

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms

Version 1.0 – März 2024
AWMF-Registernummer: 017-082OL

Leitlinie (Kurzversion)

Inhaltsverzeichnis

1	Informationen zu dieser Leitlinie.....	7
1.1	Herausgeber	7
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en).....	7
1.3	Finanzierung der Leitlinie	7
1.4	Kontakt.....	7
1.5	Zitierweise	7
1.6	Besonderer Hinweis	8
1.7	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.9	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.9.1	Koordination.....	10
1.9.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	10
1.10	Abkürzungsverzeichnis	10
2	Einführung	14
2.1	Geltungsbereich und Zweck.....	14
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	14
2.1.2	Adressaten	15
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
2.2	Grundlagen der Methodik.....	15
2.2.1	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	16
3	Anatomische Zuordnung Oro- und Hypopharynx.....	17
4	Epidemiologie.....	20
4.1	Prävalenz/Inzidenz.....	20
4.2	Prävalenz HPV16 beim Oropharynxkarzinom	21
4.3	Risikofaktoren.....	21
4.3.1	Epidemiologische Risikofaktoren.....	21
4.3.2	Histologische Vorläuferversionen	21

4.3.3	HPV16 beim Oropharynxkarzinom	21
5	Früherkennung, Prävention	22
6	Prognose, Prädiktoren	23
6.1	Prognostische Faktoren des Oropharynxkarzinoms in Abhängigkeit von HPV16	23
6.2	Stellenwert von p16 als HPV16-Surogat-Parameter.....	23
6.3	Prognostische Faktoren des Oro- und Hypopharynxkarzinoms (HPV16-negativ).....	23
6.4	Definition anatomische Region, TNM	23
6.4.1	TNM Oropharynxkarzinom, Diskrimination nach p16.....	23
6.4.2	TNM Hypopharynxkarzinom.....	25
6.5	Histopathologischer Befundbericht	25
6.6	Chirurgischer Sicherheitsabstand.....	26
7	Klinische Diagnostik	27
7.1	Klinische Untersuchung	27
7.2	cT-Klassifikation	27
7.3	Bildgebung.....	27
7.4	Panendoskopie.....	29
7.5	Biopsie.....	29
7.5.1	Nachweis HPV16, p16	29
7.5.2	Nachweis PD-L1.....	29
7.6	Wächterlymphknoten.....	30
7.7	Patienteninformation/Aufklärung	30
8	Behandlungsempfehlungen in der Primärtherapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms unter Berücksichtigung Effektivität, Funktionalität und Lebensqualität	31
8.1	Oropharynx-Karzinome der UICC Stadien I und II (p16-positiv: T1-T3N2; p16-neg.: T1-T2N0)	32
8.1.1	Operative Therapie	33
8.1.2	Strahlentherapie	33
8.1.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie.....	33

8.1.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	35
8.1.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie	37
8.2	Oropharynx-Karzinome in den UICC Stadien III p16-positiv:T1N3 – T4; Stadium III und IV- A, -B p16-neg.: T3-TxN3, M0)	37
8.2.1	Operative Therapie	38
8.2.2	Strahlentherapie	38
8.2.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	38
8.2.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	40
8.2.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie	41
8.3	Oropharynx-Karzinome mit Fernmetastasen: UICC Stadien IV p16-positiv:M1; Stadium IV-C p16-neg.	41
8.4	Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien I und II	41
8.4.1	Operative Therapie	41
8.4.2	Strahlentherapie	42
8.4.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	42
8.4.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	43
8.4.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie	43
8.5	Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV	44
8.5.1	Operative Therapie	45
8.5.2	Strahlentherapie	45
8.5.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	45
8.5.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie	47
8.5.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie	48
8.5.6	Hypopharynxkarzinom Stadium IVC	48
8.6	Neck-dissection	49
8.6.1	Elektive Neck dissection	49
8.6.2	Kurative Neck dissection	50
8.6.3	Salvage Neck dissection	50
8.7	Spezielle Aspekte zur pflegfachlichen Versorgung von Oro- und Hypopharynxkarzinom- Patienten.....	51
9	Behandlungsempfehlungen Residualtumor, Rezidiv, Zweitkarzinom und rezidivierende Metastasierung	52
9.1	Therapieempfehlung bei gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption	52
9.1.1	Möglichkeit der Salvage Chirurgie incl. Neck dissection, adjuvanter und primärer Radio- , bzw. Radiochemotherapie	52
9.1.2	Strahlenreserve, Reiradiation.....	54

9.2	Therapieempfehlung bei nicht gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption.....	55
9.2.1	"First line" medikamentöse Tumorthapie	55
9.2.2	"Second line" medikamentöse Tumorthapie	56
9.3	Supportive Therapie	57
9.3.1	Prävention, Nebenwirkungen und deren Behandlung	57
9.3.1.1	Spezifische Supportivmaßnahmen nach Operation	57
9.3.1.2	Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie.....	57
9.3.1.3	Nebenwirkungen und deren Behandlung nach medikamentöser Tumorthapie	57
9.3.1.4	Supportivtherapie Zähne und gnatologisches System	57
10	Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie...58	
10.1	Schluckrehabilitation	58
10.2	Sprech- und Stimmrehabilitation	58
10.3	Psychosoziale Rehabilitation	59
10.3.1	Berufliche Rehabilitation	59
10.3.2	Psychoonkologische Versorgung	59
10.3.3	Sozialrechtliche Unterstützung.....	59
10.3.4	Medizinische Rehabilitation.....	59
10.4	Ernährung	60
10.4.1	PEG.....	60
10.5	Palliativversorgung	60
11	Nachsorge.....61	
11.1	Klinisch-anamnestische Untersuchung	61
11.2	Bildgebung in der Nachsorge.....	61
11.3	Wertigkeit der Panendoskopie in der Nachsorge.....	61
11.4	Molekulare Diagnostik, Screening in der Nachsorge	61
11.5	Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung	61
12	Versorgungsstrukturen	62
13	Qualitätsindikatoren	63
14	Anhang	70

14.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	70
14.1.1	Koordination.....	70
14.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	70
14.1.3	Arbeitsgruppen.....	72
14.1.4	Patientenbeteiligung	73
14.2	Grundlagen der Methodik.....	73
14.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	73
14.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	74
14.2.3	Statements	75
14.2.4	Expertenkonsens (EK)	75
15	Abbildungsverzeichnis	76
16	Tabellenverzeichnis	77
17	Literaturverzeichnis	78

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



DEGRO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE E.

Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 80
14057 Berlin

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms, Kurzversion 1.0, 2024, AWMF-Registernummer: 017-082OL
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oro-und-hypopharynxkarzinom>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie verwenden wir zur besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit geschlechtsspezifische Begriffe. Wo immer möglich streben wir eine geschlechtsneutrale Formulierung an. Bitte beachten Sie, dass alle Bezeichnungen geschlechtsneutral zu verstehen sind und alle Geschlechter gleichermaßen einschließen.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig

in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenzbericht

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oro-und-hypopharynxkarzinom>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-082OL>)
- 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/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Koordinatoren der Leitlinie

Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig)

Prof. Dr. Wilfried Budach (Universitätsmedizin Düsseldorf)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 9](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
AHB	Anschlussheilbehandlung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
CI	Confidence interval
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CPS	kombinierter positiver Score
CT	Computertomographie
ddPCR	roplet digital Polymerase Chain Reaction
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)

Abkürzung	Erläuterung
DFS	Disease-free survival
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECE	extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EHNS	European Head and Neck Society
EK	Expertenkonsens – Konsensbasierte Empfehlung/Statement
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society of Medical Oncology
EXTREME	Studientitel: The Erbitux in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer
FEES	fiberoendoskopische Schluckuntersuchung (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Material
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation - Empfehlungsgrad
HPV	Humanes Papillomavirus
HPV16	Humanes Papillomavirus Subtyp 16
HR	Hazard ratio
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KK	Konsensuskonferenz
LK	Lymphknoten

Abkürzung	Erläuterung
LoE	Level of Evidence
MR(T)	Magnetresonanz(tomographie)
mRNA	Messenger-RNA, Boten-RNA
MRT	Magnetic resonance imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database (USA)
ND	Neck Dissection
NGS	Next-Generation Sequencing
NIH	National Institutes of Health
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OPSCC	Oropharyngeal Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progressive Disease
PD1	Programmed cell death protein 1
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET	Positron emission tomography
PfIBG	Pflegeberufegesetz
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PPV	Positive Predictive Value
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RND	radical neck dissection

Abkürzung	Erläuterung
RR	Risk ratio (relatives Risiko)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
SNB	sentinel node biopsy
ST	Statement
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
TLM	transoraler Lasermikrochirurgie
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TORS	transoral robotic surgery
TOS	Transoral Surgery
TPS	tumor proportion score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
EK	Expertenkonsens

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Leitlinie wird auf Empfehlung des Lenkungsausschusses des Leitlinienprogramms Onkologie vom 01.11.2017 als gemeinsame Leitlinie für das Oro- und Hypopharynxkarzinom erstellt und schließt damit die Lücke zwischen den bereits existierenden S3-Leitlinien zum Plattenepithelkarzinom des Larynx und der Mundhöhle.

In Deutschland konnten in den letzten 20 Jahren beim Oro- und Hypopharynxkarzinom durch Standardisierung der zu erzielenden chirurgischen Qualität (z.B. R0-Resektion mit mind. 5 mm Abstand zur Tumorgrenze, Weiterentwicklung großlumiger Defektrekonstruktionen), Kategorisierung der Neck dissection, Kopplung der postoperativen Therapie an klare Risikokriterien (z.B. extrakapsuläres Tumorwachstum der Lokoregionären Lymphknotenmetastasen, ECE) und Diversifizierung der Bestrahlungstechniken und medikamentösen Tumortherapie mit Standardisierung der Erstlinientherapie enorme Verbesserungen des Gesamtüberlebens als auch der Spätfunktionalität erzielt werden. Abhängig von der jeweiligen Tumorlokalisation, -Ausbreitung und -Biologie sehen wir zunehmend Unterschiede in der zu wählenden chirurgischen Radikalität, in dem diversifizierten multimodalen Gesamtkonzept und in der Notwendigkeit früher Rehabilitationsmaßnahmen, um durch Wahl geeigneter Alternativen das Gesamtüberleben im Kontext einer akzeptablen Spätfunktionalität zu optimieren. Aus den bestehenden internationalen evidenzbasierten Leitlinien gibt es bereits nutzbare aktuelle systematische Übersichten, die in der vorliegenden S3-LL Berücksichtigung finden.

Die vorliegende S3-Leitlinie im Rahmen des LL-Programms Onkologie ist der letzte Schritt zur Komplettierung des S3-LL-Programms der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes, um in Hinblick auf die Versorgungsqualität und Standardisierung ein einheitliches Vorgehen mit Niederschlag in den Qualitätsindikatoren der zertifizierten Zentren (Kopf-Hals-Tumorzentrum nach DKG/Onkozert) zu erreichen.

Die Leitlinie wird allgemein dem interdisziplinären Charakter in Früherkennung, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge gerecht. Die Leitlinie stellt eine zuverlässige Unterstützung beim Erreichen der therapeutischen Ziele dar und trägt dazu bei, die Häufigkeit vermeidbarer Komplikationen zu reduzieren und die Prognose der behandelten Patienten zu verbessern. Patienten und Angehörige sollen durch die Leitlinie verständliche und nachvollziehbare Informationen über die entsprechenden Therapiekonzepte und ihre Effekte erhalten. Durch die zusätzlich erstellte Patientenversion der Leitlinie wird eine informierte, partizipative Entscheidungsfindung unterstützt.

Aus der Leitlinie werden Qualitätsindikatoren abgeleitet, die insbesondere bei der interdisziplinären Entscheidungsfindung in Tumorboards, z.B. von Kopf-Hals-Tumorzentren (Onkozert), und der Abbildung der Ergebnisqualität hilfreich sind. Niedergelassene Ärzte und Hausärzte haben somit eine Handlungsempfehlung in der

Nachsorge der Patienten. Auch für Personen, die sich mit der funktionellen Rehabilitation (z.B. Logopäden) und der psychosozialen Rehabilitation (Psychologen, Sozialarbeiter, ärztliche Psychotherapeuten) beschäftigen, gibt die Leitlinie wertvolle Hinweise. Die Leitlinie führt zwischen den rehabilitativ tätigen Fachgruppen und den kurativ tätigen Ärzten zu einer Verbesserung der Kommunikationswege und zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Erkrankung.

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

- HNO-Ärzte, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Phoniater, Radioonkologen, Onkologen, Pathologen, Radiologen, Palliativmediziner, Strahlentherapeuten, Nuklearmediziner, Virologen, Ärztinnen und Ärzte der Rehabilitationseinrichtungen
- Pflegekräfte
- Logopäden
- Psychologen, Sozialarbeiter
- Organisationen der Patientenberatung
- Selbsthilfegruppen
- Kostenträger
- Patientinnen und Patienten

Die Leitlinie dient darüber hinaus Ärzten und Ärztinnen aus der hausärztlichen Versorgung zur Information.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer ist auf 5 Jahre ab dem Datum der Veröffentlichung festgelegt (März 2029). Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

pharynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 14.2 dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Alle an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Personen haben zu Beginn oder spätestens während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten über die dafür vorgesehene Online-Plattform der AWMF abgegeben. Diese wurden vor der ersten Konsensuskonferenz nochmals aktualisiert.

