, Zitat: Panendoscopy is only recommended for symptomatic patients or patients with primary tumours known to have a significant risk of a second (synchronous) primary tumour (G). Screening oesophagoscopy should be limited to patients with head and neck squamous cell carcinoma who are at high risk for synchronous esophageal malignant neoplasms. Die LL lehnt somit eine Routine-Panendoskopie ausdrücklich ab.
- In der Zusammenfassung wird klar, dass die angegebene Literatur sich nicht für, sondern nahezu ausschließlich gegen die Panendoskopie als Routine-verfahren ausspricht (Ausnahme Stöckli: Übungsmethode). Darüber hinaus ist noch weitere Literatur verfügbar, die den Nutzen der Panendoskopie als Screeningverfahren ebenfalls anzweifelt:
- Patrick O. McGarey Jr, MD1 et al, Author Affiliations Article Information JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142(1):40-45. doi:10.1001/jamaoto.2015.2815 : Results A total of 601 staging REs were performed in 582 patients. The mean age was 60.2 years and 454 (78.0%) were men. There were 9 complications (1.5%), including 1 esophageal perforation (0.2%). Rigid esophagoscopy was aborted in 50 cases. Of the 551 completed REs, no abnormal findings were noted in 523 patients (94.9%), and nonmalignant pathologic findings were identified in 28 patients (5.1%). No synchronous primary esophageal carcinomas were detected. The incidence of synchronous esophageal malignant neoplasms found on screening endoscopy based on literature review and on SEER data set analysis was very low and has decreased from 1980 to 2010 in North America. Conclusions and Relevance: Rigid esophagoscopy is safe, but the utility is low for cancer staging and for detection of nonmalignant esophageal disease.
- Krista Rodriguez-Bruno, MD, M. Jafer Ali, MD, Steven J. Wang, MD Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California-San Francisco, San Francisco, California. E-mail:swang@ohns.ucsf.edu: No synchronous second primary malignancies were discovered in the nonsmoking patients. In all, 12.1% of smoking patients were diagnosed with synchronous primary cancers on panendoscopy, and this difference was significant (p 1/4 .0392). DISCUSSION Our study questions the necessity for esophagoscopy and bronchoscopy for patients diagnosed with oral cavity or oropharyngeal cancers.
- Noor, A., et al. (2018). "Reviewing indications for panendoscopy in the investigation of head and neck squamous cell carcinoma." J Laryngol Otol 132(10): 901-905. Identifikation eines synchronen Zweitumors (n=2 -> 1,1%), Konzept der routinemäßigen Panendoskopie bei diesen

Tumoren wenig sinnvoll, auch aufgrund der immer sensitiveren Bildgebung und Gebrauch von in-office Biopsien, Panendo ist indiziert bei: Zweittumorsuche in Hochrisikopatienten, Suche bei CUP und Einschätzen der Möglichkeit eines transoralen roboterchirurgischen Eingriffs, wesentlicher Limitationsfaktor einer Panendo: Zeitverlust bis zur endgültigen Therapie: Zunahme der Tumormasse und dadurch Upgrade im Staging (23% der Fälle) ->Rate an lokalen Rezidiven steigt, Überlebensrate sinkt

- Munscher, A., et al. (2015). "Role of panendoscopy in identifying and managing risk of head and neck squamous cell carcinoma in routine follow-up: a retrospective clinical evaluation." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272(7): 1769-1775. Auf eine Panendo kann bei eindeutigen diagnostischen Parametern verzichtet werden (z.B. kein Anhalt auf Rezidiv im CT), durch die PET/CT Untersuchung kann in 57% der Fälle auf Panendos verzichtet werden, limitierender Faktor: Panendo verursacht höhere Kosten als die radiologische Bildgebung, zeitaufwändig
- Priante, A. V., et al. (2014). "Diagnosis of second primary tumor and long-term survival after single initial triple endoscopy in patients with head and neck cancer." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271(8): 2285-2292. Es gibt keine Vorteile für eine routinemäßig durchgeführte initiale Panendoskopie im Rahmen der Diagnostik von Zweittumoren gegenüber PET/CT
- de Mones, E., et al. (2013). "Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines." *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 130(2): 107-112. Panendo wird nicht als Erstlinien Untersuchung, sondern nur bei High-Risk Patienten empfohlen (z.B. langjähriger chron. CO2 Abusus)

Die von Seiten der HNO gemachte Behauptung, dass die Bildgebung kleinerer und früher, oberflächlich gelegener Karzinome oft unzureichend sei und auch neue Verfahren wie z.B. PET diese Läsionen nicht erkennen könnten steht im direkten Widerspruch zum Text der S3-LL Larynx-Karzinom: „Die 18FDG PET/CT zeigt sogar eine höhere Detektionsrate kleiner Karzinome als die Panendoskopie (6,1 % vs. 4,5 %)“, S. 44. Entsprechende Literaturangaben belegen diese Evidenz-basierte Feststellung.

Komplikationen im Zusammenhang mit einer Panendoskopie werden als „zu vernachlässigen“ bezeichnet. Es steht jedoch außer Frage, dass sie dennoch vorhanden sind. In den üblichen Aufklärungsbögen wird hingewiesen auf:

„Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Zahnfrakturen, Schwellung der Schleimhaut, Laryngospasmus, Luftnot, Nachblutung, Blutung, Perforation des Ösophagus, (Not) Tracheotomie“.

Als MKG-Chirurg bin ich infolge von Komplikationen einer Panendoskopie hinzugezogen worden zu 2x Nottracheotomie, 1x Stillung einer schweren Nachblutung mit Aspiration, nachfolgend langer Intensivaufenthalt, 2x Ösophagusperforationen (Frage Transplantat-Deckung) davon 1x mit Fistelung zur Wirbelsäule und Wirbelkörperentfernung, externe Stabilisierung, Lappendeckung.

Zusätzlich bestehen alle Risiken der Intubationsnarkose.

Die Risiken der Panendoskopie sind somit keinesfalls „zu vernachlässigen“.

Es wird von Seiten der HNO an interdisziplinär arbeitenden Zentren kein Zeitverzug erwartet, wenn eine Routine-Panendoskopie erfolgt. Der Erhebungsbogen der KH-Tumorzentren sieht vor, die Panendoskopie innerhalb von 2 Wochen durchzuführen. Es wird darüber hinaus gefordert, dass die Untersuchung ausschließlich von erfahrenen Oberärzten durchgeführt werden soll. Dies bedeutet, dass in Deutschland jährlich knapp 2800 zusätzliche Operationen im HNO-Betrieb organisiert werden müssen, die allerdings nur von wenigen Operateuren durchgeführt werden sollen. Unter Berücksichtigung der bereits jetzt begrenzten Kapazitäten sind Zweifel an der Umsetzung dieser Forderung berechtigt. Ebenfalls muss die Zeit bis zum Vorliegen der Histologie und zur dann nochmals erforderlichen Tumorkonferenz berücksichtigt werden. Wir halten an unserer Befürchtung fest, dass all dies leicht zu einer prognoseverschlechternden Zeitverzögerung führen kann (s. auch Noor et al., 2018; Munscher et al., 2015).

Um die Indikation für eine Panendoskopie zu begründen wurde von Seiten der HNO wiederholt (Kommissionssitzung, Sitzung zur Abstimmung der Qualitätsindikatoren) vorgetragen, dass es mit der alleinigen Spiegeluntersuchung nicht möglich sei, alle Regionen des Pharynx und Larynx zu inspizieren. Dies sei nur mit einer Panendoskopie möglich. Darüber hinaus erlaube diese Methode die Probenentnahme die auch deshalb notwendig sei, weil eine Beurteilung der Schleimhaut allein auf klinischer Basis nicht immer ausreichend sicher sei.

