

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

Version 1.0 – März 2024

AWMF-Registernummer: 017-082OL

Leitlinie (Langversion)

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
1.9.3	Arbeitsgruppen.....	12
1.9.4	Patientenbeteiligung.....	13
1.9.5	Methodische Begleitung	13
1.10	Abkürzungsverzeichnis	13
2	Einführung.....	17
2.1	Geltungsbereich und Zweck.....	17
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	17
2.1.2	Adressaten	18
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	18
2.2	Grundlagen der Methodik.....	18
2.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	18
2.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	19
2.2.3	Statements	20
2.2.4	Expertenkonsens (EK)	20
2.2.5	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	21
3	Anatomische Zuordnung Oro- und Hypopharynx.....	23

4	Epidemiologie	29
4.1	Prävalenz/Inzidenz.....	29
4.2	Prävalenz HPV16 beim Oropharynxkarzinom	31
4.3	Risikofaktoren.....	32
4.3.1	Epidemiologische Risikofaktoren.....	32
4.3.2	Histologische Vorläuferversionen	33
4.3.3	HPV16 beim Oropharynxkarzinom	35
5	Früherkennung, Prävention	39
5.1	Allgemeine Betrachtung.....	39
5.2	HPV-Impfung	40
5.3	HPV-Screening Angebote	42
6	Prognose, Prädiktoren.....	45
6.1	Prognostische Faktoren des Oropharynxkarzinoms in Abhängigkeit von HPV16	45
6.2	Stellenwert von p16 als HPV16-Surogat-Parameter.....	46
6.3	Prognostische Faktoren des Oro- und Hypopharynxkarzinoms (HPV16-negativ).....	49
6.4	Definition anatomische Region, TNM	49
6.4.1	TNM Oropharynxkarzinom, Diskrimination nach p16.....	49
6.4.2	TNM Hypopharynxkarzinom.....	52
6.5	Histopathologischer Befundbericht	54
6.6	Chirurgischer Sicherheitsabstand.....	59
7	Klinische Diagnostik.....	62
7.1	Klinische Untersuchung	63
7.2	cT-Klassifikation	65
7.3	Bildgebung.....	65
7.4	Panendoskopie.....	72
7.5	Biopsie.....	75
7.5.1	Nachweis HPV16, p16	76
7.5.2	Nachweis PD-L1	76
7.6	Wächterlymphknoten.....	77

7.7	Patienteninformation/Aufklärung	79
8	Behandlungsempfehlungen in der Primärtherapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms unter Berücksichtigung Effektivität, Funktionalität und Lebensqualität	83
8.1	Oropharynx-Karzinome der UICC Stadien I und II (p16-positiv: T1-T3N2; p16-neg.: T1-T2N0)	86
8.1.1	Operative Therapie	87
8.1.2	Strahlentherapie	92
8.1.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	93
8.1.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	99
8.1.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie	105
8.2	Oropharynx-Karzinome in den UICC Stadien III p16-positiv:T1N3 – T4; Stadium III und IV-A, –B p16-neg.: T3-TxN3, M0)	106
8.2.1	Operative Therapie	107
8.2.2	Strahlentherapie	108
8.2.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	108
8.2.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	111
8.2.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie	113
8.3	Oropharynx-Karzinome mit Fernmetastasen: UICC Stadien IV p16-positiv:M1; Stadium IV-C p16-neg.	113
8.4	Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien I und II	114
8.4.1	Operative Therapie	116
8.4.2	Strahlentherapie	118
8.4.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	119
8.4.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	121
8.4.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie	122
8.5	Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV	123
8.5.1	Operative Therapie	125
8.5.2	Strahlentherapie	128
8.5.3	Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	129
8.5.4	Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie	135
8.5.5	Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie	138
8.5.6	Hypopharynxkarzinom Stadium IVC	138
8.6	Neck-dissection	139
8.6.1	Elektive Neck dissection	141
8.6.2	Kurative Neck dissection	145