Die Bewertung der Interessenkonflikte aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch Prof. Andreas Dietz gemeinsam mit der DKG (Dr. med Markus Follmann, Gregor Wenzel). Eine Übersicht über die Interessenkonflikte der beteiligten Personen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen findet sich im Leitlinienreport.

Der Umgang mit Interessenkonflikten erfolgte gemäß dem AWMF-Regelwerk: Um die größtmögliche Vertrauenswürdigkeit der Leitlinienempfehlungen zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass die Koordinatoren des Leitlinienprojekts nur wenige thematisch relevante Interessenkonflikte haben. Aus diesem Grunde wurde initial zwei Koordinatoren (Prof. Andreas Dietz und Prof. Wilfried Budach) bestimmt, die im Falle der medikamentösen Tumorthherapie von Prof. Georg Maschmeyer flankiert wurden. Den lediglich für das Kap. 9.2.1 und 9.2.2 vorhandenen COIs der beiden Koordinatoren wurde durch deren protokollierte Enthaltung bei den Abstimmungen Rechnung getragen.

Des Weiteren wurde gewährleistet, dass Mitglieder der Leitliniengruppe mit geringen Interessenkonflikten (z. B. Erhalt von Drittmitteln aus der Industrie für Vorträge oder Autorenschaft) durften keine Führungsrolle übernehmen, wie z. B. den alleinigen Vorsitz einer Arbeitsgruppe oder die Hauptverantwortung für die Evidenzaufbereitung zu einer Fragestellung. Eine Führungsrolle durfte übernommen werden, sofern eine zweite Person ohne jeglichen Interessenkonflikt zusätzlich an der Leitung der Arbeitsgruppe beteiligt ist.

Mitglieder der Leitliniengruppe mit moderaten Interessenkonflikten (Beirats- oder Beratertätigkeiten sowie Erhalt von Drittmitteln aus der Industrie in verantwortlicher Position) dürfen nur als beratende, nicht stimmberechtigte Experten an der Konsensbildung teilnehmen.

Personen mit hohen Interessenkonflikten (Eigentümerinteresse) durften nicht an den Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen, konnten aber auf Wunsch ihr Wissen in Form von schriftlichen Kommentaren einbringen.

Die externe, unabhängige Moderation des formalen Konsensfindungsprozesses sowie die interdisziplinäre Erarbeitung der Leitlinie und deren öffentliche/fachliche Überprüfung in der Konsultationsphase sind weitere Aspekte, die eine unerwünschte Beeinflussung durch Interessenkonflikte reduzieren und das Vertrauen in die ausgesprochenen Empfehlungen stärken sollen.

3 Anatomische Zuordnung Oro- und Hypopharynx

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Die anatomische Zuordnung der Regionen des Oro- und Hypopharynx erfolgt nach ICD-10-GM Version 2022: Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland. Seit dem 1. Januar 2022 ist die ICD-10-GM in der Version 2022 anzuwenden.			EK

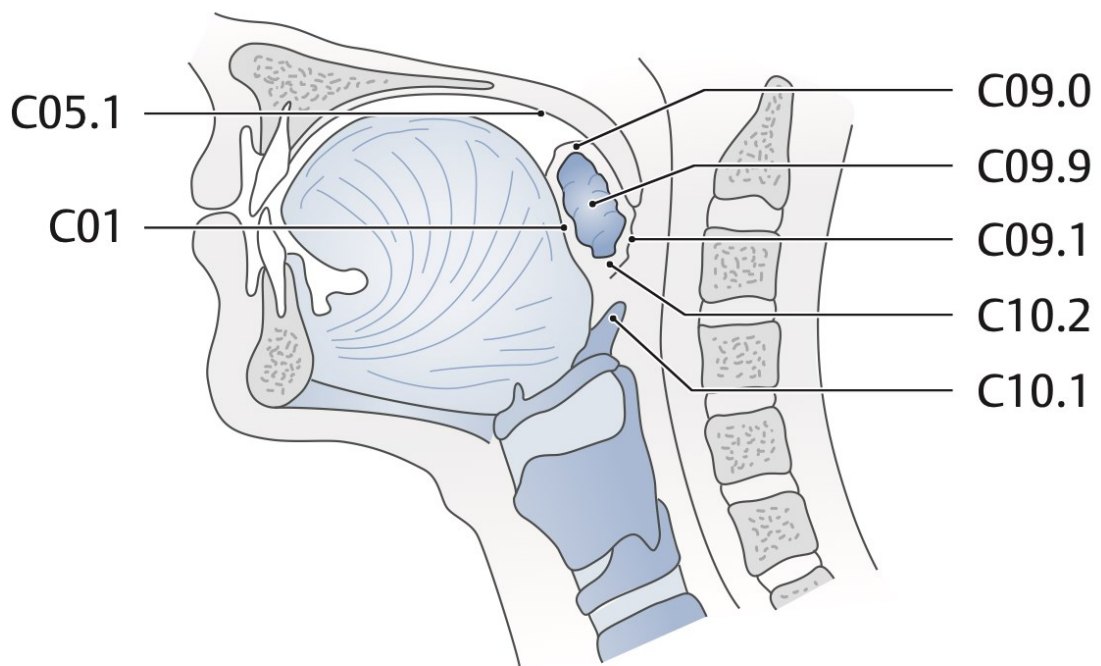


Abbildung 1: Piktogramm Oropharynx seitlich (Frenzel 2012)

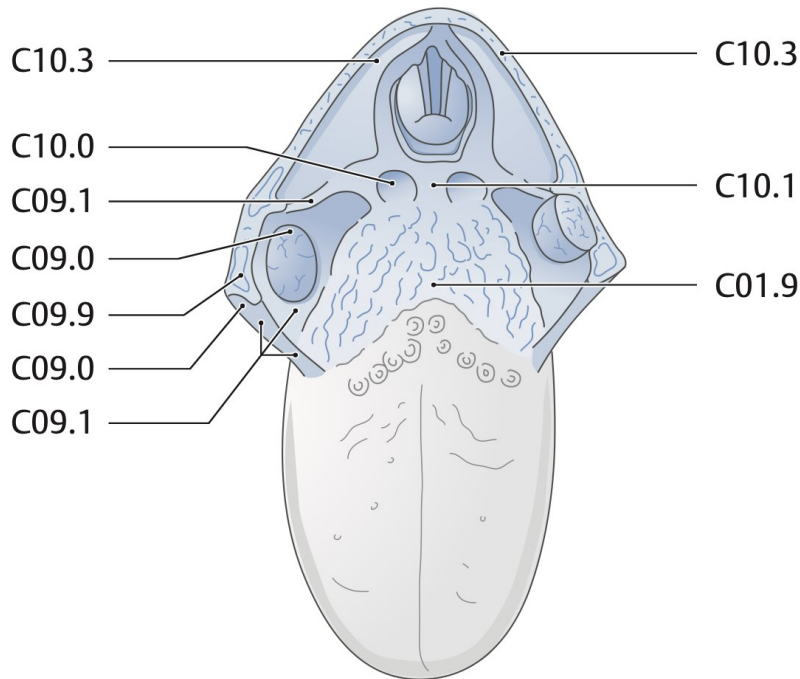


Abbildung 2: Piktogramm Oropharynx von oben

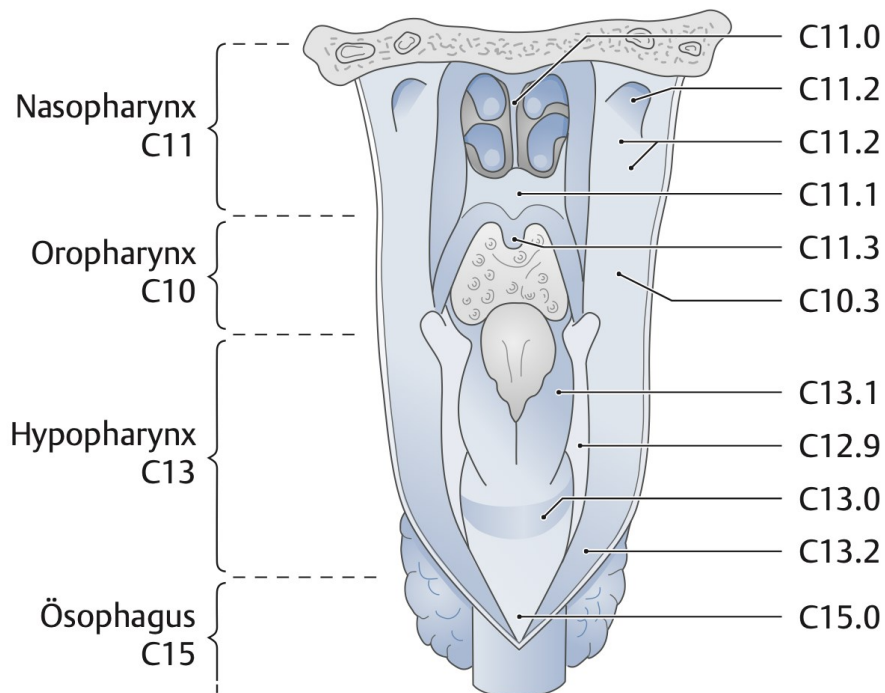


Abbildung 3: Piktogramm Oropharynx von hinten

Tabelle 2: Nach ICD-10-GM-2022 Code werden der Oro- und Hypopharynx wie folgt untergliedert

ICD-10	ICD-10 Definition	Anatomische Region
C13	Bösartige Neubildung des Hypopharynx	Hypopharynx
C12	Bösartige Neubildung des Sinus (Recessus) piriformis	
C13.0	Regio postcricoidea	
C13.1	Aryepiglottische Falte, hypopharyngealer Aspekt	
C13.2	Hinterwand Hypopharynx	
C13.8	Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	
C13.9	Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	
C10	Bösartige Neubildung des Oropharynx	
C02.4	Linguale Tonsille	
C02.4	Weicher Gaumen	
C05.1	Uvula	
C05.2	Maligne Neoplasie der Tonsille (Tonsilla palatina)	
C09	Bösartige Neubildung der Tonsille (Tonsilla palatina)	
C09.0	Fossa Tonsillaris ¹	
C09.1	Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	
C10.0	Vallecula epiglottica	
C10.1	Vorderfläche der Epiglottis, Inkl.: Epiglottis, freier Rand [Margo], Plica(e) glosso-epiglottica(e) Exkl.: Epiglottis (suprahyoidaler Anteil) o.n.A. (C32.1)	
C10.2	Seitenwand des Oropharynx	
C10.3	Hinterwand des Oropharynx	
C10.8	Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	
C10.9	Oropharynx, nicht näher bezeichnet	
C09.8	Tonsille (Tonsilla palatina), mehrere Teilbereiche überlappend	
C09.9	Tonsille, nicht näher bezeichnet Inkl.: Gaumen-, Schlund-Tonsille: o.n.A.	
C14.0	Pharynx, nicht näher bezeichnet	
C14.2	Waldeyer Rachenring	

¹ Fossa tonsillaris: Nische für die Gaumenmandeln, die zwischen Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus lokalisiert ist. Die Fossa tonsillaris wird außerdem von der Plica triangluaris und der Plica semilunaris faucium begrenzt.