Es ist zweifellos zutreffend, dass eine alleinige Spiegeluntersuchung eine Inspektion nur bis zu den Stimmbändern zulässt. Sollte der Untersucher - was allerdings durch die Literatur nicht belegt sondern im Gegenteil verneint wird - davon ausgehen, dass sich im durch die Spiegeluntersuchung nicht einsehbaren Hypopharynx in einem relevanten Prozentsatz synchrone Zweitkarzinome befinden, könnte er ohne Weiteres auch diesen Bereich innerhalb weniger Minuten inspizieren, und zwar mit einem flexiblen Endoskop. Sollte hier ein verdächtiger Befund erkennbar sein, wäre eine Panendoskopie mit Probenentnahme indiziert. Das Argument, man müsse wegen der klinisch unsicheren Beurteilbarkeit der Schleimhaut primär regelhaft eine Panendoskopie in ITN mit Probenentnahmen vornehmen, ist haltlos. Dies würde in der Konsequenz bedeuten, dass man generell an der Schleimhaut Proben entnehmen müsste, auch ohne konkreten Tumorverdacht. Kein verantwortlicher Arzt würde jedoch ohne Anlass aus klinisch unauffälliger Schleimhaut Proben entnehmen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die ursprüngliche Formulierung der LL-Version 2012 einen weiten Handlungsspielraum zuließ („...ggf. eine Endoskopie...“), der über viele Jahre eine reibungslose interdisziplinäre Behandlung zwischen MKG und HNO ermöglichte. In der Regel wurden Panendoskopien nur bei auffälligen Befunden (Spiegeluntersuchung, CT, MRT, PET) durchgeführt, ansonsten blieb es bei der Spiegeluntersuchung. In keinem einzigen Fall ist mit diesem Vorgehen an dem hochfrequentierten Münchener Tumorzentrum ein Zweitkarzinom im HNO-Bereich übersehen worden, auch nicht während der Tumornachsorge.

Die bekannte Tatsache, dass es innerhalb der anatomischen Regionen Larynx/Pharynx/Mundhöhle im Verlauf zu metachronen Zweittumoren kommt begründet nicht eine generelle Indikation zur Panendoskopie bei gesichertem Mundhöhlenkarzinom. Hierzu müsste in einer sauberen prospektiven Multicenterstudie nachgewiesen worden sein, dass sich im durch die Spiegeluntersuchung nicht einsehbaren Bereich (Hypopharynx, Ösophagus, Trachea) eine substantielle Anzahl von zuvor nicht bekannt-

ten synchronen Zweitkarzinomen verbirgt. Wie die Recherche gezeigt hat, existiert eine solche Untersuchung nicht. Es ist nicht einmal zweifelsfrei bekannt, wie hoch der Prozentsatz an synchronen Zweitkarzinomen im nicht einsehbaren HNO-Bereich ist, wenn auffällige Befunde (CT/MRT/PET/Spiegeluntersuchung) vorliegen. Diese Frage soll mit dem neu eingeführten Qualitätsindikator endgültig geklärt werden.

Eine Übertragung der Forderung einer generellen Routine-Panendoskopie von der LL Larynxkarzinom auf das MH-Karzinom ist methodisch unzulässig.

8. Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel für die Erstellung und Aktualisierung der vorliegenden Leitlinie zur Verfügung. Die Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern, zusätzliche Sponsoren gab es nicht.

Die finanziellen Mittel wurden ausschließlich für Personalkosten, Beauftragung der externen Evidenzaufarbeitung, Büromaterial, Literaturbeschaffung sowie für die AG-Meetings und Konsensuskonferenzen (Miete, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonore, Reise- und Hotelkosten) eingesetzt.

Eine standardisierte Erklärung (AWMF-Formblatt, Version 2.2 Stand 06/2016) zu Sachverhalten und Beziehungen, die auf Interessenkonflikte hinweisen können, wurde von allen Mitgliedern der Leitliniengruppe eingeholt. Die darin offengelegten Beziehungen und Sachverhalte sind in [Tabelle 8](#) dargestellt.

Die offengelegten Informationen wurden durch die Koordinatoren gesichtet und nach definierten Kriterien, die auf den Empfehlungen der AWMF basieren, bewertet.

Das Thema Interessenkonflikte und die Diskussion über den Umgang mit Interessenkonflikten wurde während der Kick-Off Veranstaltung, des Erstellungsprozesses in den einzelnen AGs und auf den Konsensuskonferenzen mehrfach besprochen. In einzelnen Fällen wurde mit den betroffenen Mandatsträgern Rücksprache gehalten, wenn sich die Frage nach einem Interessenkonflikt stellte – in der Konsensuskonferenz am 14. Januar 2019 in Berlin enthielten sich auf der Basis dieses Vorgehens zwei Mandatsträger wegen Befangenheit bei den sie betreffenden Fragestellungen. Aufgrund der Empfehlungen zum [Umgang mit Interessenkonflikten der AWMF](#) wird die Bewertung der Interessenkonflikte wie folgt präzisiert:

1. Liegen Sachverhalten und Beziehungen vor, die Interessenkonflikte möglich erscheinen lassen? Wenn NEIN: Keine Einschränkung. Wenn JA, dann:
2. Haben diese eine Bezug zur Leitlinie (gesamt, aber auch bei einzelnen Unterthemen oder Schlüsselempfehlungen)? Wenn NEIN: Keine Einschränkung. Wenn JA, dann:
3. D.h. es liegen entsprechende Sachverhalte/Beziehungen mit Bezug zur Leitlinie vor: Prüfung der Relevanz nach folgenden Kriterien mit ggf. einer Einschränkung für die LL-Arbeit:

Relevanz des Col	Bewertungskriterien	Umgang mit vorhandenen Col
Keine = K	Keine Interessenkonflikte oder Keine Relevanz	
Gering = G	Vortragshonorar aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Thema der LL Drittmittel aus staatlicher Förderung (z.B. DFG, BMBF, EU) zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird	Keine Einschränkung

Relevanz des Col	Bewertungskriterien	Umgang mit vorhandenen Col
Moderat = M	Mitglied in einem Advisory Board der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird Drittmittel aus der gewerblichen Gesundheitswirtschaft zu einem Produkt, welches in der LL behandelt wird	Stimmenthaltung bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird
Hoch = H	Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, persönliche Beziehungen zu einer Firma betreffend, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird.	Ausschluss aus den Beratungen, bei dem Unterthema, in der das betroffene Produkt behandelt wird

Col = Conflict of interest

Erst-Bewertungsgruppe: Koordinatoren der LL: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff, Prof. Dr. Dr. Andrea Rau, PD Dr. Dr. Jochen Weitz,

Externe Bewertung: OL-Programm (Dr. Markus Follmann, Thomas Langer), AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (Dr. Susanne Bloedt)

Bewertung der Col der LL-Koordinatoren: Federführende Fachgesellschaft (DGMKG) und OL-Programm.

Als weitere protektive Faktoren, um das Risiko der Beeinflussung von Leitlinieninhalten durch Interessenkonflikte entgegenzuwirken, wurde die strukturierte Konsensverfahren mit unabhängigen Moderatoren und einer pluralistischen Zusammensetzung der Leitliniengruppe durchgeführt. Durch die formale Konsensbildung sowie der interdisziplinären und multiprofessionellen Erstellung und der Möglichkeit der öffentlichen Begutachtung bei der Konsultationsfassung, werden weitere Verfahren angewendet, um das Verzerrungsrisiko bei den Empfehlungen zu reduzieren. Ein weiterer Faktor ist die systematische Evidenzaufbereitung durch externe Personen ohne Interessenkonflikte. (dEBM, division of Evidence Based Medicine, Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Nast, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin). Zudem wird die Leitlinie vor Veröffentlichung als Konsultationsfassung der breiten Öffentlichkeit zum externen Review zu Verfügung gestellt und Rückmeldungen strukturiert eingearbeitet.

Den Mandatsträgern und Experten ist für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit ausdrücklich zu danken.