8.6.3	Salvage Neck dissection	146
8.7	Spezielle Aspekte zur pflegefachlichen Versorgung von Oro- und Hypopharynxkarzinom-Patienten.....	146
9	Behandlungsempfehlungen Residualtumor, Rezidiv, Zweitkarzinom und rezidivierende Metastasierung.....	150
9.1	Therapieempfehlung bei gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption	153
9.1.1	Möglichkeit der Salvage Chirurgie incl. Neck dissection, adjuvanter und primärer Radio-, bzw. Radiochemotherapie	155
9.1.2	Strahlenreserve, Reiradiation.....	162
9.2	Therapieempfehlung bei nicht gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption.....	163
9.2.1	"First line" medikamentöse Tumorthherapie	164
9.2.2	"Second line" medikamentöse Tumorthherapie	167
9.3	Supportive Therapie	169
9.3.1	Prävention, Nebenwirkungen und deren Behandlung	170
9.3.1.1	Spezifische Supportivmaßnahmen nach Operation	170
9.3.1.2	Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie	171
9.3.1.3	Nebenwirkungen und deren Behandlung nach medikamentöser Tumorthherapie	172
9.3.1.4	Supportivtherapie Zähne und gnatologisches System.....	175
10	Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie.	177
10.1	Schluckrehabilitation	177
10.2	Sprech- und Stimmrehabilitation	179
10.3	Psychosoziale Rehabilitation	180
10.3.1	Berufliche Rehabilitation	181
10.3.2	Psychoonkologische Versorgung	184
10.3.3	Sozialrechtliche Unterstützung.....	185
10.3.4	Medizinische Rehabilitation.....	186
10.4	Ernährung	188
10.4.1	PEG.....	189
10.5	Palliativversorgung	190
11	Nachsorge	192
11.1	Klinisch-anamnestische Untersuchung	192

11.2	Bildgebung in der Nachsorge.....	193
11.3	Wertigkeit der Panendoskopie in der Nachsorge.....	194
11.4	Molekulare Diagnostik, Screening in der Nachsorge	194
11.5	Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung	194
12	Versorgungsstrukturen	196
13	Qualitätsindikatoren	198
14	Abbildungsverzeichnis	205
15	Tabellenverzeichnis	206
16	Literaturverzeichnis	207

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 (DGHNOHC)

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, Langversion 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 Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Kurzversion 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)



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

Tabelle 1: 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 Balermipas
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
Berufsverband der Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (BVMKG)	Prof. Dr. Dr. André Eckardt

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Bundesverband der Kehlkopfoperierten (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
Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat	Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius Prof. Dr. Jochen Heß Prof. Dr. Susanne Wiegand

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
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.

1.9.3 **Arbeitsgruppen**

Tabelle 2: 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.	

1.9.4 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.

1.9.5 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

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

- Frau Prof. Dr. Susanne Singer
- Frau Katherine J. Taylor, MSc
- Herr Oliver Bayer, MSc

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: 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

Abkürzung	Erläuterung
CT	Computertomographie
ddPCR	droplet digital Polymerase Chain Reaction
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
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
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	fiberendoskopische Schluckuntersuchung (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Material
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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

Abkürzung	Erläuterung
LK	Lymphknoten
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
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 Tumorthherapie 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 methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und in detaillierter Form im Evidenzbericht dargelegt. Die beiden Dokumente sind im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oro-und-hypopharynxkarzinom>) und den Seiten der AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-082OL>) frei verfügbar.

2.2.1 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 4: 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 erstellen wir einen Entscheidungsbaum, der im Evidenzbericht im Kapitel 2.6 zu finden ist.

2.2.2 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 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 6: 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.

2.2.3 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.

2.2.4 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 [1], [2] adaptiert/adoptiert.

2.2.5 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

3.1	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

In der klinisch-epidemiologischen Literatur ist die Abgrenzung des Hypopharynx und insbesondere des Oropharynx von anderen Teilbereichen der Kopf- und Halsregion schwieriger als bei vielen anderen Krebserkrankung.

Der Oropharynx erstreckt sich über die Gaumenmandeln, Zungenmandeln, Zungengrund bis in die Vallecula und der linguale Epiglottis, weicher Gaumen (Grenze harter Gaumen, der zur Mundhöhle gerechnet wird), Zäpfchen (Uvula) und hintere Rachenwand. Die Plica pharyngoepiglottica wird als anatomischer Grenze zwischen Oro- und Hypopharynxseitenwand gesehen. Der Hypopharynx beinhaltet den an den Oropharynx grenzenden unteren Teil des Rachens, der sich vom Zungenbein bis zum Ringknorpel erstreckt. Nach unten wird der Hypopharynx vom oberen Ösophagusmund begrenzt. Die anatomische Zuordnung 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.