Quelle: Morais E 2021

4 Epidemiologie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.1 Prävalenz/Inzidenz

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	<p>Die geschätzte Oropharynxkarzinom-Inzidenz in Deutschland bei Männern liegt bei 4-16/100.000, bei Frauen bei 3-7/100.000 Einwohner;</p> <p>Das Durchschnittsalter wird bei Männern mit 61 und bei Frauen mit 66 Jahren angegeben (Anteil an erkrankten Frauen beträgt ca. 20%).</p>			EK
4.2	<p>Die Inzidenz des Hypopharynxkarzinoms in Deutschland wird aktuell auf 2,3 (Männer) und 1,7 (Frauen)/100.000 Einwohnern geschätzt. Insgesamt wird in den letzten Jahren ein leichter Rückgang der Inzidenz verzeichnet.</p> <p>Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt liegt bei 64 Jahren für beide Geschlechter.</p>			EK

4.2 Prävalenz HPV16 beim Oropharynxkarzinom

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3 Risikofaktoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.1 Epidemiologische Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines Oro (HPV16/p16-negativ) - und Hypopharynxkarzinoms sind chronischer Tabak- oder Alkoholabusus, wesentlich seltener auch andere Faktoren. Beide Tumorentitäten sind daher überwiegend Noxen-getriggert.			EK

4.3.2 Histologische Vorläuferversionen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

4.3.3 HPV16 beim Oropharynxkarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.4	Beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom handelt es sich um eine genetisch diverse, vom HPV16-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidbare eigene Tumorentität.			EK
4.5	Zur TNM-relevanten Einschätzung der HPV-16-Assoziation einer HPV-Infektion soll die p16 Immunhistologie durchgeführt werden.			EK
4.6	5%-23% der p16-positiven Oropharynxkarzinome sind nach Verifikation durch "Polymerase Chain Reaction" (PCR) und "In-Situ Hybridization" HPV16-negativ.			EK
4.7	Für die Genese von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen spielt fast ausschließlich das HPV-16 Virus eine Rolle. Die Infektion wird überwiegend durch Sexualverkehr (genital, anal, oral) übertragen.			EK

5 Früherkennung, Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Ein Screening der Gesamtbevölkerung auf ein Oro- bzw. Hypopharynxkarzinom soll nicht angeboten werden.			EK
5.2	Gemäß STIKO Empfehlungen sollen Jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren gegen HPV geimpft werden. Eine Nachholimpfung wird bis zum Alter von 17 Jahren empfohlen.			EK
5.3	Eine prophylaktische HPV-Impfung mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung eines bestehenden HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms sollte nicht angeboten werden.			EK

6 Prognose, Prädiktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	HPV16-assoziierte Oropharynxkarzinome sind prognostisch besser als HPV-negative.			EK
6.2	Die Prognose des Oro- und Hypopharynxkarzinoms hängt im Wesentlichen von der Lokalisation, TNM-Klassifikation (incl. Status extranodaler Ausdehnung der Halslymphknotenmetastasen) und vom R-Status ab. Ferner sind p16-Positivität (ausschließlich bei Oropharynx), die Differenzierung und das Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) prognoserelevant.			EK

6.1 Prognostische Faktoren des Oropharynxkarzinoms in Abhängigkeit von HPV16

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.2 Stellenwert von p16 als HPV16-Surogat-Parameter

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.3 Prognostische Faktoren des Oro- und Hypopharynxkarzinoms (HPV16-negativ)

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

6.4 Definition anatomische Region, TNM

6.4.1 TNM Oropharynxkarzinom, Diskrimination nach p16

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.3	Die Tumorstadien gemäß der TNM-Klassifikation und der R-Status sind die wichtigsten prognostischen Faktoren beim Oro- und Hypopharynxkarzinom und sollen in allen Fällen mit Verweis auf die aktuelle 8. Edition angegeben werden. Als zusätzliche Parameter am Primärtumor sollen erhoben werden: Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheiden-Invasion und Differenzierungsgrad.			EK

Tabelle 3: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen T und N Kategorie

T	klinisch/pathologisch	N	klinisch	pathologisch
T1	</= 2 cm	N0	keine regionalen LKs	keine regionalen LKs
T2	2-4 cm	N1	ipsilateral LKs <6 cm	</= 4 LKs
T3	4-6 cm	N2	bilateral/kontralateral LKs </= 6 cm	>4 LKs
T4	>6 cm	N3	>6 cm LKs	-

Tabelle 4: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen TNM-Stadien Einteilung, incl. unbekanntem Primärtumor (CUP)

cTNM	cN0	cN1	cN2	cN3	pTNM	pN0	pN1	pN2
T0	I	I	II	III	T0	I	I	II
T1	I	I	II	III	T1	I	I	II
T2	I	I	II	III	T2	I	I	II
T3	II	II	II	III	T3	II	II	III
T4	III	III	III	III	T4	II	II	III

Tabelle 5: Oropharynxkarzinom TNM p16-negativ: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVC)

	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVa	IVb
T2	II	III	IVa	IVb
T3	III	III	IVa	IVb
T4a	IVa	IVa	IVa	IVb
T4b	IVb	IVb	IVb	IVb

6.4.2 TNM Hypopharynxkarzinom

Tabelle 6: Hypopharynxkarzinom: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVc)

	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVa	IVb
T2	II	III	IVa	IVb
T3	III	III	IVa	IVb
T4a	IVa	IVa	IVa	IVb
T4b	IVb	IVb	IVb	IVb

6.5 Histopathologischer Befundbericht

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.4	<p>Folgende Parameter sollen in dem histopathologischen Befundbericht angegeben werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisierung und -größe • pTN-Status • histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation • lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen • Anzahl der untersuchten LKs • Anzahl der befallenen LKs • größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen • kapselüberschreitendes Tumorwachstum (ECS, ENE) • Lymphgefäß-/Veneninvasion und perineurale Invasion • Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe) • Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema • Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzränder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. • R-Klassifikation <p>Nur Oropharynx: Angabe des p16-Expressionsstatus (positiv, negativ). Für einen positiven Nachweis sollten mindestens 70% der Tumorzellen eine heterogene, nukleäre sowie zytoplasmatische Färbung bei einer moderaten bis starken Intensität aufweisen.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.5	<p>Die Tumoresektion sollte als eine en-bloc-Resektion des Primärtumors erfolgen. Sollte eine sichere en-bloc Resektion nicht möglich sein („Piecemeal“ Technik im Rahmen der transoralen Chirurgie, TLM oder TORS), ist die Übersendung separater Randschnitte geeignet, die ebenfalls als Schnellschnitte zu den Pathologen geschickt werden sollen.</p> <p>In diesem Fall sollen die Tumorfragmente markiert und zueinander entsprechend der Resektion angeordnet werden. Die transtumoralen Schnittländer sollen von den äußeren, als Randschnitt relevanten Arealen getrennt markiert werden. Die anschließenden Schnellschnitte sollen eindeutig zu den Resektionsrändern zuzuordnen sein.</p>		EK	

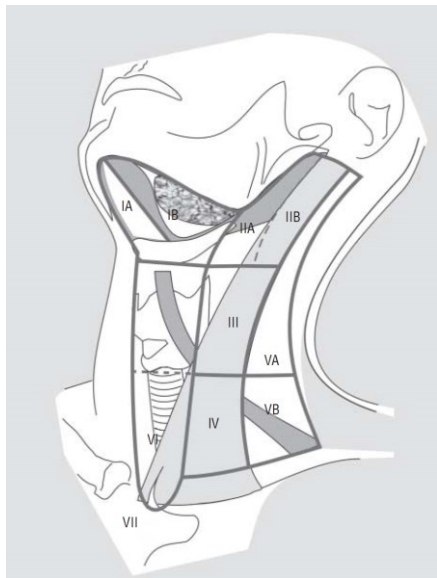


Abbildung 4: Halslevel nach Robbins (siehe Begleittext in der Langversion)

6.6 Chirurgischer Sicherheitsabstand

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.6	Ein sauberer Resektionsrand („clear margin“) ist definiert als der Abstand von der invasiven Tumorfront, der 5 mm oder mehr vom resezierten Rand entfernt ist.		EK	
6.7	Bei R1-Resektion sollte bei Möglichkeit eine zweizeitige erneute Resektion durchgeführt werden, um eine abschließende R0-Resektion zu erreichen.		EK	

7 Klinische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	<p>Eine sofortige Überweisung zu einem entsprechenden Facharzt soll bei einem der folgenden Befunde erfolgen, wenn sie über vier Wochen anhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbeimengungen im Speichel • Heiserkeit • Schwierigkeiten beim Sprechen und Atmen • persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl • Schmerzen, ins Ohr ausstrahlend • Schluckstörungen und/oder Schmerzen beim Schlucken • unklares Bluthusten • Schwellung am Hals • Foetor ex ore 			EK

7.1 Klinische Untersuchung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.2 cT-Klassifikation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.3 Bildgebung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.2	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms sollten eine CT (kontrastverstärkt) oder MRT durchgeführt werden.			EK
7.3	Um Verfälschungen des Kontrastmittelverhaltens am Primärtumor zu vermeiden, sollte die Tumorbiopsie erst nach Durchführung der Schichtbildgebung erfolgen.			EK
7.4	Bei zu erwartenden Artefakten im Bereich des Oropharynx durch Metall in der Mundhöhle sollte die MRT der CT zur Beurteilung des Primärtumors vorgezogen werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.5	Bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren sollte vor funktionseinschränkenden Therapiemaßnahmen ein FDG-PET/CT zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden.			EK
7.6	Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms.	ST	2+	[1]; [2]; [3]; [4]; [5]; [6]; [7]; [8]
7.7	Zur Feststellung der N-Kategorie soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden.	A	2+	[9]; [10]; [11]; [12]; [13]; [14]; [15]; [16]; [17]; [8]
7.8	Die diagnostische Spezifität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch die Ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie verbessert werden.	ST	2++	[18]; [19]; [20]; [8]
7.9	Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals wird durch das FDG-PET-CT/MRT verbessert.			EK
7.10	Bei Patienten mit gesichertem Oro- und Hypopharynxkarzinom soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden.	A	3	[21]; [22]; [23]; [24]; [8]
7.11	Im Rahmen der Primärdiagnostik soll zum Ausschluss von Lebermetastasen eine Bildgebung durchgeführt werden.			EK
7.12	Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals-Region kann, wenn dieser mit CT und/oder MRT nicht bestätigt oder ausgeräumt werden konnte, eine PET-CT durchgeführt werden.	0	3	[25]; [26]; [27]; [8]
7.13	Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals-Region kann eine Sonographie der Kopf-Hals-Region zur Begründung der Indikation weiterer Maßnahmen indiziert sein.			EK
7.14	Nach kombinierter Radio-Chemotherapie sollte bei nodalpositiven Patienten mit Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinom eine Surveillance mittels FDG-PET-CT einer geplanten Salvage Neck-dissection vorgeschaltet werden.	B	1b	[28]; [29]; [30]; [31]; [32]; [33]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.15	Bei negativem FDG-PET-CT kann auf die Salvage Neck-dissection verzichtet werden.	B	1b	[31]; [34]
7.16	Die Surveillance mittels FDG-PET-CT sollte 12 Wochen nach Therapieabschluss erfolgen.			EK

7.4 Panendoskopie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.17	Die Panendoskopie soll im Rahmen der Primärdiagnostik bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen durchgeführt werden. Sie ist zentraler Bestandteil der primären Diagnostik zur genaueren Ausdehnung des Primärtumors und zur Detektion von Zweitkarzinomen.			EK

7.5 Biopsie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.18	Bei Biopsien soll die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen.			EK

7.5.1 Nachweis HPV16, p16

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.5.2 Nachweis PD-L1

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

7.6 Wächterlymphknoten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.19	Es kann keine Empfehlung für die SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung beim Oro- und Hypopharynxkarzinom ausgesprochen werden.			EK

7.7 Patienteninformation/Aufklärung

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

8 Behandlungsempfehlungen in der Primärtherapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms unter Berücksichtigung Effektivität, Funktionalität und Lebensqualität

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.1	Die Behandlung des Oro- und Hypopharynxkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Radioonkologie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.			EK
8.2	Der Patient soll ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden.			EK
8.3	Patienten mit einem Oro- und Hypopharynxkarzinoms sollten zur Feststellung des Zahnstatus vor Behandlungsbeginn durch einen erfahrenen Zahnarzt untersucht werden.			EK
8.4	Therapiepausen über die geplanten Wochenendpausen hinaus sollten während der Strahlentherapie vermieden werden.			EK
8.5	Ungeplante Therapiepausen sollten nach Möglichkeit durch 2x tägliche Bestrahlungen an 1-2 Wochentagen bei unveränderter Einzeldosis kompensiert werden. Dabei soll zwischen 2 Fraktionen ein Abstand von mindestens 6 Stunden eingehalten werden.			EK

8.1 Oropharynx-Karzinome der UICC Stadien I und II (p16-positiv: T1-T3N2; p16-neg.: T1-T2N0)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.6	Es gibt Hinweise, dass die Ergebnisse einer primär chirurgischen Therapie (+/- adjuvanter Radio-/Radiochemotherapie) und einer primären Radio-/Radiochemotherapie sich bei Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-II (UICC 8. Ausgabe) nicht signifikant in Bezug auf das Gesamtüberleben, das rückfallfreie Überleben, die lokoregionäre Rückfallrate und das fernmetastasenfreie Überleben unterscheiden.	ST	⊕⊕⊖⊖	[35]; [36]; [37]; [38]; [39]; [40]; [41]
8.7	Patienten mit HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-II (UICC 8. Ausgabe) sollten entweder eine primär chirurgische Therapie (+/- adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie) oder eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie erhalten.	B	⊕⊕⊖⊖	[35]; [36]; [37]; [38]; [39]; [40]; [41]
8.8	Patienten mit HPV/p16 negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien I,II (cT1N0, cT2N0; UICC 8. Ausgabe) sollten entweder eine primär chirurgische Therapie (+/- adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie) oder eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie erhalten.	B	⊕⊕⊖⊖	[41]

8.1.1 Operative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.9	Im Falle eines primär chirurgischen Vorgehens sollte ein transorales Verfahren der Primärtumorresektion (transorale Lasermikrochirurgie, TLM; transorale Roboterchirurgie, TORS) bei T1 und T2-Tumoren des Oropharynx, HPV/p16 positiv und negativ , einem Verfahren mit transzervikalem Zugang vorgezogen werden.	B	⊕⊖⊖⊖	[42]; [43]; [44]; [45]; [46]; [47]
8.10	Im Falle einer gewählten transoralen Operationstechnik (TLM, TORS) bei lateral gelegenen Tumor mit erhöhtem Nachblutungsrisiko, die mit einer Neck dissektion kombiniert wird, sollte in Erwägung gezogen werden, die zuführenden arteriellen Gefäße der Tumorseite transzervikal zu klippen/unterbinden, um das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu senken.		EK	

8.1.2 Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.11	Eine Deeskalation der Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte bei primärer und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	B	⊕⊕⊕⊖	[48]; [49]