Tabelle 8: Übersicht Interessenkonflikte

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie I, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Al-Nawas, Bilal	AQUAS	ITI	Dentsply, Straumann, mectron nobel biocare, Geistlich, Camlog	keine	Dentsply, Straumann, mectron nobel biocare, Geistlich, Camlog	keine	DGMKG, DGI, ASORS, DGZMK; AK KH und Praxishygiene, DAHZ, ITI, IFDAS	keine
Dr. Beck, Jörg	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mandatsträger der KZBV in Leitlinienprojekten der AWMF	keine
PD Dr. Dr. Bis-singer, Oliver	nein	nein	nein	nein	DFG	nein		keine
Dr. Blödt, Susanne	nein	nein	CIEE-Non-profit Organization	keine	Dt. Krebshilfe für AWMF-IMWI Dt. Krebsallianz Universität Zü-	nein	Komplementärmedizin, Onkologie, EBM, LL (Schwerpunkte ohne	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
					rich Med. Hochschu-le Brandenburg		Themenbezug)	
Prof. Dr. Burkhardt, Arne	nein	nein	Dt. G.Pathologie	Translational Rese-arch Onco-logy	nein	nein	Dt.G.Pathologie , Int. Ass. Oral Pathol., Berufsverband Dt. Pathologen Oral Patholo-gie/Zytohistolo-gie	Keine
Prof.Dr. Bockisch, Andreas	Kassenärztliche Vereini-gung	Bayer, Bayer Eisay	nein	Thieme	Universität Würzburg, BTG International Canada Inc., Bayer Helathcare,	nein	Koordinator der S3-LL Schilddrüsen-karzinom, Alt-präsident der Deutschen Ge-sellschaft für Nuklearmedi-	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitli-nie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
							zin	
Bonte-Hieronymus, Ingrid	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Selbsthilfe-gruppe Krebs im Mundbe-reich Berlin (stellvert. Lei-tung)	keine
Prof. Dr. Dr. Bootz, Friedrich	nein	nein	nein	nein	nein	nein	-	keine
Prof.Dr. Boz-zato, A-lessandro	nein	DEGUM	nein	keine	Tumornachsorge	nein	DEGUM, Dt.HNO Gesell-schaft	keine
Prof. Dr. Bu-dach, Wilfried		MSD, BMS, Merck, Bayer, Pfizer, Novocure	BMS, Chugai Pharma Europe	BMS	MSD, Pfizer		DEGRO – Deut-sche Gesell-schaft für Ra-dioonkologie (Präsident elect, seit 2018 Prä-	Enthaltung bei Immun-therapie in der Nach-abstim-mung

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie 1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
							sident)	
Dr. Danker, Helge	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DKG (Mitglied), Weiterbildung Psychoziale Onkologie (WPO) e.V.(Kursleitun g Standort Leipzig)	keine
Prof. Dr. Fietkau, Rainer	nein	Astra-Zenenca, MSD, BMS, Fresenius, Merck	nein	nein	Astra-Zenenca, MSD, BMS, Fresenius, Merck	nein	DEGRO, BDVST	keine
Prof. Dr. Dr. Fre- rich, Bernhard	Versicherun- gen, Schlich- tungsstelle	Norgine GmbH	Zahnärztekam- mer M-V, med update GmbH, Akademie für MKG, AG Kiefer- chirurgie der	Springer- Verlag	Land M-V, botiss GmbH	Ja, keine wirt- schaftliche Verwertung, kein Bezug zur LL, im Bereich regenerative	DGMKG - Deutsche Ge- sellschaft für Mund-Kiefer- Gesichtschirur- gie (Vorstand),	Enthaltung bei Frage- stellungen zur Senti- nel- Lymphkno-

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitli-nie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
			DGZMK, DKG, Merck serono GmbH			Medizin	DÖSAK - Deutsch-Österreichisch-Schweizeri-scher Arbeits-kreis für Tumore im Kiefer-Gesichtsbe-reich (Vor-stand), IAG-KHT (Vorstand) Mitgliedschaf-ten: EHNS, DKG, EACMFS, DGZMK, AgKi, DGI, EAFPS, Gesellschaft für Schädelbasis-chirurgie, CURAC e.V. AO	tenbiopsie
Dr. Gauler,	Astra Zene-	Astra Zeneca,	Amgen, Astra	Nivolumab	Afatinib-	Bayer AG (Ak-	Mitgliedschaf-	Enthaltung

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie 1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Thomas	ca, BMS, Novartis	BMS, Eisai, Ipsen, Merck Serono, MSD, Novartis, Teva	Zeneca, Bayer, BMS, Ipsen, Merck Serono, Novartis, Pfizer, Roche	beim SCCHN	Erhaltungsstudie nach def. RCTx bei LASCCHN	Patentbesitz), Brevita GmbH (Gesellschafter)	Interessen: AIO, DKG, DGHO (Mandatsträger), ESMO CESAR (Präsidium, Schatzmeister)	bei Fragestellungen zur medikamentösen Tumortherapie inkl. Immuntherapie in der Nachabstimmung
PD Dr. Giannakopoulos, Nikolaos Nikitas	nein	nein	Fa. Sunstar	nein	nein	nein	nein	keine
Prof.Dr. Hertrampf, Katrin	Expertenbeirat /Innovationsfond des G-BA	nein	nein	nein	Damp Stiftung	nein	Beraterin des Ausschusses Prävention der BZÄK, Koordinatorin der S2k-LL „Di-	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitli-nie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
							agnostik und Management von Vorläufer-läsionen des oralen Plat-tenepithelkar-zinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheil-kunde“	
Prof. Dr. Dr. Hoffmann, Jür-gen	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Klinische Tä-tigkeit in der Kopf-Hals On-kologie seit 1992	Keine
Prof. Dr. Dr. Horch, Raymund E.	nein	ACELITY /KCI Wiesbaden	ACELITY /KCI Wiesbaden	nein	ACELITY /KCI Wiesbaden	nein	DGPRÄC Mikrochirurgie, Tissue Engine-ering, 3D-Bio	Keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie 1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Prints	
Prof.Dr.Ihrler, Stephan	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Internationale Akademie für Pathologie	keine
Prof. Dr. Kaufmann, Roland	nein	EADO	Novartis	nein	AbbVie, Amgen, Atopix, Baxalta, BI, Biontech, BMS, Celgene, Chugai, Dermapharm, Dermira, Dr. Reddys, Fundacio Bosch, Galderma, Ipsen, Janssen, Leo, Leti, Lilly, Medimmune, Merck,	nein	Dt. Dermatologische Gesellschaft (Vorstand, Präsidium) Schwerpunkte (Dermatoonkologie, Entzündliche Dermatosen, All. Dermatologie, Operative	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
					MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfi-zer, Regeneron, Roche, Tigercat, Wyeth		Dermatologie	
Prof. Dr. Kehrer, Andreas	KCI /Acelity	nein	nein	nein	nein	nein	Schwerpunkte: Mikrochir, Lap-penchirurgie, Fazialisrekon-struktion, Ultra-schall	keine
Prof. Dr. Dr. Klußmann, Jens Peter	MSD, BMS, Merck, Astra Zeneca	nein	nein	nein	nein	nein	DGHNO, Dt.Berufsverba nd HNO Ärzte, DKG, AACR, ELS, AHNS, CORLAS, ASCO HPV-assoziierte Kopf-Hals Ma-	Keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							lignome	
Prof.Dr.Dr. Kolk, Andreas	nein	SORG	Fa.Merck	Buchkapitel Jahrbuch TU-Zentrum MUC	nein	nein	Jahresfortbildung der Klinik für MKG der TUM für niedergelassene Kollegen, Thema Hauttumoren	keine
Prof. Dr. Lell, Michael	nein	nein	Siemens healthcare, Bayer healthcare	nein	BMBF, DFG, Radiologische Diagnostik (RECIST) für klinische Studien multipler Pharmafirmen (Novartis, MSD, Pfizer, Bayer)	nein	Deutsche Röntgengesellschaft, AG Kopf /Hals (Vorstand) European Society of Radiology, scientific subcommittee Fortbildungs-	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Stu-dien	Eigentümer-interessen (Patent, Urhe-berrecht, Ak-tienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konse-quenz
							programm der DRG	
Prof. Dr. Mischkowski, Robert	nein	nein	nein	nein	nein	KLS Martin	DGMKG, Koor-dinator LL Lip-penkarzinom, Med. Ges. Ludwigshafen Fortbildungen der regionalen Landes- und Bezirkszahn-ärztekammer	keine
Prof.Dr.Dr. Moll, Roland	nein	nein	Prof.Dr.M.Luster , Klinik für Nuk-leatmedizin, Marburg	nein	nein	Progen Bio-technik GmbH, Heidelberg	Abteilung Ex-perimentelle Krebsfor-schung (AEK) der DKG, stell-vertretender Sprecher der AG Pathologie	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							und Diagnostik	
Müller, Barbara	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Netzwerk Krebs Kopf-Hals-Mund (Mitglied und Kassenrevisorin)	keine
Dr. Dr. Nieber-ler, Markus	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	keine
Prof. Dr. Dr. Pistner, Hans	nein	nein	Akademie der DGMKG" Schlafmedizin für MKG Chirurgen", BuB Kurse, ,Würzburger Schlafsymposium, Fachlabor Dr. Klee /Frankfurt,	Springer-Verlag Berlin Heidelberg	nein	Aktien Fresenius u. Rhön	DGMKG, AGKi, DGZMK, DÖSAK, DGSM, DGZS, EACMFS, IAOMFS, DKG, G. Äst. Chir, AO, GMA	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Herbsttagung Friedrich-Louis-Hesse Gesellschaft/Leipzig					
Prof.Dr.Dr. Rau, Andrea	nein	nein	ZBV Mittelfranken	siehe Pub-med	Keine in Bezug zur LL	nein	Mitgliedschaften: DGMKG, DGZMK, EACMFS, DGKFO, DÖSAK, DHV	keine
Schilling, Berit	2018: Stiftung Pfennigparade, München	nein	nein	nein	nein	nein	DBL - Deutscher Bundesverband für Logopädie (Mitglied) DGD - Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(Mitglied) Arbeitsgemein-schaft Dyspha-gie München e.V. (Vorstand)	
Prof. Dr. Dr. Schliephake, Henning	nein	nein	nein	nein	nein	nein	President elect EAO	keine
Schmidt, Kerstin	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DVSG - Deut-sche Vereini-gung für Sozia-le Arbeit im Gesundheits-wesen (Mit-glied) Mandatsträge-rin der S3-LL Larynxkarzi-nom seit 2014	Keine Enthaltung bei der Nachab-stimmung zu Immun-therapie