Oropharynx

Faktisch treten Oropharynxkarzinome überwiegend am Zungengrund und in den Gaumenmandeln auf, also den Epithelien des Waldeyerschen Rachenrings. Der Oropharynx wird nach oben durch die Übergangslinie zwischen hartem und weichem Gaumen begrenzt. Der weiche Gaumen mitsamt Uvula wird dazugerechnet. Die Hinterfläche des weichen Gaumens mitsamt Uvula wird allerdings zu der Nasopharynxvorderwand gezählt (C11.3). Seitlich wird der Nasopharynx durch eine imaginäre Linie am Oberrand der Gaumentonsille incl. Gaumenbögen vom Oropharynx getrennt. Die Hinterwand folgt der gleichen nach medial weitergezogenen Trennlinie. Die Zunge wird über die Linea terminalis in das hintere Drittel des Zungengrundes (Oropharynx) und die vorderen zwei Drittel (Mundhöhle) eingeteilt. Der Kehlkopf beginnt auf der Oberkante der Epiglottis und inkludiert den laryngealen Teil der Epiglottis (Supraglottis). Der Oropharynx beinhaltet die Zungengrundtonsille (Tonsilla lingualis), die Vallecula und die linguale Epiglottis. Die Abgrenzung zur Hypopharynxseiten und-Hinterwand erfolgt auf einer imaginären Linie auf Höhe des Larynxeingangs bzw. der Obergrenzen der beiden Recessus piriformes (Abb.1).

Bei der Betrachtung der Zuordnung überlappender Malignome nach ICD-10 gibt es immer noch kleine Unschärfen in der Abgrenzung zu Nachbarregionen. Ein sehr typischer Fall von unzureichender Abgrenzung ist „Zunge, nicht näher bezeichnet“ (C02.9), da das untere Drittel der Zunge (der Zungengrund) zum Oropharynx gehört, die vorderen zwei Drittel aber zur Mundhöhle. Die Zungengrundtonsille in Abgrenzung zum Zungengrund war in der ICD-9 noch berücksichtigt, ist aber in der ICD.10 unter der Rubrik „Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge“ unter C02.4 (mangels spezifischer Zuordnung der Neubildung) subsummiert worden. Von Kreimer et al. [3] wurde ein systematischer Versuch unternommen, unklare Definitionen anhand von ICD-Codes auszuschließen, und dazu eine „mixed sites“ Kategorie eingeschlossen: „Mundhöhle (C020-C023, C030-C050, C060-69), Oropharynx (C019, C024, C051, C052, C090-C109), und Larynx (C320-C329); Die „mixed sites“ Kategorie wird für überlappende Läsionen zur besseren Einordnung und Vergleichbarkeit in wissenschaftlichen Betrachtungen vorgeschlagen (C028, C029, C058, C059, C140, C142, C148, C149)“. Dieses Konzept ist in die BROADEN-Studie eingeflossen, eine multizentrische Studie zur Untersuchung der „HPV attributable fractions in multiplen head and neck sites“ [4].

Hypopharynx

Für den Hypopharynx selbst sind drei Unterbezirke definiert: [5]. Der Sinus piriformis, der beidseitig der aryepiglottischen Falte (Plica aryepiglottica) kaudal bis an den Ösophagusmund reicht. Der Übergang zum Ösophagus ist fließend und onkologisch aufgrund der phylogenetischen gemeinsamen Entwicklung des Hypopharynx und Ösophagus in engerem Zusammenhang als der Übergang Oro- und Hypopharynx zu begreifen. In ersten proteomischen Analysen konnte gezeigt werden, dass die molekulare Feldkanzerisierung oft parallele Entwicklungen in Hypopharynx und Ösophagus im gleichen Individuum zeigt [6]. Die Oberkante der Aryepiglottischen Falte bildet die Trennlinie des Hypopharynx zum supraglottischen Teil des Larynx. Etwa 60 % aller Hypopharynxkarzinome entstehen im Sinus piriformis. Die Postkrikoidregion reicht von der äußeren Hinterwand des Kehlkopfes bis zur Unterkante des Ringknorpels. In dieser Region entstehen circa 30 % der Hypopharynxkarzinome. Die Hypopharynxhinterwand ist Ursprung von etwa 10 % aller Hypopharynxkarzinome. [5]