8.1.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.12	Die primär nicht-operative Therapie von Patienten mit HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im Stadium T1 cN0 (UICC 8. Ausgabe) sollte als alleinige Strahlentherapie erfolgen.	B	⊕⊖⊖⊖	[50]
8.13	Die primär nicht-operative Therapie bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Stadien I cN1 (>1 LK ≤3 cm) bei HPV/p16+ bzw. Stadium II (UICC 8. Ausgabe) sollte als Radiochemotherapie erfolgen.	B	⊕⊖⊖⊖	[50]; [41]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.14	<p>Beim HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.</p> <p>Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU, ein Taxan oder Cetuximab (HPV/p16+) eingesetzt werden.</p>		EK	
8.15	<p>Bei Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen, die keine Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie haben, soll Cetuximab wegen erwiesener Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben nicht eingesetzt werden.</p>	A	⊕⊕⊕⊕	[51] ; [52] ; [53]
8.16	<p>Bei Patienten mit HPV/p16-negativen Oropharynxkarzinomen, die keine Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie haben, soll Cetuximab wegen erwiesener Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben nicht eingesetzt werden.</p>		EK	
8.17	<p>Bei einer primären Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im den Stadien I-III (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis erfolgen.</p>		EK	
8.18	<p>Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45-54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 1,8 Gy erfolgen.</p> <p>Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationalen Konsensus richten.</p>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.19	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.		EK	

8.1.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.20	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.		EK	
8.21	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen im Stadien I, II (UICC 8. Ausgabe) sollte eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie erfolgen, wenn die <ul style="list-style-type: none"> • Resektion R1 oder <5mm im Gesunden erfolgt ist oder • solitärem Lymphknoten >3cm oder • mehr als ein tumorbefallener Lymphknoten oder • >= 1 Lymphknoten mit ECS histologisch nachgewiesen wurde. 		EK	
8.22	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen im Stadien pT1, pT2 N0 (UICC 8. Ausgabe) sollte eine adjuvante Radio-/Radiochemotherapie erfolgen, wenn die Resektion R1, <5mm im Gesunden erfolgt ist.		EK	
8.23	Beim pT1-pT2 pN0 (M0) HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinom sollte auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden, wenn die Resektion >5 mm im Gesunden erfolgt ist.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.24	<p>Beim pT1-pT2 (M0) HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinom mit nur einem befallenen Lymphknoten <3cm (ohne ECS) kann auf eine adjuvante Radiotherapie verzichtet werden, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G1-G2 (HPV/p16 neg.) • L0 • V0 • Pn0 • R0 >5 mm 		EK	
8.25	<p>Eine adjuvante Bestrahlung der Region mit befallenen Lymphknotenlevel ohne Kapseldurchbruch bei HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte mit 54- 60 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy - 2,0 Gy erfolgen</p> <p>und</p> <p>die adjuvante Bestrahlung befallener Lymphknotenlevel mit Kapseldurchbruch sollte mit 66 Gy in Einzeldosen von 2,0 - 2,2 Gy erfolgen.</p>		EK	
8.26	<p>Eine adjuvante Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel bei HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen sollte mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy erfolgen.</p> <p>Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationalen Konsensus richten.</p>		EK	
8.27	<p>Sofern eine adjuvante Radiochemotherapie bei einem HPV/p16 positiven oder negativen Oropharynxkarzinom indiziert ist, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden.</p> <p>Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.</p>		EK	

8.1.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.28	Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie sollte bei primärer operativer Therapie, bzw. definitiver Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen.			EK

8.2 Oropharynx-Karzinome in den UICC Stadien III p16-positiv:T1N3 - T4; Stadium III und IV-A, -B p16-neg.: T3-TxN3, M0)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.29	Es gibt Hinweise, dass Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen im Stadium III (UICC 8. Ausgabe) nach einer primär chirurgischen Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie ein besseres Gesamtüberleben und rückfallfreies Überleben aufweisen.	ST	⊕⊕⊖⊖	[41]; [54]
8.30	Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadium III oder -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sollten mit einer primär chirurgischen Therapie gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie therapiert werden, sofern ein gutes funktionelles Ergebnis und eine R0 Resektion wahrscheinlich erreichbar sind. Ansonsten sollen diese Patienten eine primäre Radiochemotherapie erhalten.	B	⊕⊕⊖⊖	[55]; [56]
8.31	Bei Patienten mit HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die nicht mit einer Operation behandelt werden, soll, besonders in der Altersgruppe bis 70 Jahren, eine primäre Radiochemotherapie einer alleinigen Strahlentherapie vorgezogen werden.	A	1a	[33]; [57]; [58]

8.2.1 Operative Therapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.2.2 Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.32	Eine Deeskalation der Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte bei primärer und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinomen innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	B	⊕⊕⊖⊖	[59]; [48]

8.2.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.33	Die primär konservative Therapie bei Patienten mit HPV/p16- positiven Stadium III und -negativen Stadium III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe), soll als Radiochemotherapie erfolgen.	A	⊕⊕⊖⊖, ⊕⊕⊖⊖	[50]; [41]; [60]
8.34	Bei Patienten mit HPV/p16- positivem Stadium III und -negativem Stadien III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	A	1a, ⊕⊕⊖⊖	[33]; [41]; [57]; [58]; [61]; [62]
8.35	Beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	A	⊕⊕⊕⊕	[53]; [52]; [51]
8.36	Beim HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.		EK	
8.37	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU, ein Taxan oder Cetuximab (HPV/p16+) eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.38	Bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen, die keine Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie haben, soll Cetuximab wegen erwiesener Unterlegenheit in Bezug auf das Überleben nicht eingesetzt werden.	A	⊕⊕⊕⊕, ⊕⊖⊖⊖	[51]; [52]; [53]; [63]; [64]
8.39	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-III (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors erfolgen oder ein anderes etabliertes Schema mit biologischer äquivalenter Gesamtdosis zur Anwendung kommen.		EK	
8.40	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht-befallener Lymphknotenlevel mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten [65].		EK	
8.41	In den elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel sollte bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen die Dosis je nach Risiko zwischen 50 Gy und 60 Gy mit Einzeldosen von 1,5-bis 2,0 Gy erfolgen.		EK	
8.42	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen in den Stadien III (HPV/p16 positiv) bzw. III-IVb (HPV/p16 negativ) soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.		EK	

8.2.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.43	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.		EK	
8.44	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit HPV/p16- positiven Stadien III und -negativen Stadien III-IVb Oropharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) soll eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen.	A	⊕⊕⊕⊕	[66]; [67]
8.45	Eine adjuvante Radiochemotherapie nach primär chirurgischer Therapie von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen im Stadium III, bzw. III-IVb sollte erfolgen, wenn die Resektion <5mm im Gesunden erfolgt ist oder ein extrakapsuläres Tumorwachstum an einem oder mehreren Lymphknoten histologisch nachgewiesen wurde.	B	1b, ⊕⊕⊕⊕	[68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]; [33]; [74]
8.46	Eine adjuvante Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel bei HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen sollte mit 45- 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy – 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.		EK	
8.47	Die adjuvante Bestrahlung von HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.		EK	
8.48	Sofern eine adjuvante Radiochemotherapie bei einem HPV/p16-positiven oder -negativen Oropharynxkarzinom indiziert ist, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden. Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.		EK	

8.2.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.49	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio- oder Radiochemotherapie soll bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen nicht durchgeführt werden.	A	1++	[75]; [76]; [77]; [8]
8.50	Eine neoadjuvante oder adjuvante systemische Therapie sollte bei primärer operativer Therapie, bzw. definitiver Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen.			EK

8.3 Oropharynx-Karzinome mit Fernmetastasen: UICC Stadien IV p16-positiv:M1; Stadium IV-C p16-neg.

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.4 Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien I und II

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.4.1 Operative Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.51	Es gibt keine Hinweise, dass transorale Therapieverfahren (TLM, TORS) gegenüber offenen transzervikalen Operationsverfahren beim T1 und T2 Hypopharynxkarzinom bezüglich Tumorrezidivrate und Überleben unterlegen sind.	ST	⊕⊖⊖⊖	[78]; [79], [44]
8.52	Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT1-cT2 cN0 cM0 sollen entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden.	A	⊕⊖⊖⊖	[79]

8.4.2 Strahlentherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.4.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.53	Bei einer primär nicht operativen Therapie sollten Patienten mit Hypopharynxkarzinomen im den Stadien I-II (UICC 8. Ausgabe) eine alleinige Strahlentherapie erhalten. Bei größeren T2 Tumoren kann eine Radiochemotherapie angeboten werden.		EK	
8.54	Wenn im Stadium II bei Hypopharynxkarzinomen eine Radiochemotherapie indiziert wird, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden.		EK	
8.55	Bei Patienten, die z. B. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder ein Taxan eingesetzt werden.		EK	
8.56	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im den Stadien I-II (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5 x 2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors erfolgen oder ein anderes etabliertes Schema mit biologisch äquivalenter Gesamtdosis zur Anwendung kommen. Die Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel sollte mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationalen Konsensus richten.		EK	
8.57	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen in den Stadien I+II soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, der nicht befallenen Anteile des Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.		EK	

8.4.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.58	Bei primär chirurgisch behandelten Patienten mit Hypopharynxkarzinomen im Stadien I+II (UICC 8. Ausgabe) sollte eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen, wenn die Resektion R1 oder <5mm im Gesunden erfolgt ist. Auch kann bei G3, L1, V1 oder Pn1 eine adjuvante Radiotherapie angeboten werden.		EK	
8.59	Wenn eine adjuvante Bestrahlung bei Hypopharynxkarzinomen in den Stadien I+II indiziert ist, sollte die Strahlentherapie mit 60 - 66 Gy (1,8 - 2,2 Gy Einzeldosis) im Bereich der knappen Resektionsränder und mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy im Bereich nicht befallener Lymphknotenlevel erfolgen.		EK	
8.60	Die postoperative Strahlen-, bzw. Strahlenchemotherapie von Hypopharynxkarzinomen in den Stadien I-II sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden und soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.		EK	

8.4.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumortherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.5 Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.61	Die Therapieergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx unterscheiden sich in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 nach einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie im Vergleich zu einer primären Radio- oder Radiochemotherapie in Bezug auf das Überleben in den verfügbaren Registerdaten nicht signifikant.	ST	⊕⊖⊖⊖	[80]; [81]
8.62	Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cM0 sollen entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden.	B	⊕⊖⊖⊖	[81]; [80]
8.63	Ist chirurgisch eine Laryngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	B	1a	[57]; [58]; [61]; [62]; [33]
8.64	Bei Patienten mit cT4a cN0-cN3 cM0 Hypopharynxkarzinomen gibt es Hinweise aus Krebsregisterdatenbanken für ein besseres Gesamtüberleben nach einem primär chirurgischen Vorgehen.		EK	
8.65	Bei Patienten mit Hypopharynxkarzinomen des Stadiums cT4a cN0-cN3, bei denen chirurgisch eine R0-Resektion möglich erscheint, sollte eine primär chirurgische Therapie erfolgen. Alternativ kann unter Inkaufnahme einer höheren lokalen Rückfallrate auch eine Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.		EK	
8.66	Ist im Stadium cT4a cN0-cN3 cM0 eine R0-Resektion eines Hypopharynxkarzinoms wahrscheinlich nicht erreichbar, soll eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.	A	1a	[57]; [58]; [33]

8.5.1 Operative Therapie

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

8.5.2 Strahlentherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.5.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.69	Die primär nicht operative Therapie bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinom (UICC 8. Ausgabe) soll als Radiochemotherapie erfolgen.		EK	
8.70	Bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinomen (UICC 8. Ausgabe) sind die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach primärer Radiochemotherapie statistisch signifikant besser als nach alleiniger Radiotherapie.	ST	1a	[57] ; [58] ; [61] ; [62] ; [33] ; [82]
8.71	Beim Hypopharynxkarzinom im Stadium III-IVb soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	A	1a	[57] ; [58] ; [33] ; [82]
8.72	Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht Cisplatin erhalten können, können als simultane Systemtherapie Carboplatin + 5-FU, Mitomycin C + 5-FU oder ein Taxan eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.73	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im den Stadien III-IVb (UICC 8. Ausgabe) sollte die Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosis von 70 Gy im Bereich der befallenen Lymphknoten und des Primärtumors bzw. ein anderes etabliertes Schema mit biologisch äquivalenter Gesamtdosis erfolgen.			EK
8.74	Bei einer primärem Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen sollte die Bestrahlung nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 2 Gy erfolgen. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.			EK
8.75	Die primäre Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen in den Stadien III bis IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.			EK
8.76	Ist chirurgisch eine Laryngopharyngektomie erforderlich, kann neben den vorgenannten Therapieverfahren auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Radio- oder Radiochemotherapie bei gutem Therapieansprechen auf die neoadjuvante Therapie (mindestens partielle Rückbildung) oder nachfolgender Resektion bei schlechtem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie erfolgen.	A	1a	[57] ; [62] ; [33] ; [61] ; [58]
8.77	Alle Patienten in den Stadien, bei denen eine Laryngektomie erforderlich wäre, sollen im interdisziplinären Tumorboard einvernehmlich diskutiert und eine gemeinsame Therapieempfehlung von Hals-Nasen-Ohren-Arzt als auch vom Radioonkologen gefunden werden. Diese Therapieempfehlung und die Alternativen sollten dem Patienten von beiden Disziplinen vermittelt werden.			EK