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof.Dr. Singer, Susanne	Pfizer	Lilly	Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb	nein	nein	nein	AG Psychoonkologie der (PSO) der DKG (Wissenschaftlicher Beirat)	keine
Prof. Dr. Dr. Terheyden, Hendrik	nein	nein	Camlog, Dentsply, Geistlich	nein	nein	nein	AGKi, DGZMK, DGI, EACMFS, IAOMS, SORG Knochenregeneration, Zahnimplantate	keine
Prof. Dr. Troost, Esther	Nanovi Sap	Nicht finanziell	Nicht finanziell	Nicht finanziell	Merck	nein	ESTRO DEGRO – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie	keine
Dr. Waterboer,	MSD Sharpe & Dome	MSD Sharpe &	nein	nein	nein	nein	Mitgliedschaften: German	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Tim	GmbH	Dome GmbH					Society for Epidemiology, German Society for Virology, International Papillomavirus Society	
PD Dr. Dr. Weitz, Jochen	nein	S.O.R.G.	Medicon, KLS Martin	nein	nein	nein	Mitgliedschaften: DKG, DGMKG, EACMFS, DHV	keine
Prof. Dr. Wirz, Stefan	Mundipharma	Kyowa Kirin	Kyowa Kirin	Kyowa Kirin	nein	nein	Dt. Schmerzgesellschaft, Dt. G Palliativmedizin, Sertürner Gesellschaft, DGS, DGAI, BDA	keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in ei-nem Wissen-schaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vor-trags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie1, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof.Dr.Dr. Wolff, Klaus-Dietrich	nein	Präsident EACMFS	nein	Siehe Pub-med	Förderung durch Krebshilfe zur Erstellung des Updates	nein	Mitgliedschaften: DKG, DGMKG, EACMFS, DHV	keine
Prof. Dr. Zöphel, Klaus	nein	nein	Bayer Vital GmbH	nein	nein	nein	DGN (Mitglied) SNMMI (Mitglied)	keine

9. Verbreitung und Implementierung

Folgende Elemente waren und sind Bestandteil des Verbreitungs- und Implementierungskonzeptes:

- Publikation als „Leitlinien-Set“ (Langfassung + Kurzfassung + Patientenversion + Leitlinienreport);
- Veröffentlichung in der App des Leitlinienprogramms Onkologie
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen; Pressekonferenzen;
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen
- Entwicklung von Qualitätsindikatoren und Etablierung dieser in den Erhebungsbögen / Kennzahlbögen von zertifizierten Zentren.

Die Implementierung der Leitlinie wird nicht nur durch ihre Publikation in medizinischen Fachzeitschriften oder im Internet sondern auch durch eine planvolle Einbeziehung der jeweiligen Nutzer angestrebt und gewährleistet werden. Dies geschieht durch Verbreitung der Inhalte auf Fachkongressen, Fortbildungen für Ärzte und Patienteneinrichtungsveranstaltungen genauso wie durch Übernahme der LL in das Intranet der jeweiligen Kliniken. Um eine direkte Verfügbarkeit der LL beim Patientenkontakt sicher zu stellen wird auf die Fort- und Weiterbildung aller potenzieller Anwender besonders Wert gelegt. Hierzu bieten etwa die auf regionaler und überregionaler Ebene regelmäßig stattfindenden zahnärztlichen Fortbildungsveranstaltungen eine besonders effektive Basis; auch eine zertifizierte medizinische Fortbildung mit Vergabe von Fortbildungspunkten ist zu diesem Zweck möglich. Zur Einführung der Leitlinie wurden folgende Verfahren von der Leitliniengruppe selbst unterstützt und veranlasst:

- Disseminierung durch kostenfreien Zugang über das Internet unter den in 1.2. genannten Adressen.
- Drucklegung, Publikation in zahnmedizinischen Fachzeitschriften und den Zahnärztlichen Mitteilungen
- Publikation in Broschürenform für Zahnärzte und als Patienteninformation in einem Faltblatt,
- Öffentlichkeitsarbeit: Pressemitteilungen
- Kontinuierliche Fortbildung, insbesondere über die Programme der kammereigenen Fortbildungsinstitute, Vorträge der Leitlinienautoren und interaktive Edukation im persönlichen Umfeld

10. Anlagen

10.1. Evidenzprofil der KEYNOTE-048-Studie

Tabelle 9: Studiendesign der Studie KEYNOTE-048

Sollte bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom Pembrolizumab (mit / ohne Chemotherapie) oder Cetuximab mit Chemotherapie eingesetzt werden?