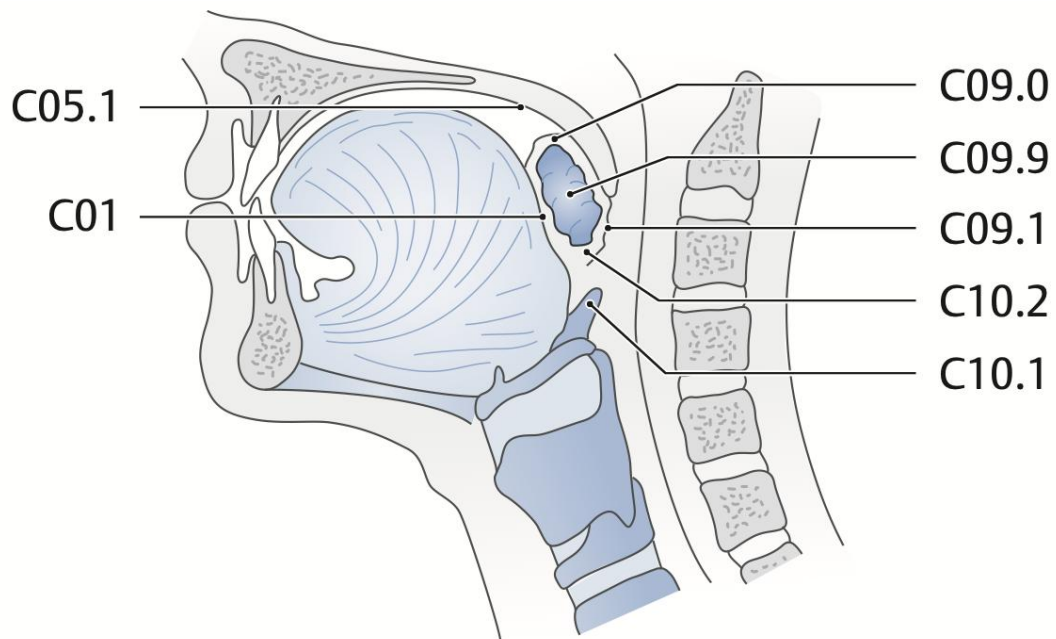


Abbildung 1: Piktogramm Oropharynx seitlich (Frenzel 2012)