8.5.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumortherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.78	<p>Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei Hypopharynxkarzinomen</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei pT3-Karzinomen und pT4-Karzinomen • pN2-pN3 • bei Karzinomen mit knappen oder positiven Resektionsrändern (R0 < 5mm; R1), perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion und/oder Veneninvasion) • bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum erfolgen. 			EK
8.79	<p>Eine postoperative Radiochemotherapie soll</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei R1 oder Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder • bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten erfolgen. 			EK
8.80	<p>Sofern die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wurde, soll die Chemotherapie mit einem simultanen cisplatinhaltigen Schema erfolgen.</p>	A	1b	[73]; [72]; [33]; [83]
8.81	<p>Bei Patienten, die z. B aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Cisplatin nicht erhalten können, können als simultane Systemtherapie Mitomycin C + 5-FU, Carboplatin + 5-FU oder Docetaxel eingesetzt werden.</p>			EK
8.82	<p>Bei Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb sollte eine adjuvante Bestrahlung befallener Lymphknoten mit Kapseldurchbruch (ECS) mit 60-66 Gy mit Einzeldosen von 2,0 - 2,2 Gy, befallener Lymphknotenlevel ohne Kapseldurchbruch mit 54 - 60 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy - 2,0 Gy, und nicht befallener Lymphknotenlevel mit 45 - 54 Gy mit Einzeldosen von 1,5Gy - 1,8 Gy erfolgen.</p> <p>Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.</p>			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.83	Die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie von Hypopharynxkarzinomen im Stadium III-IVb soll in IMRT-Technik unter möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des nicht befallenen Schluckweges und der Mundhöhle erfolgen, ohne die empfohlenen Dosen in den Zielvolumen zu unterschreiten.			EK
8.84	Die postoperative Strahlen-, bzw. Strahlenchemotherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.			EK
8.85	Die Stimm- und Schluckfunktion sollte prätherapeutisch bei larynxerhaltender Therapie untersucht und dokumentiert werden.			EK

8.5.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.5.6 Hypopharynxkarzinom Stadium IVC

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.6 Neck-dissection

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

8.6.1 Elektive Neck dissection

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.88	Bei Patienten mit eindeutig lateral der Mittellinie gelegenem T1-Oropharynxkarzinom der Tonsille und der Rachenseitenwand und cN0-Status soll unabhängig vom p16-Status im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens eine elektive ipsilaterale selektive Neck dissection (Level IIa, III und IV) durchgeführt werden.			EK
8.89	Bei Patienten im cT2 cN0 Oropharynxkarzinom sollte bei streng lateraler Lokalisation unabhängig vom p16-Status im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens mindestens eine einseitige elektive selektive Neck dissection (Level IIa, III, IV) erfolgen. Bei Patienten mit mittelliniennahen Tumoren und mittellinienunabhängig, allen Weichgaumen- und Zungengrundkarzinomen sollte bereits im Stadium T1 unabhängig vom p16-Status im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens eine beidseitige elektive selektive Neck dissection (Level IIa, III, IV) durchgeführt werden.			EK
8.90	Bei Patienten mit eindeutig lateral der Mittellinie gelegenem cT1 cN0-Hypopharynxkarzinom und cN0-Status sollte im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens mindestens eine elektive ipsilaterale selektive Neck dissection (Level IIa, III und IV) durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.91	Bei cN0-Hypopharynxkarzinomen mit mittelliniennaher Tumorlokalisation oder Hinweisen auf eine tiefe Tumorinfiltration oder ab der Kategorie T2 soll im Falle eines primär chirurgischen Konzepts eine beidseitige elektive selektive Neck dissection (Level IIa, III, IV) durchgeführt werden.			EK
8.92	Bei Patienten mit lateralisiertem Oro-, Hypopharynxkarzinom, die sich gleichzeitig oder vor einer transoralen endoskopischen Kopf-Hals-Operation einer Neck dissection unterziehen, kann eine Ligatur/Klippung von gefährdenden versorgenden Blutgefäßen in Erwägung gezogen werden, um die Schwere und Inzidenz postoperativer Blutungen zu reduzieren.			EK

8.6.2 Kurative Neck dissection

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.93	Bei nodalpositivem Oro-, und Hypopharynxkarzinom sollte im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens stadienunabhängig eine mindesten ipsilaterale kurative Neck dissection durchgeführt werden.			EK
8.94	Der Umfang einer kurativen Neck dissection im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens bei nodalpositiven Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen soll von dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls abhängig gemacht werden. Das Mindestausmaß beinhaltet die selektive Neck dissection der Level IIa, III, IV und kann bis zur radikalen Neck dissection gesteigert werden.			EK

8.6.3 Salvage Neck dissection

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.7 Spezielle Aspekte zur pflegfachlichen Versorgung von Oro- und Hypopharynxkarzinom-Patienten

Tabelle 7: Spezielles Pflegehandeln bei OPC-Patienten*innen

Bereich	Intervention	Ziel
Information	<ul style="list-style-type: none"> • Mediale und interaktive Angebote • Individuell angepasste Beratung • Beratungsgespräche 	Prävention, Wissensdefizite ausgleichen, schnellere Diagnosestellung, Reduktion psychischer Belastungen
Psychosoziale Begleitung	<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige Assessments (z.B. HADS, SF 12/36) • Soziale Einbindung • Sexualität thematisieren • Lebensqualität erkennen und fördern 	Überwachung der Bedürfnisse, Selbstbewusstsein und -wahrnehmung sicherstellen, Compliance fördern, Lebensqualität steigern, psychische Belastungen thematisieren und senken
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> • Fundiertes Ernährungs-Assessment • Kau- und Schlucktraining (z.B. Sprach- und Zungenübungen, Singen) • Orale Zufuhr von Nahrung • Applikation via Nasensonde oder PEG 	Erhalten oder Wiederherstellung der Kau- und Schluckfunktion, Mangelernährung verhindern, adäquaten Ernährungsstatus (wieder)erlangen, Mortalität senken,
Abhängigkeit von Suchtmitteln	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisierung der Suchtmittelzufuhr • Reduktion der Zufuhr • Vollständige Entwöhnung 	Verbesserte Therapieergebnisse, verbesserte Wundheilung, verbesserter Mundstatus, verbesserter Ernährungsstatus

9 Behandlungsempfehlungen Residualtumor, Rezidiv, Zweitkarzinom und rezidivierende Metastasierung

9.1 Therapieempfehlung bei gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	Die biologischen Eigenschaften von Tumorrezidiven oder Zweitkarzinomen in vorbehandeltem Gebiet sind aus strahlentherapeutischer und chirurgischer Sicht nicht mit Therapie-naiven, also nicht-vorbehandelten Gewebesituationen in der Primärtherapie gleichzusetzen.		EK	

9.1.1 Möglichkeit der Salvage Chirurgie incl. Neck dissection, adjuvanter und primärer Radio-, bzw. Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.2	Grundsätzlich sollte zur histologischen Sicherung eines Rezidivtumors/Zweitkarzinoms in vorbehandeltem Gebiet eine Biopsie bzw. narbenbedingt eine begrenzte Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. Ist im Rahmen der Abklärung eines dringenden Rezidiv-/Zweitumorverdacht in vorbehandeltem Gewebe eine gezielte Biopsie aufgrund diffuser äußerlich/endoskopisch nicht sichtbarer Tumorausbreitung nicht zielführend, kann zur histologischen Sicherung und Darstellung der Tumorausbreitung eine explorative Salvage-Chirurgie mit begrenzter Resektion suspekter Raumforderungen sowohl in Oro-/bzw. Hypopharynx als auch im Halsbereich durchgeführt werden.		EK	
9.3	Im Falle eines lokoregionären Rezidivs im vorbehandelten Gebiet sollte geprüft werden, ob eine funktionell sinnvolle R0-Salvageresektion möglich ist.		EK	
9.4	Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweitkarzinomen im Bereich des Oro- oder Hypopharynx im voroperierten, aber nicht vorbestrahlten Gebiet, sollte bei sinnvoll möglicher R0 Resektion eine Resektion +/- adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie erfolgen oder eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.5	<p>Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweikarzinomen im Bereich des Oro- oder Hypopharynx im vorbestrahlten Gebiet sollte bei gegebener funktionell sinnvoller R0-Resektabilität eine Salvageresektion einer nicht-operativen Therapie vorgezogen werden.</p> <p>Eine postoperative Re-Bestrahlung kann insbesondere nach der Salvageresektion angeboten werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein langes Intervall zur 1. Bestrahlungsserie (mindestens 6 Monate) • keine Grad IV Spätfolgen der 1. Bestrahlungsserie im erneut zu bestrahlenden Bereich • keine größeren Wundheilungsstörungen nach Salvageresektion • wenn Risikofaktoren vorliegen (z.B. Resektion <5mm i.G., >1 befallener LK oder ECE) 		EK	
9.6	<p>Wenn eine postoperative Re-Bestrahlung (ggf. mit kombinierter Chemotherapie) nach Salvageresektion durchgeführt wird, sollte eine Gesamtdosis von mindestens 50 Gy (R0) – 60 Gy (R1/2) in 2 Gy Äquivalenzdosis für einen alpha/beta-Wert von 10 Gy angestrebt werden.</p> <p>Das CTV sollte in dieser Situation so klein wie sinnvoll möglich gehalten werden (z.B. ehemalige Tumorregion 5-10 mm), um das Volumen im Normalgewebe, dass kumulativ >100 Gy erhält zu minimieren.</p> <p>Eine simultane Chemotherapie kann analog zur primären Radiochemotherapie ausgewählt werden. Bei kurzem Intervall (6-12 Monate) zur vorherigen Chemotherapie sollte ein alternatives Chemotherapieschema bevorzugt werden.</p>		EK	
9.7	<p>Im Falle eines lokoregionären Rezidivs der Halslymphknoten eines ursprünglichen Oropharynx- (unabhängig vom HPV-Status) oder Hypopharynxkarzinoms in vorbestrahltem/voroperiertem Gebiet sollte bei gegebener funktionell sinnvoller Operabilität eine Salvage-Neck dissection durchgeführt werden.</p>		EK	

9.1.2 Strahlenreserve, Reiradiation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.8	Die Patienten sollen im Falle eine Re-Bestrahlung über das deutlich erhöhte Risiko von Grad IV Spätfolgen der Strahlentherapie aufgeklärt werden.			EK
9.9	<p>Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweitkarzinomen im Bereich des Oro- oder Hypopharynx im vorbestrahlten Gebiet, bei denen eine R0-Resektion nicht sinnvoll möglich ist, kann eine Re-Bestrahlung möglichst in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie erfolgen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein langes Intervall zur 1. Bestrahlungsserie (mindestens 6 Monate) • keine Grad IV Spätfolgen der 1. Bestrahlungsserie im erneut zu bestrahlenden Bereich <p>Die simultane Chemotherapie kann analog zur primären Radiochemotherapie ausgewählt werden. Bei kurzem Intervall (6-12 Monate) zur vorherigen Chemotherapie sollte ein alternatives Chemotherapieschema bevorzugt werden.</p>			EK
9.10	<p>Wenn eine Re-Bestrahlung in kurativer Intention bei einem lokoregionären Rezidiv/Zweitkarzinom durchgeführt wird, sollte eine Gesamtdosis von ca. 60 Gy (2 Gy Äquivalenzdosis für einen alpha/beta-Wert von 10 Gy) angestrebt werden.</p> <p>Das CTV sollte in dieser Situation so klein wie sinnvoll möglich gehalten werden (z.B. GTV + 5 mm), um das Volumen im Normalgewebe, dass kumulativ >100 Gy erhält zu minimieren.</p> <p>Die Patienten sollen im Falle eine Re-Bestrahlung über das deutlich erhöhte Risiko von Grad IV Spätfolgen der Strahlentherapie aufgeklärt werden.</p>			EK

9.2 Therapieempfehlung bei nicht gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption

9.2.1 "First line" medikamentöse Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.11	Der gegen den PD-1-Rezeptor gerichtete Antikörper Pembrolizumab soll bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumor- und Immunzellen (CPS \geq 1) als first-line Monotherapie (vor allem bei CPS \geq 20 und bei geringer Krankheitslast) oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil eingesetzt werden.		EK	
9.12	Nach 4-6 Zyklen einer solchen Kombinationstherapie (Empfehlung 9.11) soll bei nicht progredienter Erkrankung eine Erhaltungstherapie bis zum Progress oder Unverträglichkeit mit Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Patienten bzw. bei negativem PD-L1 Status (CPS < 1) mit Cetuximab nach EXTREME/TPEX-Protokoll erfolgen.		EK	
9.13	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS \leq 1), die immunhistologisch keine PD-L1 exprimierenden Tumor- oder Immunzellen (CPS < 1) aufweisen, sollte Cetuximab als first-line Therapie in Kombination mit Platin (vorzugsweise Cisplatin) und 5-Fluorouracil (EXTREME-Protokoll) oder mit Docetaxel an Stelle von 5-FU (TPEX-Protokoll) eingesetzt werden.		EK	
9.14	Nach einer platinbasierten Vortherapie kann insbesondere bei Patienten, die für eine kombinierte Chemo(immun)therapie nicht geeignet sind oder bei denen ein geringer Remissionsdruck besteht, anstelle einer Monotherapie mit Pembrolizumab auch Nivolumab als first-line Monotherapie (unabhängig von der PD-L1 Expression) erwogen werden.		EK	
9.15	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom mit CPS < 1, die für eine Kombinationstherapie mit Cisplatin oder mit 5-FU ungeeignet sind, kann eine Kombinationstherapie mit Docetaxel (oder Paclitaxel) und Cetuximab, oder Nivolumab Monotherapie (nach vorheriger Platin-basierter Radio-Chemo-, oder alleiniger Platin-basierter Chemotherapie) eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.16	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidiviertem Oro-, Hypopharynxkarzinom in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG PS \geq 2) und gegebenen Kontraindikationen zur Immuntherapie sollte primär eine Monotherapie, beispielsweise mit Docetaxel oder Cetuximab (off label), erwogen und gegen eine alleinige symptomorientierte Supportivtherapie abgewogen werden.		EK	