Studiendesign	Patienten	Studienarme (N, %) ^a	Studiendauer	Endpunkte
<p>Randomisierte, offene Phase III-Studie [3]</p> <p>Weder die Patienten noch die Prüfarzte waren verblindet.</p>	<p>Mit lokalem, nicht therapierbaren rezidivierten oder metastasierten HNSCC</p> <p>Therapienaiv</p> <p>Zuteilung 1:1:1 in die drei Studienarme</p>	<p><u>Pembrolizumab (N=301)</u></p> <p>MHK: 82 (27%)</p> <p>200 mg alle 3 Wochen</p> <p><u>Pembrolizumab + Chemotherapie (N=281)</u></p> <p>MHK: 82 (29%)</p> <p>Pembrolizumab: 200 mg alle 3 Wochen + Carboplatin: AUC 5 mg/m² + 5-FU: 1.000 mg/m² pro Tag für 4 fortlaufende Tage</p> <p><u>Cetuximab + Chemotherapie N=300</u></p> <p>MHK: 91 (30%)</p> <p>Cetuximab: initial 400 mg/m², dann 250 mg/m² + Carboplatin: AUC 5 mg/m² + 5-FU: 1.000 mg/m² pro Tag für 4 fortlaufende Tage</p>	<p>Bis zu 24 Monate</p> <p>1. Interimsanalyse: ≥ 9 Monate nach Einschluss des letzten Patienten</p> <p>2. Interimsanalyse: ca. 17 Monate nach Einschluss des letzten Patienten</p> <p>Finale Analyse: ca. 44 Monate nach Einschluss des letzten Patienten</p> <p>Nebenwirkungen wurden nach Therapieende noch weitere 30 Tage (SUE: 90 Tage) dokumentiert.</p> <p>Follow-Up: keine Angabe</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS) ^b</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Patientenanteil mit objektivem Therapieansprechen</p> <p>Patientenanteil ohne Progression nach 6 und 12 Monaten</p> <p>Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität ^c</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Lebensqualität, Schmerz und Schluckstörungen ^c</p> <p>Nebenwirkungen</p>

a: Gesamtpopulation, Patientenanteil mit Mundhöhlenkarzinom; b: nachträglich zum sekundären zum koprimären Endpunkt erhoben; c: Auswertungen nicht Bestandteil der o.g. Publikation

5-FU: 5-Fluorouracil; AT: as treated; AUC: area under the curve; HNSCC: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (head and neck squamous cell cancer); ITT: intention-to-treat; MHK: Patienten mit Mundhöhlenkarzinom; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 10: Evidenzbewertung auf Endpunktebene

Endpunkt	Absoluter Effekt ^b		Relativer Effekt ^c	Qualität der Evidenz	Anmerkungen
	Experimentell	Kontrolle		GRADE	
Gesamtüberleben ^a	Dauer (Median) [95% KI]	Dauer (Median) [95% KI]	HR [95% KI]		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	11,7 [10,5; 13,6]	10,7 [9,3; 11,7]	0,85 [0,71; 1,03]	⊕⊕⊕⊖	Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	13,0 [10,9; 14,7]	10,7 [9,3; 11,7]	0,77 [0,63; 0,93]		
Progressionsfreies Überleben ^a	Dauer (Median) [95% KI]	Dauer (Median) [95% KI]	HR [95% KI]		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	2,3 [2,2; 3,3]	5,2 [4,9; 6,0]	1,34 [1,13; 1,59]	⊕⊖⊖⊖	Verzerrungspotenzial (offenes Studiendesign)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	4,9 [4,7; 6,0]	5,1 [4,9; 6,0]	0,82 [0,67; 1,00]		Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom; Messung ausschließlich bildgebend)
Vollständiges Therapieansprechen ^a	Patientenanteil (%) Dauer (Median)	Patientenanteil (%) Dauer (Median)	OR [95% KI] ^d		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	51/301 (17%) 22,6	108/300 (36%) 4,5	0,36 [0,25; 0,53]	⊕⊖⊖⊖	- Verzerrungspotenzial (offenes Studiendesign) - Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	100/281 (36%) 6,7	101/278 (36%) 4,3	0,97 [0,69; 1,37]		Messung ausschließlich bildgebend)

Endpunkt	Absoluter Effekt ^b		Relativer Effekt ^c	Qualität der Evidenz	Anmerkungen
	Patientenanteil (%)	Patientenanteil (%)			
UE mit CTCAE-Grad ≥3			OR [95% KI] ^d		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	164/300 (55%)	239/287 (83%)	0,24 [0,17; 0,36]	⊕⊕⊖⊖	- Verzerrungspotenzial (offenes Studiendesign) - Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	235/276 (85%)	239/287 (83%)	1,15 [0,73; 1,81]		
Zum Studienabbruch führende UE			OR [95% KI] ^d		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	36/300 (12%)	90/276 (33%)	0,28 [0,18; 4,33]	⊕⊕⊖⊖	- Verzerrungspotenzial (offenes Studiendesign) - Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	79/287 (28%)	90/276 (33%)	0,79 [0,55; 1,13]		
UE mit Todesfolge			OR [95% KI] ^d		
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapie	25/300 (8%)	28/276 (10%)	0,81 [0,46; 1,42]	⊕⊕⊖⊖	- Verzerrungspotenzial (offenes Studiendesign) - Indirektheit (geringer Anteil an Patienten mit Mundhöhlenkarzinom)
Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Cetuximab + Chemotherapie	32/281 (12%)	28/276 (10%)	1,14 [0,67; 1,95]		
a: Auswertungen zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse als finale Outcomes der Studienhypothesen; b: Median in Monaten; c: signifikante Effekte (p <0,05) sind fett markiert; d: Peto Odds Ratio (eigene Berechnung des OL Office)					
CTCAE: common terminology criteria for adverse events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse					

10.2. Recherche nach nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren zum Mundhöhlenkarzinom

10.2.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Jessica Lobitz und Martje Teske) zwischen dem 25.07.2019 und 06.08.2019 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

Population:

Erwachsene Patienten mit Mundhöhlenkarzinom in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

Mundhöhlenkarzinom, Mundhöhlenkrebs, Oropharynxkarzinom, Karzinom der Lippe, Karzinom der Mundschleimhaut, Karzinom der Zunge, Karzinom des Gaumens, Karzinom des Mundbodens

Mouth Neoplasms OR Neoplasms, Squamous Cell

palate OR palatal OR tongue OR tongue* OR uvula OR gingiva OR gingival OR gum OR lip OR lips

(oral OR buccal OR mouth OR cheek OR cheek*) AND (mucous OR mucosa)

AND (tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR squamous cell carcinoma)

Intervention:

Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Quality Indicators, Health Care

quality indicator* OR performance indicator* OR health indicator* OR quality measure* OR performance measure* OR health measure*

Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (01.07.2009 bis 25.07.2019).

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationaler Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren

- Internetrecherche via www.google.de

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

10.2.2. Recherchestrategien

10.2.2.1. Bibliographische Datenbanken

10.2.2.1.1. PubMed

Search	Query	Items found
#11	Search (#6 AND #9) Filters: Publication date from 2009/07/01 to 2019/07/26; English; German	376
#10	Search (#6 AND #9)	635
#9	Search (#7 OR #8)	263679
#8	Search (quality[Title/Abstract] OR performance[Title/Abstract]) AND (indicator[Title/Abstract] OR indicators[Title/Abstract] OR measure[Title/Abstract] OR measures[Title/Abstract])	251424
#7	Search quality indicators, health care[MeSH Terms]	19799
#6	Search (#4 OR #5)	213423
#5	Search (mouth neoplasms[MeSH Terms]) OR neoplasms, squamous cell[MeSH Terms]	201617
#4	Search ((#1 OR #2) AND #3)	27394
#3	Search (tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR neoplasia[Title/Abstract] OR squamous cell carcinoma[Title/Abstract])	2786113
#2	Search (palate[Title/Abstract] OR palatal[Title/Abstract] OR tongue[Title/Abstract] OR tongue*[Title/Abstract] OR uvula[Title/Abstract] OR gingiva[Title/Abstract] OR gingival[Title/Abstract] OR gum[Title/Abstract] OR lip[Title/Abstract] OR lips[Title/Abstract])	152699
#1	Search ((oral[Title/Abstract] OR buccal[Title/Abstract] OR mouth[Title/Abstract] OR cheek[Title/Abstract] OR cheek*[Title/Abstract])) AND (mucous[Title/Abstract] OR muco-sa[Title/Abstract])	29816