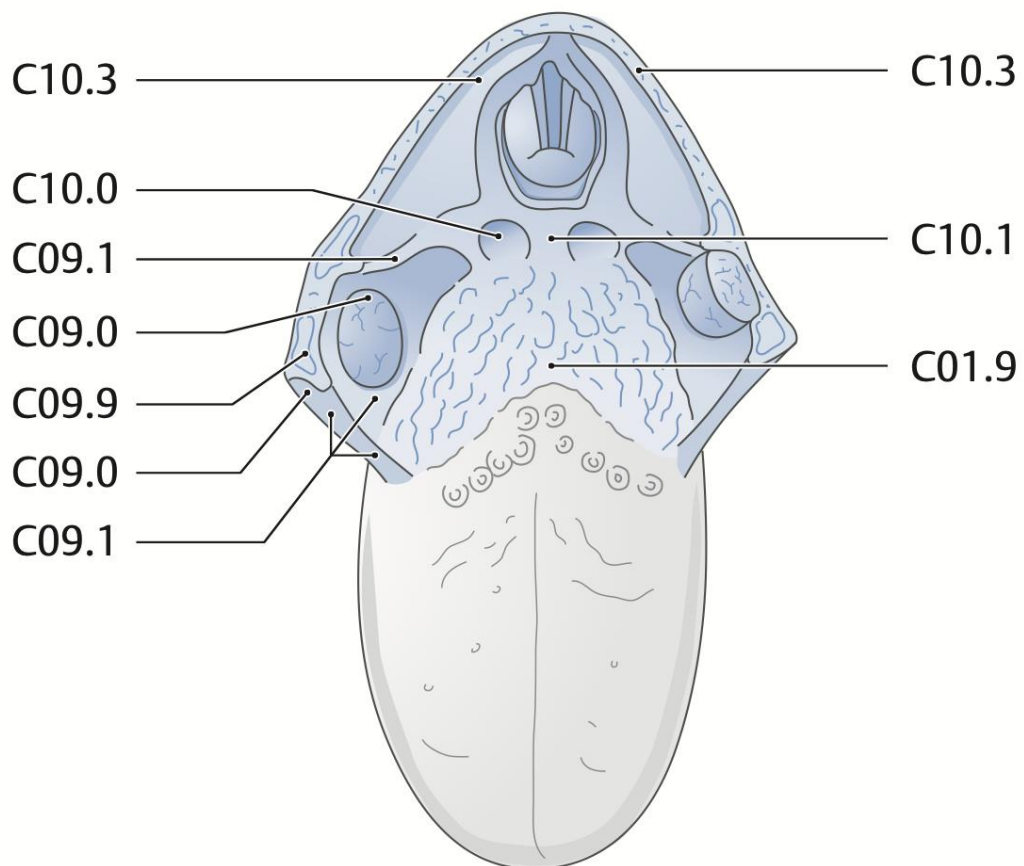


Abbildung 2: Piktogramm Oropharynx von oben

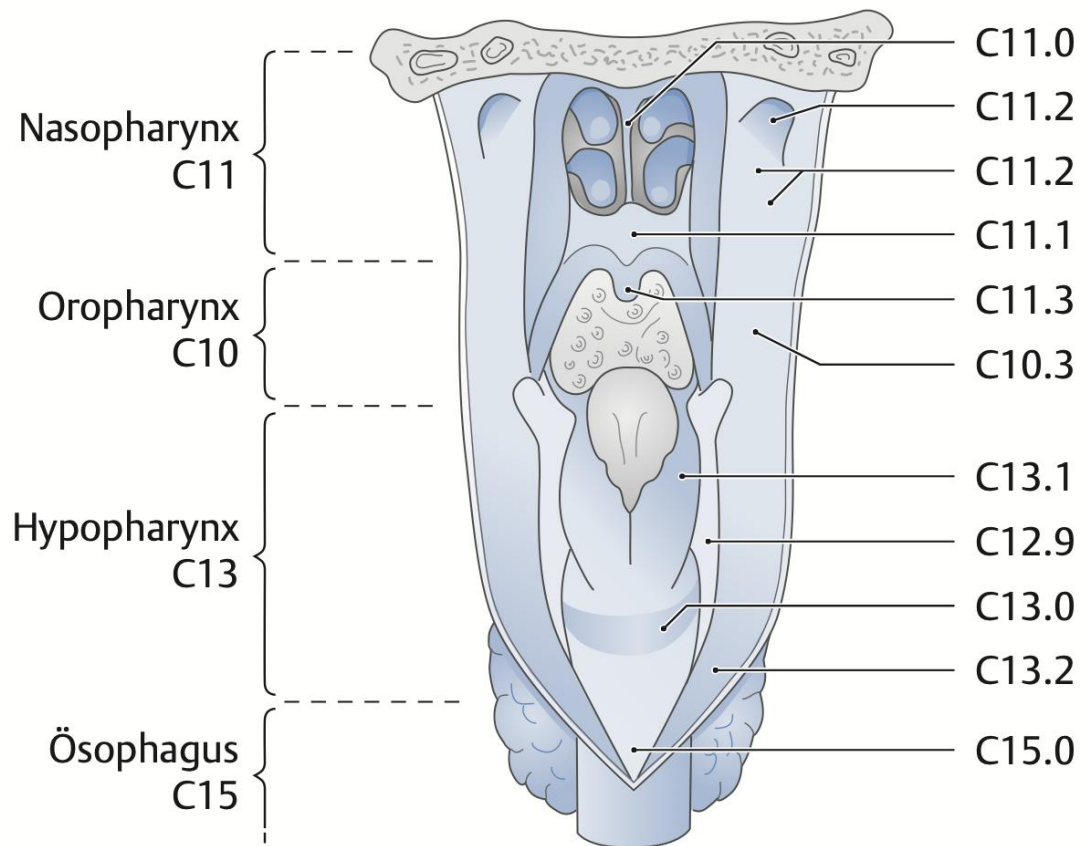


Abbildung 3: Piktogramm Oropharynx von hinten

Tabelle 7: 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	Oropharynx
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	

ICD-10	ICD-10 Definition	Anatomische Region
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

In den letzten 25 Jahren hat sich das Oropharynxkarzinom als das in seiner Inzidenz am stärksten zunehmende Karzinom im Kopf-Hals-Bereich in Deutschland herausgebildet. Dagegen ist die Inzidenz des Hypopharynxkarzinoms stabil bis geringgradig rückläufig anzusehen. Das Kapitel Epidemiologie umfasst die Betrachtungen zur Prävalenz und Inzidenz, sowie der begünstigenden Risikofaktoren.