9.2.2 "Second line" medikamentöse Tumorthherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.17	Nach Versagen einer primären platinhaltigen Kombinationstherapie mit Cetuximab sollte eine Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab [TPS \geq 50%] oder Nivolumab als Monotherapie) durchgeführt werden		EK	
9.18	Nach Versagen einer primären platinhaltigen Kombinationstherapie mit Pembrolizumab kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel, ggf. in Kombination mit Cetuximab (off label), durchgeführt werden.		EK	
9.19	Nach Versagen einer Erstlinientherapie mit Pembrolizumab oder Nivolumab als Monotherapie kann eine Zweitlinientherapie mit Platin/5-FU und Cetuximab oder mit Docetaxel bzw. Paclitaxel und Cetuximab durchgeführt werden.		EK	
9.20	Bei Patienten, die unter einer Zweitlinientherapie unter Einschluß von Cetuximab oder Pembrolizumab oder Nivolumab keine Tumorprogredienz zeigen, soll eine Fortführung der Therapie mit der jeweils eingesetzten Substanz bis zum Therapieversagen (Progredienz oder Unverträglichkeit) angeboten werden.		EK	

9.3 Supportive Therapie

9.3.1 Prävention, Nebenwirkungen und deren Behandlung

9.3.1.1 Spezifische Supportivmaßnahmen nach Operation

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.3.1.2 Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.3.1.3 Nebenwirkungen und deren Behandlung nach medikamentöser Tumortherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

9.3.1.4 Supportivtherapie Zähne und gnatologisches System

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.21	Patienten, die wegen eines Oro-, Hypopharynxkarzinoms operiert und/oder bestrahlt worden sind, sollten eine Wiederherstellung ihrer Kaufähigkeit durch eine kaufunktionelle Rehabilitation durch Implantat- bzw. konventionell prothetische Versorgung erhalten. Weiterhin sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige zahnärztliche Überwachung erfolgen. Zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen sollten bei diesen Patienten durch mit diesem Krankheitsbild erfahrene Fachkollegen vorgenommen werden.	B	3	[84]; [85]; [86]; [87]; [88]; [89]; [8]
9.22	Bei geplanter Radio- bzw. Radiochemotherapie des Oro-, Hypopharynxkarzinoms (primär oder adjuvant) sollte eine zahnärztliche Kontrolle vor Therapiebeginn erfolgen. Der Patient sollte über Prophylaxemaßnahmen informiert werden.			EK

10 Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.1	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollen prä-, peri- und/oder posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.		EK	
10.2	Vor- und/oder im Rahmen der Primärtherapie soll über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zu den Selbsthilfegruppen informiert werden.		EK	

10.1 Schluckrehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.3	Bei einer präoperativ bestehenden Schluckstörung sollte die Dysphagiediagnostik und ggf. das Schlucktraining schon präoperativ bzw. prätherapeutisch erfolgen. So früh wie möglich soll postoperativ bzw. posttherapeutisch die Schluckfunktion untersucht werden. Ziel ist die rasche orale Nahrungsaufnahme und bei Bedarf ein Schlucktraining, in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf und den eingesetzten Therapieverfahren.		EK	

10.2 Sprech- und Stimmrehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.4	Schon vor Beginn der Tumor-Therapie soll die spätere Sprech- und Stimmfunktion berücksichtigt werden. Die Patienten sollen über die verschiedenen Reha-Möglichkeiten unter Einbeziehung von Stimmtherapeuten und Patientenbetreuern der Selbsthilfegruppen informiert werden.		EK	
10.5	Für die Entscheidung, welches Verfahren zur Sprech- und Stimm-Reha nach Therapie eines Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinoms eingesetzt wird, sollen die zu erwartenden anatomischen Verhältnisse nach Behandlung, die Befunde der Stimm- und Artikulationsdiagnostik und die Präferenz des Patienten berücksichtigt werden.		EK	

10.3 Psychosoziale Rehabilitation

10.3.1 Berufliche Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.6	Die berufliche Rehabilitation ist nach der Therapie eines Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms durch die funktionellen Einschränkungen eine besondere Herausforderung und sollte bereits vor Therapiebeginn in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.		EK	

10.3.2 Psychoonkologische Versorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.7	Die sofortige und langfristige bedarfsorientierte psychoonkologische Versorgung soll sichergestellt sein.		EK	

10.3.3 Sozialrechtliche Unterstützung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.8	Patienten und Angehörigen sollen bereits im Rahmen der Primärtherapie über mögliche psychosoziale Folgen und ggf. Hilfen informiert werden.		EK	

10.3.4 Medizinische Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.9	Patienten mit Oro-/Hypopharynxkarzinom sollen darüber informiert werden, dass sie sozialrechtlichen Anspruch auf Anschlussheilbehandlung (AHB) und im weiteren Verlauf auf Medizinische Rehabilitation haben. Die AHB und Rehabilitation soll ärztlicherseits empfohlen werden.		EK	
10.10	Oro-, Hypopharynxkarzinompatienten sollen in entsprechend spezialisierten Einrichtungen rehabilitiert werden.		EK	
10.11	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollen prä-, peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.		EK	

10.4 Ernährung

10.4.1 PEG

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.12	Patienten, die tumor- oder behandlungsbedingt dem Risiko einer Malnutrition ausgesetzt sind, sollten frühzeitig eine professionelle Ernährungsberatung und Ernährungstherapie erhalten.	B	2+	[90] ; [91] ; [92] ; [93] ; [94] ; [95] ; [8]
10.13	Bei Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen mit erheblicher Schluckstörung sollte bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme eine zusätzliche enterale Sondenernährung durchgeführt werden.			EK
10.14	Die prophylaktische Anlage einer PEG vor primärer oder adjuvanter Radiochemotherapie soll bei fehlenden Schluckbeschwerden nicht bzw. im Falle von Schluckbeschwerden nicht ohne primäre Schluckdiagnostik erfolgen.			EK
10.15	Im Falle der Notwendigkeit einer Sondenernährung (transnasal oder transkutan) sollte bei bestehender oder zu erwartender länger anhaltenden Dysphagie die PEG einer nasogastralen Sonde vorgezogen werden			EK

10.5 Palliativversorgung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

11 Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.1	Als maximale Nachsorgeintervalle sollten auch bei Beschwerdefreiheit für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und das 3. bis 5. Jahr 6 Monate eingehalten werden. Für jeden Patienten sollte ein risikoadaptierter fachärztlicher Nachsorgeplan erstellt werden. Lebensqualität und Schmerzen sollten regelmäßig erfragt werden. Nach dem 5. Jahr sollten regelmäßige fachärztliche Kontrollen angeboten werden. Adoption Empfehlung 9.1. S3_Leitlinie Mundhöhlenkarzinom [8]		EK	

11.1 Klinisch-anamnestische Untersuchung

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

11.2 Bildgebung in der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.2	In der Routinenachsorge sollte die Schnittbildgebung (CT, MRT) und deren zeitliche Untersuchungsintervalle abhängig von Risikoprofil, des Tumorstadiums sowie der Therapieform indiziert werden.		EK	

11.3 Wertigkeit der Panendoskopie in der Nachsorge

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

11.4 Molekulare Diagnostik, Screening in der Nachsorge

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.3	Es existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Oro-, Hypopharynxkarzinomen.		EK	

11.5 Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
11.4	Die sozialrechtliche und psychosoziale Beratung sollte Bestandteil der Langzeitbetreuung von Patienten mit Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen sein.		EK	

12 Versorgungsstrukturen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
12.1	Die multidisziplinäre Versorgung von Patienten mit Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen sollte von Einrichtungen durchgeführt werden, die die Zertifizierungsvorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft erfüllen (Zertifizierte Kopf-Hals-Tumorzentren).			EK

13 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [96]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen („soll“) der neu erarbeiteten Leitlinie Oro- und Hypopharynxkarzinom, sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 13 Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen.

In der Tabelle ist zu beachten: Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die Qualitätsindikatoren 6, 7, 8, 9, 12 und 13 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 12/2023).

Tabelle 8: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: p16 Immunhistologie		
Zähler Pat. des Nenners mit p16 Immunhistologie Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms	<u>4.5</u> Zur TNM-relevanten Einschätzung der HPV-16-Assoziation einer HPV-Infektion soll die p16 Immunhistologie durchgeführt werden.	**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** ** **** Qualitätsziel: Möglichst häufig immunhistologische Untersuchung bei Pat. mit Oropharynxkarzinom ICD-Codes Oropharynx: ICD-10 C01, C02.4, C02.8, C02.9, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C09, C10, C14.0, C14.2, C14.8.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 2: Angaben im histopathologischen Befundbericht nach Resektion		
<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit sämtlichen der folgenden Angaben im histopathologischen Befundbericht: · Tumorlokalisierung u. -größe · pTN-Status · histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation · lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen · LK-Metastasen nach Level und Seite getrennt: \- Anzahl der untersuchten LK \- Anzahl der befallenen LK \- größter Durchmesser der LK-Metastasen · kapselüberschreitendes Tumorwachstum (ECS, ENE) · Lymphgefäß-/ Veneninvasion u. perineurale Invasion · Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe) · Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema · Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsränder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. · R-Klassifikation · nur Oropharynx: Angabe des p16-Expressionsstatus (positiv, negativ).</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und Resektion</p>	<p><u>6.4</u></p> <p>Folgende Parameter sollen in dem histopathologischen Befundbericht angegeben werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorlokalisierung und -größe • pTN-Status • histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation • lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen • Anzahl der untersuchten LKs • Anzahl der befallenen LKs • größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen • kapselüberschreitendes Tumorwachstum (ECS, ENE) • Lymphgefäß-/Veneninvasion und perineurale Invasion • Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe) • Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema • Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsränder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. • R-Klassifikation <p>Nur Oropharynx: Angabe des p16-Expressionsstatus (positiv,</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Resektion</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	negativ). Für einen positiven Nachweis sollten mindestens 70% der Tumorzellen eine heterogene, nukleäre sowie zytoplasmatische Färbung bei einer moderaten bis starken Intensität aufweisen.	

QI 3: CT/MRT Hals zum Lymphknoten-Staging

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Staging-CT oder MRT des Halses (Schädelbasis bis obere Thoraxapertur)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms</p>	<p><u>7.7</u></p> <p>Zur Feststellung der N-Kategorie soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden.</p>	<p>**Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE 2+)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Lymphknoten-Staging des Halses mittels CT/MRT</p>
---	--	--

QI 4: Thorax-CT zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Thorax-CT zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms</p>	<p><u>7.10</u></p> <p>Bei Patienten mit gesichertem Oro- und Hypopharynxkarzinom soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden.</p>	<p>**Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE 3)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Thorax-CT zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls</p>
---	--	--

QI 5: Bildgebung zum Ausschluss von Lebermetastasen

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Bildgebung zum Ausschluss von Lebermetastasen</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms</p>	<p><u>7.11</u></p> <p>Im Rahmen der Primärdiagnostik soll zum Ausschluss von Lebermetastasen eine Bildgebung durchgeführt werden.</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** ****</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Bildgebung zum Ausschluss von Lebermetastasen</p> <p>Definition Bildgebung: Sonographie, CT (auch als Thorax-CT mit Oberbauch),</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		MRT u. PET in Kombination mit KM-unterstützter Schnittbildgebung

QI 6: Durchführung Panendoskopie

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Panendoskopie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms</p>	<p><u>7.17</u></p> <p>Die Panendoskopie soll im Rahmen der Primärdiagnostik bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen durchgeführt werden.</p> <p>Sie ist zentraler Bestandteil der primären Diagnostik zur genaueren Ausdehnung des Primärtumors und zur Detektion von Zweitkarzinomen.</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung der Panendoskopie bei Primärdiagnostik</p>
---	---	---

QI 7: Prätherapeutische Tumorkonferenz

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms</p>	<p><u>8.1</u></p> <p>Die Behandlung des Oro- und Hypopharynxkarzinoms soll interdisziplinär nach Abstimmung jedes individuellen Falls innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Radioonkologie, Onkologie, Pathologie und Radiologie durchgeführt werden.</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung der Pat. in der Tumorkonferenz</p> <p>Teilnehmende Tumorkonferenz: HNO, MKG, Radioonkologie, Onkologie, Pathologie und Radiologie</p>
--	---	---