Recherchedatum: 26.07.2019

10.2.2.1.2. Cochrane

Search	Query	Items found
#1	Search ((oral OR buccal OR mouth OR cheek OR cheek*) AND (mucous OR mucosa)):ti,ab,kw	4010
#2	Search (palate OR palatal OR tongue OR tongue* OR uvula OR gingiva OR gingival OR gum OR lip OR lips):ti,ab,kw	14545
#3	Search (tumor OR tumour OR cancer OR cancers OR carcinoma OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR squamous cell carcinoma):ti,ab,kw	190833
#4	Search MeSH descriptor:[Mouth Neoplasms] explode all trees	570
#5	Search MeSH descriptor:[Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees	2893
#6	Search (#1 OR #2)	17988
#7	Search (#6 AND #3)	2060
#8	Search (#4 OR #5)	3241
#9	Search (#7 OR #8)	5089
#10	Search MeSH descriptor:[Quality Indicators, Health Care] explode all trees	437
#11	Search (quality OR performance) AND (indicator OR indicators OR measure OR measures):ti,ab,kw	52383
#12	Search (#10 OR #11)	52579
#13	Search (#9 AND #12) With Cochrane Library publication date from Jul 2009 to Jul 2019	109

Recherchedatum: 26.07.2019

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Duplikatecheck: 67

Anzahl der Treffer insgesamt (PubMed und Cochrane): 443

10.2.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über https://sqq.de/front_content.php?idcat=15&lang=1	0
	QISA – Qualitätsindikatorensystem für die ambulante http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php	0
IQTIG	Suchfunktion auf https://iqtig.org	0

10.2.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über http://www.qualityindicators.ahrq.gov/ https://www.ahrq.gov/gam/summaries/index.html	0
Centers for Medicare & Medicaid Services	https://cmit.cms.gov/CMIT_public/ListMeasures	1
AMA (American Medical Association)	Über https://www.thepcpi.org/	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	http://qopi.asco.org/index.html QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index – set of indicators	http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.Ulj9iW25OH4	0
ISD Scotland Health Indicators	http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/ http://www.healthcareimprovementscotland.org/our-work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx	11
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx	0

Institution	Quelle	Treffer
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	https://digital.nhs.uk/ https://digital.nhs.uk/data-and-information	6
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	http://www.qualityforum.org/QPS/	0
OECD Health Care Quality Indicators	http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm	0
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html	0
Oncoline (Niederlande)	http://oncoline.nl/index.php	0
KCE (Belgien)	https://kce.fgov.be/	12

10.2.2.4. Suchmaschine

Suchmaschine: www.google.de

Suchbegriffe: Mundhöhlenkarzinom AND qualitätsindikator; mundhöhlenkrebs AND qualitätsindikator

Suche deutsch: 0 Treffer

Suche englisch: quality indicator AND neoplasm mouth; quality indicator AND cancer mouth

Recherchedatum: 30.07.2019

Anzahl der Treffer nach Screening: 2

10.2.3. Rechercheergebnisse

Ausschlussgründe:

A1: Doppelpublikation

A2: andere Entität

A3: kein Qualitätsindikator

A4: Publikationsart (z.B.: Letter, Editorial)

A5: Volltext nicht verfügbar

10.2.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (Pubmed und Cochrane): 5

Treffer nach Volltextsichtung: 1

Quelle: [4]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
Selective Neck Dissection —The fourth measure identified was the documentation of selective neck dissection being performed if the depth of tumor invasion was 4 mm or greater.		Bestehender QI 6: Z: Anzahl Patienten mit elektiver Neck Dissection N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und cN0 jeglicher T-Kategorie

10.2.3.2. Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 02.08.2019

Treffer: 0

10.2.3.3. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 02.08.2019

Treffer: 4

10.2.3.3.1. Centers for Medicare & Medicaid Services

Quelle: [5]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Head and Neck Cancer: Weight Loss Prevention</p> <p>Percentage of patients with greater than 10% weight loss during radiotherapy for head and neck cancer.</p> <p>Numerator: Patients whose post radiotherapy weight is less than 90% of their pre-surgical and pre-radiotherapy weight</p> <p>Denominator: Patients for whom radiation therapy for head or neck cancer was completed</p>	Nein.	

10.2.3.3.2. Scotland Health Indicators (ISD) and National Health Services Scotland (NHS)

Quelle: [6, 7]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>QPI 1: Pathological Diagnosis of Head and Neck Cancer</p> <p>Patients with head and neck cancer should have a cytological or histological diagnosis before treatment. A definitive diagnosis is valuable in helping inform patients and carers about the nature of the disease, the likely prognosis and treatment choice.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who have a cytological or histological diagnosis before treatment.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer.</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015: 1100/1149 (95.7%)</p> <p>2017-2018: 1098/1121 (97.9%)</p>	<p>Bestehender QI 4:</p> <p>Z: Anzahl Patienten, bei denen der histopathologische Befund wie folgt dokumentiert ist: Tumorlokalisierung, makroskopische Tumorgröße, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasions-tiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben befal-lener Bezirke und infiltrierter Strukturen, R-Status</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Operation</p>
<p>QPI 2(i): Imaging</p> <p>Patients with head and neck cancer should undergo computerised tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) of the primary site and draining lymph nodes with CT of the chest before the initiation of treatment. Radiological staging should be carried out before treatment. This will allow for the multi-</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015: 1035/1149 (90.1%)</p> <p>2017-2018: 992/1049 (94.6%)</p>	<p>Bestehender QI 2:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit Untersuchung der Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit CT oder MRT zur Feststel-lung der N-Kategorie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>disciplinary team to determine an accurate stage. Accurate staging is important to ensure appropriate treatment is delivered to patients with head and neck cancer.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who undergo CT and/or MRI of the primary site and draining lymph nodes with CT of the chest before the initiation of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer.</p>		
QPI 2(ii): Imaging		
<p>QPI 3: Multi-Disciplinary Team Meeting (MDT)</p> <p>Patients with head and neck cancer should be discussed by a multidisciplinary team before definitive treatment. Evidence suggests that patients with cancer managed by a multidisciplinary team have a better outcome.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer discussed at the MDT before definitive treatment.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer.</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015: 1067/1137 (93.8%)</p> <p>2017-2018: 1035/1073 (96.5%)</p>	<p>Bestehender QI 5:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit interdisziplinärer Behandlung nach Abstimmung in Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom</p>
<p>QPI 4: Smoking Cessation - Patients with head and neck cancer who smoke should be referred to smoking cessation.</p> <p>Evidence shows that patients who are active smokers should be referred to smoking cessation without delay. Smoking, while undergoing treatment for head and neck cancer, can increase the risks of disease recurrence and treatment failure. It can also increase the risk of side effects.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who smoke who are referred to smoking cessation before first treatment</p>	<p>Ja. nur in Bericht von 2016 (4)</p> <p>2014-2015: 58/499 (11.6%)</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Denominator: All patients with head and neck cancer who smoke.</p>		
<p>QPI 5: Oral and Dental Rehabilitation Plan - Patients with head and neck cancer should have pre-operative oral assessment.</p> <p>Patients with head and neck cancer should have oral assessment before treatment begins to ensure that any dental work needed can be given before first treatment.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who have pre-operative oral assessment before initiation of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer.</p>	<p>Ja. nur in Bericht von 2016 (4)</p> <p>2014-2015: 426/1024 (41.3%)</p>	<p>Bestehender QI 9:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Radio- oder Radiochemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Radio- oder Radiochemotherapie</p>
<p>QPI 6: Nutritional Screening</p> <p>Patients with head and neck cancer should undergo nutritional screening before first treatment. Malnutrition is prevalent in patients with head and neck cancer and it is recognised that it negatively affects treatment outcomes and shortens survival times.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who undergo nutritional screening with the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) before first treatment.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer.</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015: 654/1148 (57.0%)</p> <p>2017-2018: 915/1148 (79.7%)</p>	
<p>QPI 7: Specialist Speech and Language Therapist Access</p> <p>Patients with oral, pharyngeal or laryngeal cancer should be seen by a Specialist Speech and Language Therapist (SLT) before treatment to assess voice, speech and swallowing. An SLT who specialises in head and neck cancer should be available to work with every patient whose primary treatment disrupts the ability to speak, eat or swallow. These patients should receive appropriate</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015: 404/1017 (39.7%)</p> <p>2017-2018: 437/753 (58%)</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>speech and language therapy to optimise residual swallow function and reduce aspiration.</p> <p>Numerator: Number of patients with oral, pharyngeal or laryngeal cancer undergoing treatment with curative intent who are seen by a Specialist SLT before treatment.</p> <p>Denominator: All patients with oral, pharyngeal or laryngeal cancer undergoing treatment with curative intent.</p>		
<p>QPI 8: Surgical Margins</p> <p>Patients with head and neck cancer undergoing open surgical resection with curative intent should have their tumour adequately excised. Achieving clear margins is associated with improved local and regional control and disease specific and overall survival.</p> <p>Numerator: Number of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx or pharynx who undergo open surgical resection with curative intent with final excision margins of less than 1 mm (on pathology report).</p> <p>Denominator: All patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx or pharynx who undergo open surgical resection with curative intent.</p>	<p>Ja.</p> <p>2017-2018:</p> <p>12/279 (4.3%)</p>	
<p>QPI 9: Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)</p> <p>Patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy should receive intensity modulated radiotherapy (IMRT). IMRT allows for the radiation dose to conform more precisely to the three-dimensional (3-D) shape of the tumour. This allows higher radiation doses to be focused to regions within the tumour while minimising the dose to surrounding normal critical structures.</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015:</p> <p>445/492 (90.4%)</p> <p>2017-2018:</p> <p>498/500 (99.6%)</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy who receive IMRT.</p> <p>Denominator: All patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.</p>		
<p>QPI 10: Post Operative Chemoradiotherapy</p> <p>Patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx or pharynx with nodal extracapsular spread and/or involved margins (<1mm) following surgical resection should receive chemoradiation. Evidence shows chemoradiotherapy improves outcomes in patients with head and neck cancer. This includes improved survival.</p> <p>Numerator: Number of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx or pharynx with nodal extracapsular spread and/or involved margins (<1mm) following surgical resection who receive chemoradiation.</p> <p>Denominator: All patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx or pharynx with nodal extracapsular spread and/or involved margins (<1mm) following surgical resection.</p>	<p>Ja.</p> <p>2017-2018: 21/64 (32.8%)</p>	<p>Bestehender QI 8:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit T3/T4-Kategorie, knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler oder Gefäßinvasion oder LK+</p>
<p>QPI 11: 30 and 90 Day Mortality</p> <p>Proportion of patients with head and neck cancer who die within 30 or 90 days of curative treatment. Treatment related mortality is a marker of the quality and safety of the whole service provided by the MDT. This indicator will be reported by treatment modality, i.e. surgery, radical radiotherapy and chemoradiotherapy.</p> <p>Numerator: Number of patients with head and neck cancer who undergo curative treatment who die within 30 or 90 days of treatment.</p>	<p>Ja.</p> <p>2014-2015:</p> <p>30-day-mortality: Surgery: 0/419 (0.0%) Radiotherapy: 3/250 (1.2%) Chemoradiotherapy: 2/400 (0.8%)</p> <p>2017-2018:</p> <p>Surgery:</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
Denominator: All patients with head and neck cancer who undergo curative treatment.	30-day: < 1% 90-day: 6/395 (1.5%) Radiotherapy: 30-day: <1.5% 90-day: 3.8% Chemoradiotherapy: 30-day: 4/251 (1.6%) 90-day: 2.5%	