QI 8: Cisplatin-basierte Chemotherapie bei primärer Radiochemotherapie

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Cisplatin-basierter Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose Oropharynxkarzinom im</p>	<p><u>8.72</u></p> <p>Beim Hypopharynxkarzinom im Stadium III-IVb soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.</p>	<p>**8.14.**</p> <p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** **8.35.**</p> <p>**Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE ⊕⊕⊕⊕)** **8.36.**</p> <p>**Konsensbasierte</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Stadium I/II oder III oder · HPV/p16 negativem Oropharynxkarzinom im Stadium IV-A/IV-B oder · Hypopharynxkarzinom im Stadium III/IV-A/IV-B und primärer simultaner Radiochemotherapie		Empfehlung (EK, starker Konsens)** **8.72:** **Evidenzbasierte Empfehlung (LoE 1a)** Qualitätsziel: Adäquate Rate an Cisplatin- basierter Chemotherapie bei primärer Radiochemotherapie

QI 9: Primäre Radiochemotherapie

Zähler Pat. des Nenners mit primärer Radiochemotherapie	<u>8.70</u> Die primär nicht operative Therapie bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinom (UICC 8. Ausgabe) soll als Radiochemotherapie erfolgen.	**8.31:** **Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE 1a)** **8.33:** **Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE ⊕⊕⊕⊕, ⊕⊕⊕⊕)** **8.70:** **Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**
Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose · Oropharynxkarzinom im Stadium III oder · HPV/p16 negativem Oropharynxkarzinom im Stadium IV-A/IV-B oder · Hypopharynxkarzinom im Stadium III/IV-A/IV-B ≤ 70 Jahre ohne Resektion		Qualitätsziel: Adäquate Rate an kombinierter Radiochemotherapie bei Pat. ohne primäre Resektion

QI 10: Postoperative Radio-/Radiochemotherapie (Hypopharynxkarzinom)

Zähler Pat. des Nenners mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie	<u>8.79</u> Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei Hypopharynxkarzinomen	**8.79:** **Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** ****
Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose Hypopharynxkarzinom und operativer Therapie und · pT3/pT4 und/oder · pN2/pN3 und/oder · R1- Resektion/R0<5mm und/oder · L1 und/oder · Pn1 und/oder ·	<ul style="list-style-type: none"> • bei pT3-Karzinomen und pT4-Karzinomen • pN2-pN3 • bei Karzinomen mit knappen oder positiven Resektionsrändern (R0 < 5mm; R1), perineuraler Invasion, Gefäßinvasion (Lymphgefäßinvasion) 	Qualitätsziel: Adäquate Rate an postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie ICD-Codes Hypopharynx: ICD-10 C12, C13

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
extrakapsulärem Tumorwachstum	<p>und/oder Veneninvasion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulärem Tumorwachstum erfolgen. 	

QI 11: Postoperative/-therapeutische Untersuchung der Schluckfunktion

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit postoperativer bzw. posttherapeutischer Untersuchung der Schluckfunktion</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Oro-/Hypopharynxkarzinom</p>	<p><u>10.3</u></p> <p>Bei einer präoperativ bestehenden Schluckstörung sollte die Dysphagiediagnostik und ggf. das Schlucktraining schon präoperativ bzw. prätherapeutisch erfolgen.</p> <p>So früh wie möglich soll postoperativ bzw. posttherapeutisch die Schluckfunktion untersucht werden. Ziel ist die rasche orale Nahrungsaufnahme und bei Bedarf ein Schlucktraining, in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf und den eingesetzten Therapieverfahren.</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig postoperative bzw. posttherapeutische Untersuchung der Schluckfunktion</p>
--	--	--

QI 12: Beratung durch Sozialdienst

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Beratung durch Sozialdienst</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und Pat. mit neu aufgetretenem (Lokal-)Rezidiv u./o. Fernmetastasen</p>	<p><u>10.9</u></p> <p>Patienten mit Oro-/Hypopharynxkarzinom sollen darüber informiert werden, dass sie sozialrechtlichen Anspruch auf Anschlussheilbehandlung (AHB) und im weiteren Verlauf auf Medizinische Rehabilitation haben.</p> <p>Die AHB und Rehabilitation soll ärztlicherseits empfohlen werden.</p>	<p>**Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratung durch Sozialdienst</p>
---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 13: 30d-Mortalität		
<p>Zähler</p> <p>a) Pat. des Nenners, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstorben sind b) Pat. des Nenners, die innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der Radiochemotherapie verstorben sind</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und a) Operation b) primärer Radiochemotherapie in kurativer Intention</p>	<p>Ergebnisindikator basierend auf einem QI aus Schottland: 30 day mortality after curative treatment for head and neck cancer (QPI 11) Numerator: Number of patients with head and neck cancer who undergo curative treatment who die within 30 days of treatment Denominator: All patients with head and neck cancer who undergo curative treatment This indicator will be reported separately as 30 day mortality by treatment modality, i.e., surgery, radical radiotherapy, chemoradiotherapy etc. as opposed to one single figure. Scottish Cancer Taskforce Head and Neck Cancer QPI v4.0 (Nov. 2021) ****</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>a) Möglichst niedrige Rate an postoperativ verstorbenen Pat. b) Möglichst niedrige Rate an posttherapeutisch verstorbenen Pat. mit primärer Radiochemotherapie</p>

14 Anhang

14.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

14.1.1 Koordination

Koordinatoren der Leitlinie

Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig)

Prof. Dr. Wilfried Budach (Universitätsmedizin Düsseldorf)

14.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 9: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Abteilung Experimentelle Krebsforschung in der DKG (AEK)	Prof. Sigrun Smola
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Michael Lell
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie in der DKG (AHMO)	Prof. Dr. Jens Peter Klußmann
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Panagiotis Balcermpas
Arbeitsgemeinschaft Soziale Arbeit in der Onkologie (ASO) in DKG	Kerstin Schmidt
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Maria Steingraber
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie der DKG (ATO)	Prof. Dr. Stefan Mönig
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Prof. Dr. Imad Maatouk Prof. Dr. Susanne Singer
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	PD Dr. Gunther Klautke

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Berufsverband der Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (BVMKG)	Prof. Dr. Dr. André Eckardt
Bundesverband der Kehlkopferierten (Patientenvertretung)	Herbert Hellmund
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Peter Brossart Prof. Dr. Georg Maschmeyer
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)	Prof. Dr. Imad Maatouk
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Prof. Dr. Bernd Lethaus Prof. Dr. Dr. Jan Raguse
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Klaus Zöphel
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Wilko Weichert - *
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Kristina Lippach Fritz Sterr - Stellvertr.
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)	Prof. Dr. Michael Fuchs
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Wilfried Budach Prof. Dr. Hans Christiansen
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Dr. Christian Duncker Prof. Dr. Annerose Keilmann
Deutsche Gesellschaft für Virologie (GfV)	Dr. Tim Waterboer
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Michael Lell
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen (DVSG)	Havva Cici Jutta Yzer
Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte	Dr. Alessandro Relic
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Abteilung „Infektionen und Krebs-Epidemiologie (F020)“	Dr. Tim Waterboer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat	Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius Prof. Dr. Jochen Heß Prof. Dr. Susanne Wiegand
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumoren (IAG-KHT)	Prof. Dr. Wilfried Budach Prof. Dr. Andreas Dietz
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der DKG (NOA)	Prof. Dr. Stephanie E. Combs
Selbsthilfe-Netzwerk Kopf-Hals-M.U.N.D-Krebs	Gunthard Kissinger

.*Herrn Prof. Dr. Wilko Weichert, Direktor des Instituts für Pathologie der TU München, ist am 10.07.2023 nach schwerer Krankheit im Alter von 52 Jahren viel zu früh von uns gegangen. Die gesamten Beiträge der Pathologie in dieser Leitlinie wurden maßgeblich von ihm geschrieben und mit ihm abgestimmt.

Der Deutsche Bundesverband für Logopädie e.V. (dbl) wurde ebenfalls zu Beteiligung an der Leitlinie eingeladen, hat aber auf eine Beteiligung verzichtet.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

14.1.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 10: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Engeres Redaktionsteam	Prof. Dr. Wilfried Budach, Prof. Dr. Andreas Dietz Oliver Bayer, Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Prof. Dr. Jochen Heß, Prof. Dr. Thomas Hoffmann, Prof. Dr. Jens Peter Klußmann, Prof. Dr. Stephan Lang, Prof. Dr. Georg Maschmeyer, Prof. Dr. Susanne Singer, Kathy Taylor, Prof. Dr. Wilko Weichert, Prof. Dr. Susanne Wiegand
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

14.1.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von 2 Patientenvertreter-Organisationen erstellt.

Die Herr Herbert Helmund und Gunthard Kissinger waren als Mandatsträger von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

14.2 Grundlagen der Methodik

14.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Die Bewertung der einzelnen Endpunkte wurde von zwei Mitgliedern der Arbeitsgruppe getrennt vorgenommen. Gemäß des GRADE-Ansatzes wurden die folgenden Aspekte bewertet, was zu einer Zunahme oder Abnahme des Vertrauens in die Evidenz führte (siehe weiterführende Informationen zum GRADE-Ansatz unter <https://www.gradeworkinggroup.org/>).

Risiko der Verzerrung (Risk of Bias): Ein hohes Verzerrungsrisiko oder auch nur Bedenken hinsichtlich des Bias-Risikos in einer oder mehreren der eingeschlossenen Studien können das Vertrauen in die Evidenz verringern.

Inkonsistenz: Heterogenität zwischen den Studien, die nicht durch eine Subgruppenanalyse erklärt werden kann, kann das Vertrauen in die Evidenz verringern.

Indirektheit: Unterschiede zwischen der ursprünglichen PICO-Frage und den eingeschlossenen Studien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleichsgruppe oder Ergebnisse können das Vertrauen in die Evidenz beeinträchtigen. Insbesondere bei der Verwendung von Surrogat-Outcomes muss die Übertragbarkeit kritisch bewertet werden und das Vertrauen in die Evidenz muss möglicherweise herabgestuft werden.

Großer Effekt: Wenn der ermittelte Effekt groß ist (z.B. RR entweder >2,0 oder <0,5 auf der Grundlage einheitlicher Daten aus mindestens zwei Studien), kann dies zu einer Erhöhung des Vertrauens in die Evidenz führen.

Unser Vertrauen in die Evidenz wurde dann als einer von vier GRADE-Qualitätslevel des Vertrauens ausgedrückt.

Tabelle 11: Schema der Evidenzgraduierung

Symbol	Qualitätslevel	Interpretation
⊕⊕⊕⊕	Hoch	Der wahre Effekt liegt in der Nähe des geschätzten Effekts.
⊕⊕⊕○	Moderat	Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich in der Nähe des geschätzten Effekts, aber es besteht auch die Möglichkeit, dass er wesentlich anders ist.
⊕⊕○○	Gering	Der wahre Effekt kann sich erheblich von dem geschätzten Effekt unterscheiden.
⊕○○○	Sehr gering	Es ist wahrscheinlich, dass der wahre Effekt erheblich von dem geschätzten Effekt abweicht.

Für die strukturierte Bewertung der Vertrauenswürdigkeit nach GRADE erstellten wir einen Entscheidungsbaum, der im Evidenzbericht im Kapitel 2.6 zu finden ist.

14.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF und DKG moderierter, nominaler Gruppenprozess bzw. strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatstragenden formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der nachfolgenden Tabelle zur Konsensstärke den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen die Evidenzgraduierung nach GRADE sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle Schema der Empfehlungsgraduierung), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 12: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 13: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

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

14.2.3 Statements

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

14.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung".

In der vorliegenden Leitlinie wurde lediglich ein Anteil der evidenzbasierten Empfehlungen und Statements von 24% erreicht. 43 evidenzbasierte stehen 136 konsensbasierten Empfehlungen/Statements gegenüber. Diese niedrige Quote ist dem Umstand geschuldet, dass aufgrund der limitierten Ressourcen die systematischen Auswertungen der Evidenz (PICO) auf die klinisch wichtigen und potentiell kontroversen Fragestellungen begrenzt wurden. Für viele im Expertenkonsens beschlossenen Empfehlungen gibt es eine hohe Evidenz, die im Hintergrundtext umfangreich mit Benennung der aktuellen Studienlage aufgeführt ist. Eine zusätzliche de novo Recherche der bekannten Datenlage wurde nicht angestrengt. Diese Empfehlungen sind also unstrittig und wurden in allen Fällen mit „starker Konsens“ abgestimmt. Soweit möglich, wurden evidenzbasierte Empfehlungen bzw. Statements aus den beiden bereits bestehenden S3-Kopf-Hals-Leitlinien [8], [33] adaptiert/adoptiert.