10.2.3.3.3. The Health and Social Care Information Centre

Quelle: [8]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
1. Percentage of new cases of head and neck cancer discussed at multi-disciplinary team (MDT)		Bestehender QI 5: Z: Anzahl Patienten mit interdisziplinärer Behandlung nach Abstimmung in Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom
2. Percentage of new cases of head and neck cancer discussed at MDT where recorded T, N and M staging category is evident		
3. Percentage of cases of new head and neck cancer where the interval from biopsy to reporting is less than ten days		
4. Percentage of new cases of head and neck cancer where confirmed as seen by a Clinical Nurse Specialist (CNS) prior to commencement of treatment		
5. Percentage of new cases of head and neck cancer confirmed as having		

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
any pre-operative/pre-treatment (includes radio and chemotherapy) dietetic assessment		
6. Percentage of new cases of head and neck cancer* confirmed as having any pre-operative/pre-treatment dental assessment		<p>Bestehender QI 9:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit zahnärztlicher Untersuchung vor Beginn der Radio- oder Radiochemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Radio- oder Radiochemotherapie</p>

10.2.3.3.4. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Quelle: [9]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Median time between incidence date and start of first treatment with curative intent</p> <p>Calculation</p> <p>Median number of days between the incidence date and the first day of treatment with curative intent</p> <p>Included in analysis: all head and neck SCC patients who received treatment with curative intent within six months of incidence date.</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>Median number of days= 32 N=8040</p>	
<p>Proportion of non-metastatic HNSCC patients who underwent MRI and/or contrast-enhanced CT of the primary site and draining lymph nodes before treatment with curative intent</p> <p>Calculation</p> <p><i>Actual quality indicator:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Numerator: number of patients in whom an MRI and/or CT was obtained before the start of the first treatment · Denominator: all non-metastatic HNSCC patients who received treat- 	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>Actual quality indicator: 6630/8039 (82.5%)</p>	<p>Bestehender QI 2:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit Untersuchung der Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit CT oder MRT zur Feststellung der N-Kategorie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>ment with curative intent</p> <p><i>Preferred scenario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Numerator: number of patients in whom an MRI was obtained before the start of the first treatment · Denominator: all non-metastatic HNSCC patients who received treatment with curative intent <p><i>Alternative scenario:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Numerator: number of HNSCC patients in whom no MRI was performed, who obtained a contrast-enhanced CT before the start of the first treatment · Denominator: all non-metastatic HNSCC patients who received treatment with curative intent 		
<p>a) Proportion of patients with HNSCC who have their cTNM stage reported to the Belgian Cancer Registry (BCR)</p> <p>Numerator: number of patients who have their cTNM reported to the BCR</p> <p>Denominator: all patients diagnosed with HNSCC</p> <p>b) Proportion of patients with HNSCC who had surgery, who have their pTNM stage reported to the BCR</p> <p>Numerator: number of patients who have their pTNM reported to the BCR</p> <p>Denominator: number of HNSCC patients treated with surgery with curative intent</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>a) 7444/9245 (80.5%)</p> <p>b) 2758/3518 (78.4%)</p>	
<p>Proportion of patients with HNSCC who underwent FDG-PET(/CT) before start of treatment</p> <p>Calculation</p> <p>a) Numerator: number of patients in whom a whole-body FDG-PET(/CT) was obtained before the start of the first treatment</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>a) 544/2372 (22.9%)</p> <p>b)</p>	<p>Bestehender QI 3:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit Thorax CT zum Ausschluss pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom)</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom Stadium III + IV</p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Denominator: number of patients with clinical stage I and II HNSCC who received any treatment</p> <p>b) Numerator: number of patients in whom a whole-body FDG-PET(/CT) was obtained before the start of the first treatment</p> <p>Denominator: number of patients with clinical stage III and IV HNSCC who received non-palliative treatment</p>	<p>2198/4619 (47.6%)</p>	
<p>Proportion of patients with early stage (cI or cII) HNSCC who were treated with a single-modality approach</p> <p>Calculation</p> <p>Numerator: Patients who had surgery only (with/without lymphadenectomy) or radiotherapy only.</p> <p>Denominator: Patients with clinical stage I or II disease who received treatment with curative intent (surgery or radiotherapy or the combination of both) with or without chemotherapy/targeted therapy.</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014: 1845/2362 (78.1%)</p>	
<p>Proportion of patients with HNSCC who were treated with postoperative radiotherapy in whom the radiotherapy was completed within thirteen weeks after surgery</p> <p>Calculation</p> <p>Numerator: patients for whom adjuvant radiotherapy was completed within thirteen weeks after surgery</p> <p>Denominator: patients with HNSCC treated with primary surgery and adjuvant radiotherapy (i.e. started up to six months after surgery)</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014: 792/1632 (48.5%)</p>	<p>Bestehender QI 7:</p> <p>Z: Anzahl Patienten ohne Unterbrechung der Strahlentherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Strahlentherapie</p>
<p>Proportion of medically fit patients with locally-advanced (stage III and IV) non-metastatic HNSCC treated with primary RT, who received concomitant platinum-based chemotherapy</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014: 1241/2350 (52.8%)</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Calculation</p> <p>Numerator: All patients who received concomitant platinum-based chemoradiotherapy</p> <p>Denominator: All medically fit (WHO score 0-1) patients with locally-advanced (stage III and IV) non-metastatic (M0) SCC of the head and neck treated with primary RT</p>		
<p>Proportion of patients with node-positive HNSCC treated with primary (chemo)radiotherapy, in whom a diagnostic evaluation of the neck with PET(/CT) or DW-MRI was performed not earlier than three months after completion of primary therapy</p> <p>Calculation</p> <p>Numerator: All patients in whom a diagnostic evaluation of the neck with PET(/CT) or (DW-)MRI was performed between ten and sixteen weeks after completion of the primary therapy</p> <p>Denominator: All patients with node-positive SCC of the head and neck treated with primary (chemo)radiotherapy ((C)RT)</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>709/2171 (32.7%)</p>	
<p>Proportion of surgically treated patients with HNSCC and cN0M0/x with any T stage (except T1 glottic cancer), who underwent elective neck dissection</p> <p>Calculation</p> <p>Numerator: patients who underwent elective lymph node dissection of the neck</p> <p>Denominator: patients with cN0M0/x, any T HNSCC who underwent primary surgery</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>760/1347 (56.4%)</p>	<p>Bestehender QI 6:</p> <p>Z: Anzahl Patienten mit elektiver Neck Dissection</p> <p>N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und cN0 jeglicher T-Kategorie</p>
<p>Proportion of patients with HNSCC who die within 30 days of treatment with curative intent</p>	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>A:</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Calculation</p> <p><i>Indicator A: 30 day post-operative mortality</i></p> <p>Numerator: Number of patients who died within 30 days after surgery</p> <p>Denominator: All patients with HNSCC who received surgery with curative intent</p> <p><i>Indicator B: 30 day post-radiotherapy mortality</i></p> <p>Numerator: Number of patients who died within 30 days after the last day of radiotherapy</p> <p>Denominator: All patients with HNSCC who received radiotherapy with curative intent</p>	<p>75/3479 (2.2%)</p> <p>B: 183/4543 (4.0%)</p>	
<p>The 1, 2 and 5-year observed and relative survival after a diagnosis of head & neck SCC</p> <p>Calculation</p> <p>a) The 1, 2 and 5-year observed survival rate is computed using the Kaplan Meier survival function.</p> <p>b) The 1, 2 and 5-year relative survival is computed as the ratio of:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The 1, 2 and 5-year observed survival for the population diagnosed with SCC of the head and neck (= proportion of people surviving 1, 2 and 5 years after the diagnosis) and · The 1, 2 and 5-year expected observed survival for a comparable group from the general population residing in Belgium (matched on age, gender, region and calendar year). 	<p>Ja.</p> <p>2009-2014:</p> <p>a)</p> <p>1-year: 76.6%</p> <p>2-year: 65.0%</p> <p>5-year: 49.2%</p> <p>b)</p> <p>1-year: 78.2%</p> <p>2-year: 67.8%</p> <p>5-year: 55.0%</p>	
<p>Association between volume of patients with HNSCC and outcome</p> <p>Calculation</p> <p>Statistical modelling to assess the relation between volume and out-</p>	<p>Ja.</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
comes (survival and post-treatment mortality), adjusted for potential confounders		

10.2.3.4. Suchmaschine

Recherchedatum: 02.08.2019

Treffer: 1 [10]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<i>Proportion of patients having an:</i>	Ja.	
S1 Interval between cyto-histological assessment and surgery	2007-2012: 90.4%	
S2 Interval between cyto-histological assessment and RT as the first treatment \leq 60 days	2007-2012: 86.3%	
S3 Interval between discharge from primary surgery and postoperative RT \leq 60 days	2007-2012: 69.9 %	
S4 Interval between cyto-histological assessment and CT as the first treatment \leq 60 days	2007-2012: 90.7%	
D1 Having performed a cyto-histological assessment of the primary tumour in the 180 days before the first treatment	2007-2012: 82.6%	Bestehender QI 4: Z: Anzahl Patienten, bei denen der histopathologische Befund wie folgt dokumentiert ist: Tumorlokalisierung, makroskopische TumorgroÙe, histologischer Tumortyp nach WHO, histologischer Tumorgrad, Invasions-tiefe, LymphgefäÙinvasion, BlutgefäÙinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, Klassifikation pT, Angaben befallener Bezirke und infiltrierter Strukturen, R-Status N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und Operation
D2 With distant metastasis risk tumour type† undergoing systemic staging with PET-CT or whole body	2007-2012: 41.0%	Bestehender QI 3: Z: Anzahl Patienten mit Thorax CT zum Ausschluss pulmonalen Tumorbefalls (Filia,

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
computed tomography († rhino and hypo-pharynx)		Zweitkarzinom) N: Alle Patienten mit Mundhöhlenkarzinom Stadium III + IV
T1 Deceased in perioperative period (≤15 days from surgery)	2007-2012: 0.8%	
T2 With a second hospital access ≤ 30 days from discharge for primary surgery	2007-2012: 20.8%	
T3 Treated with IMRT	2007-2012: 36.8%	
T4 Deceased and evaluated by pain therapist, under opioids or hospitalised for palliation in the 90 days before	2007-2012: 51.0%	

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen Version 1	15
Tabelle 2: In der Version 2 ergänzte Schlüsselfragen	18
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade	21
Tabelle 4: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren	23
Tabelle 5: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....	24
Tabelle 6: Kommentare zu Empfehlungen, QIs und Statements.....	27
Tabelle 7: Kommentare zu Hintergrundtexten	30
Tabelle 8: Übersicht Interessenkonflikte.....	45
Tabelle 9: Studiendesign der Studie KEYNOTE-048	63
Tabelle 10: Evidenzbewertung auf Endpunktebene	64

12. Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". Version 2.4 2018 [cited 31.10.2019; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K.D., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017, Berlin. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Informationen-zur-Methodik.53.0.html>
3. Burtness, B., et al., Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet, 2019. 394(10212): p. 1915-1928. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31679945>
4. Hessel, A.C., et al., Compliance with quality assurance measures in patients treated for early oral tongue cancer. Cancer, 2010. 116(14): p. 3408-3416. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564059>
5. Medicare and S. Medicaid, Head and Neck Cancer: Weight Loss Prevention. CMS Measures Inventory Tool. 2019.
6. Information Services, D. and S. National Health Services, Head and Neck Cancer Quality Performance Indicators. Patients diagnosed between April 2015 and March 2018. 2019.
7. Information Services, D. and S. National Health Services, Head and Neck Cancer Quality Performance Indicators. Patients diagnosed during April 2014 to March 2015. 2016.
8. The Healthcare Quality Improvement, P., et al., National Head and Neck Cancer Audit. 2014. 2014.
9. Leroy, R., et al., Quality indicators for the management of head and neck squamous cell carcinoma.
10. Andreano, A., et al., Cancer of the head and neck: a set of indicators based on register and administrative data. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2018. 38(1): p. 13-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756612>