15 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Piktogramm Oropharynx seitlich (Frenzel 2012)	17
Abbildung 2: Piktogramm Oropharynx von oben	18
Abbildung 3: Piktogramm Oropharynx von hinten	18
Abbildung 4: Halslevel nach Robbins (siehe Begleittext in der Langversion)	26

16 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	10
Tabelle 2: Nach ICD-10-GM-2022 Code werden der Oro- und Hypopharynx wie folgt untergliedert.....	19
Tabelle 3: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen T und N Kategorie.....	24
Tabelle 4: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen TNM-Stadien Einteilung, incl. unbekanntem Primärtumor (CUP).....	24
Tabelle 5: Oropharynxkarzinom TNM p16-negativ: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVC)	24
Tabelle 6: Hypopharynxkarzinom: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVC)	25
Tabelle 7: Spezielles Pflegehandeln bei OPC-Patienten*innen.....	51
Tabelle 8: Qualitätsindikatoren	63
Tabelle 9: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	70
Tabelle 10: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	72
Tabelle 11: Schema der Evidenzgraduierung	74
Tabelle 12: Schema der Empfehlungsgraduierung	74
Tabelle 13: Konsensstärke	75

17 Literaturverzeichnis

1. Goerres G, Schmid D, Schuknecht B, Eyrich G. Bone invasion in patients with oral cavity cancer: comparison of conventional CT with PET/CT and SPECT/CT. *Radiology*. 2005;237(1):281-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16118155/>
2. Yen T, Chang J, Ng S, Chang Y, Chan S, Wang H, et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med*. 2005;46(5):775-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15872350;16724209/>
3. Hafidh M, Lacy P, Hughes J, Duffy G, Timon C. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(9):853-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724209/>
4. Wax M, Myers L, Gona J, Husain S, Nabi H. The role of positron emission tomography in the evaluation of the N-positive neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(3):163-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958562/>
5. Krabbe C, Dijkstra P, Pruim J, van der Laan B, van der Wal J, Gravendeel J, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol*. 2008;44(1):31-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306603/>
6. Nahmias C, Carlson E, Duncan L, Blodgett T, Kennedy J, Long M, et al. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2524-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18022480/>
7. Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl T, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology*. 2009;51(10):677-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19727695/>
8. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 007/1000L. 2021;Version 3.0: URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/L_L_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf
9. Wolmark N, Mamounas E, Baehner F, Butler S, Tang G, Jamshidian F, et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2350-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217450/>
10. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen C, Claussen C, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1326-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15788619/>
11. Gu D, Yoon D, Park C, Chang S, Lim K, Seo Y, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Acta Radiol*. 2010;51(10):1111-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929295/>

12. Kyzas P, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis J. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):712-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477804/>
13. Ng S, Yen T, Liao C, Chang J, Chan S, Ko S, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1136-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16000282/>
14. Ng S, Yen T, Chang J, Chan S, Ko S, Wang H, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4371-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983105/>
15. Sumi M, Kimura Y, Sumi T, Nakamura T. Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(6):1626-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968896/>
16. van den Brekel M, Castelijns J, Stel H, Golding R, Meyer C, Snow G. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993;250(1):11-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8466744/>
17. Wiener E, Pautke C, Link T, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Radiol.* 2006;58(1):113-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337355/>
18. Takes R, Righi P, Meeuwis C, Manni J, Knegt P, Marres H, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(5):1027-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9539556/>
19. Stokkel M, ten Broek F, Hordijk G, Koole R, van Rijk P. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg.* 2000;231(2):229-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10674615/>
20. Adams S, Baum R, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(9):1255-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9724374/>
21. Andrlé J, Schartinger V, Schwentner I, Deibl M, Sprinzl G. Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate?. *J Laryngol Otol.* 2009;123(8):885-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371453/>
22. Arunachalam P, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson A. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(5):409-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383307/>
23. Loh K, Brown D, Baker J, Gilbert R, Gullane P, Irish J. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27(11):990-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16136584/>
24. Ghosh S, Roland N, Kumar A, Tandon S, Lancaster J, Jackson S, et al. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2009;31(12):1563-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19475554/>

25. Bongers V, Hobbelink M, van Rijk P, Hordijk G. Cost-effectiveness of dual-head 18F-fluorodeoxyglucose PET for the detection of recurrent laryngeal cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2002;17(3):303-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136522/>
26. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope.* 2000;110(9):1493-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10983949/>
27. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol.* 11(1):46-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18769975/>
28. Richard C, Prevot N, Timoshenko A, Dumollard J, Dubois F, Martin C, et al. Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging?. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(12):1421-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20735322/>
29. Minovi A, Hertel A, Ural A, Hofmann E, Draf W, Bockmuehl U. Is PET superior to MRI in the pretherapeutic evaluation of head and neck squamous cell carcinoma?. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2007;17(6):324-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187997/>
30. Ozer E, Naiboğlu B, Meacham R, Ryoo C, Agrawal A, Schuller D. The value of PET/CT to assess clinically negative necks. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(11):2411-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249837/>
31. Mehanna H, Wong W, McConkey C, Rahman J, Robinson M, Hartley A, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(15):1444-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007578/>
32. Haerle S, Schmid D, Ahmad N, Hany T, Stoeckli S. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2011;47(7):653-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658990/>
33. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 017-076OL. 2019; URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version1.1/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.1.pdf
34. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130(S2):S90-S96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841123/>
35. Palma D, Prisman E, Berthelet E, Tran E, Hamilton S, Wu J, et al. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(6):1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35482348/>
36. Nichols A, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349-1359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416685/>
37. Nichols A, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(8):866-875. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34995124/>

38. Baliga S, Kabarriti R, Jiang J, Mehta V, Guha C, Kalnicki S, et al. Utilization of Transoral Robotic Surgery (TORS) in patients with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and its impact on survival and use of chemotherapy. *Oral Oncol.* 2018;86:75-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409323/>
39. Kelly J, Park H, An Y, Yarbrough W, Contessa J, Decker R, et al. Upfront surgery versus definitive chemoradiotherapy in patients with human Papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol.* 2018;79:64-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598952/>
40. Patel E, Zhu A, Oliver J, Cornwell M, Jacobson A, Hu K, et al. Treatment of Early Stage Tonsil Cancer in the Age of Human Papillomavirus-Associated Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;165(1):104-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290171/>
41. Cheraghlou S, Yu P, Otremba M, Park H, Bhatia A, Zogg C, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2018;124(4):717-726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243245/>
42. Park D, Lee M, Kim S, Lee S. Comparative safety and effectiveness of transoral robotic surgery versus open surgery for oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(4 Pt A):644-649. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627931/>
43. Liu M, Wang S, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170322. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28107500/>
44. Park Y, Byeon H, Chung H, Choi E, Kim S. Comparison study of transoral robotic surgery and radical open surgery for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(6):641-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23448352/>
45. Ford S, Brandwein-Gensler M, Carroll W, Rosenthal E, Magnuson J. Transoral robotic versus open surgical approaches to oropharyngeal squamous cell carcinoma by human papillomavirus status. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):606-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049265/>
46. Hammoudi K, Pinlong E, Kim S, Bakhos D, Morinière S. Transoral robotic surgery versus conventional surgery in treatment for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Head Neck.* 2015;37(9):1304-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24816480/>
47. Slama K, Slouka D, Slipka J, Fischer S. Short-term postoperative distress associated with open vs transoral robotic surgery (TORS) in patients with T1-T2 carcinomas of the tongue base and supraglottis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(3):423-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996243/>
48. Takahashi M, Hwang M, Misiukiewicz K, Gupta V, Miles B, Bakst R, et al. Quality of Life Analysis of HPV-Positive Oropharyngeal Cancer Patients in a Randomized Trial of Reduced-Dose Versus Standard Chemoradiotherapy: 5-Year Follow-Up. *Front Oncol.* 2022;12:859992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35463348/>
49. Ferris R, Flamand Y, Weinstein G, Li S, Quon H, Mehra R, et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol.* 2022;40(2):138-149. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699271/>
50. Yoshida E, Luu M, Mallen-St Clair J, Mita A, Scher K, Lu D, et al. Stage I HPV-positive oropharyngeal cancer: Should all patients receive similar treatments?. *Cancer.* 2020;126(1):58-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID31536144/>
51. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-

- ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10166):51-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449623/>
52. Rischin D, King M, Kenny L, Porceddu S, Wratten C, Macann A, et al. Randomized Trial of Radiation Therapy With Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 1201) - A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(4):876-886. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098030/>
53. Gillison M, Trotti A, Harris J, Eisbruch A, Harari P, Adelstein D, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449625/>
54. Kamran S, Qureshi M, Jalisi S, Salama A, Grillone G, Truong M. Primary surgery versus primary radiation-based treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2018;128(6):1353-1364. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988426/>
55. Cheraghlou S, Yu P, Otremba M, Park H, Bhatia A, Zogg C, et al. Treatment deintensification in human papillomavirus-positive oropharynx cancer: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2018;124(4):717-726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243245/>
56. Ko H, Chen S, Wieland A, Yu M, Baschnagel A, Hartig G, et al. Clinical outcomes for patients presenting with N3 head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*. 2017;39(11):2159-2170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737019/>
57. Pignon J, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19446902/>
58. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684027/>
59. Misiukiewicz K, Gupta V, Miles B, Bakst R, Genden E, Selkridge I, et al. Standard of care vs reduced-dose chemoradiation after induction chemotherapy in HPV+ oropharyngeal carcinoma patients: The Quarterback trial. *Oral Oncol*. 2019;95:170-177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345387/>
60. Shama M, Al-Qurayshi Z, Dahl M, Amdur R, Bates J, Mendenhall W, et al. Human Papillomavirus-Negative Oropharyngeal Cancer Survival Outcomes Based on Primary Treatment: National Cancer Database Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;167(1):100-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546828/>
61. Forastiere A, Goepfert H, Maor M, Pajak T, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645636/>
62. Forastiere A, Zhang Q, Weber R, Maor M, Goepfert H, Pajak T, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):845-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182993/>
63. Rosenthal D, Harari P, Giralt J, Bell D, Raben D, Liu J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

- Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1300-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712222/>
64. Bonner J, Harari P, Giralt J, Azarnia N, Shin D, Cohen R, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467544/>
65. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019;134:1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005201/>
66. Kao J, Lavaf A, Teng M, Huang D, Genden E. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):362-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164833/>
67. Amini A, Jasem J, Jones B, Robin T, McDermott J, Bhatia S, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016;56:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086480/>
68. Ajmani G, Nocon C, Wang C, Bhayani M. Assessment of adjuvant therapy in resected head and neck cancer with high-risk features. *Oral Oncol*. 2017;74:15-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103745/>
69. Day A, Yang A, Tanamal P, Blackwell J, Wang E, Sumer B, et al. Extracapsular extension, pathologic node status, and adjuvant treatment in primary surgery patients with human papillomavirus-mediated oropharyngeal cancer: National hospital-based retrospective cohort analysis. *Head Neck*. 2021;43(11):3345-3363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331477/>
70. An Y, Park H, Kelly J, Stahl J, Yarbrough W, Burtness B, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123(14):2762-2772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323338/>
71. Cooper J, Zhang Q, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Saxman S, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749632/>
72. Cooper J, Pajak T, Forastiere A, Jacobs J, Campbell B, Saxman S, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128893/>
73. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128894/>
74. Fietkau R, Lautenschläger C, Sauer R, Dunst J, Becker A, Baumann M, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:5507-5507. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.5507
75. Gonzalez-Angulo A, Litton J, Broglio K, Meric-Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884543/>

76. Licitra L, Locati L, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, et al. Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(3):367-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598339/>
77. Pignon J, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data MACH-NC Collaborative Group Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355(9208):949-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768432/>
78. Petersen J, Timmermans A, van Dijk B, Overbeek L, Smit L, Hilgers F, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(1):181-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080963/>
79. Burbure N, Handorf E, Ridge J, Bauman J, Liu J, Giri A, et al. Prognostic significance of human papillomavirus status and treatment modality in hypopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2021;43(10):3042-3052. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165223/>
80. Kim Y, Lee R. Surgery vs radiotherapy for locally advanced hypopharyngeal cancer in the contemporary era: A population-based study. *Cancer Med.* 2018;7(12):5889-5900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30479063/>
81. Hochfelder C, Mehta V, Kabarriti R, McGinn A, Castellucci E, Ow T. Survival analysis of patients with advanced hypopharyngeal cancer comparing patients who received primary surgery to those who received chemoradiation: An analysis of the NCDB. *Oral Oncol.* 2021;121:105470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418696/>
82. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong S, Licitra L, Tobias J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021;156:281-293. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515668/>
83. Fietkau R, Hecht M, Hofner B, Lubgan D, Iro H, Gefeller O, et al. Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin: The PacCis-trial. *Radiother Oncol.* 2020;144:209-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044419/>
84. Epstein J, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;86(6):673-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9868723/>
85. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):93-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504040/>
86. Allison P, Locker D, Feine J. The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol.* 1999;35(2):138-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10435147/>
87. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000. 2003;33:145-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950848/>
88. Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(5):673-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10531739/>

89. McCord J, Michelinakis G. Systematic review of the evidence supporting intra-oral maxillofacial prosthodontic care. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2004;12(3):129-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15521397/>
90. Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(1):139-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8821564/>
91. Schweinfurth J, Boger G, Feustel P. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2001;23(5):376-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11295811/>
92. Deurloo E, Schultze Kool L, Kröger R, van Coevorden F, Balm A. Percutaneous radiological gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(1):94-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237498/>
93. Beaver M, Myers J, Griffenberg L, Waugh K. Percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(10):1141-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9776193/>
94. Lee J, Machtay M, Unger L, Weinstein G, Weber R, Chalian A, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(8):871-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708712/>
95. Mekhail T, Adelstein D, Rybicki L, Larto M, Saxton J, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube?. *Cancer*. 2001;91(9):1785-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11335904/>
96. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 30. 2021; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>