4.1 Prävalenz/Inzidenz

4.1	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Die geschätzte Oropharynxkarzinom-Inzidenz in Deutschland bei Männern liegt bei 4-16/100.000, bei Frauen bei 3-7/100.000 Einwohner; Das Durchschnittsalter wird bei Männern mit 61 und bei Frauen mit 66 Jahren angegeben (Anteil an erkrankten Frauen beträgt ca. 20%).	
	Starker Konsens	

4.2	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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. Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt liegt bei 64 Jahren für beide Geschlechter.	
	Starker Konsens	

Da die Datenbankabfrage des Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten erfolgt (Mortalitätsdaten werden vom Statistischen Bundesamt bereitgestellt), und bislang die Landeskrebsregister sich nach Umsetzung des KFRG´s (Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz) erst auf Landesebene bundesweit aufgestellt haben und bislang noch nicht an das (neuerdings gesetzlich geregelt: Novellierung des Bundeskrebsregisterdatengesetz, BKRG, 2021: Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten ab 2023) am RKI angesiedelte zukünftige nationale Krebsregister berichten, ist eine definitive Aussage zur Inzidenz und Prävalenz bzw. Mortalität in Deutschland aktuell nicht sinnvoll möglich. Die im Folgenden dargebotenen Prävalenzdaten sind also als Schätzungen zu betrachten.

Oropharynxkarzinom

Insgesamt erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 9.450 Männer und 5.700 Frauen neu an einem Tumor in der Mundhöhle oder im Rachen (C00 – C14). Bei den Männern entfallen 3.340 Fälle auf Oropharynxkarzinome (Tumoren des Zungengrundes (C01),

der Tonsillen (C09) und des Oropharynx (C10)), die besonders häufig durch eine persistierende HPV-Infektion bedingt sein können [7]. Aufgrund des spätestens 2010 [8] nachgewiesenen Zusammenhangs mit der ursächlichen HPV-16-Infektion wird das Oropharynxkarzinom mittlerweile HPV16-abhängig in zwei voneinander zu trennende Entitäten unterschieden [9]. Die Plattenepithelkarzinome des Oropharynx rangieren mittlerweile an sechster Stelle der häufigsten Krebsformen bei Männern. In Deutschland gibt es keine belastbaren Daten zur Inzidenz der Oropharynxkarzinome und noch weniger präzise Angaben zur getrennten Betrachtung in Abhängigkeit von HPV-16 bzw. des HPV-assoziierten Surrogatparameters, der Zellzykluskomponente p16. Die geschätzte Oropharynxkarzinom-Inzidenz bei Männern liegt bei 4-16/100.000, bei Frauen bei 3-6/100.000 Einwohner; für Zungengrund- und Tonsillenkarzinome wird insbesondere bei jungen Erwachsenen ein Anstieg der Neuerkrankungen beobachtet [Tonsillenkarzinome in 2000, männlich: 2,4 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr, 2019: 3,5, weiblich: 0,6 auf 1,4; Zungengrund männlich 1,3 auf 2,0, weiblich: 0,3 auf 0,7; Daten Robert Koch Institut]. Insgesamt nimmt die Inzidenz bei Krebslokalisation Zungengrund/Tonsille nach groben Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI leicht zu (Abrufbar bis 2019).

Hypopharynxkarzinom

Eine Analyse der Inzidenz von Hypopharynxkarzinomen in Deutschland basierend auf den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten ergab für das Jahr 2015 1286 dokumentierte neue Hypopharynxkarzinome in Deutschland, wobei dem Diagnosecode C13 (Hypopharynxkarzinom) 1045 und dem Code C12 (Karzinome des Recessus piriformis) 241 Fälle zugeordnet wurden. Dies entspricht insgesamt einer altersstandardisierten Inzidenz von 2,3 pro 100.000 (Recessus piriformis/C13: 0,4/100.000, Hypopharynx/C12: 1,9/100.000) [10]. Im Krebsregister Rheinland-Pfalz sind für das Jahr 2018 59 (C12: 6; C13: 53) Neuerkrankungen bei Männern und 11 (C12: 3; C13: 8) Neuerkrankungen bei Frauen dokumentiert, was einer Gesamtinzidenz von Hypopharynxkarzinomen von 1,7/100.000 entspricht. In den durch das RKI veröffentlichten Daten werden häufig die Tumore von Mundhöhle und Rachen (C00-C14) zusammengefasst, was detaillierte Analysen der Inzidenzentwicklung von Hypopharynxkarzinomen erschwert.

Eine Analyse des Thüringischen Krebsregisters der Jahre 1996-2005 zeigt einen signifikanten Anstieg von Hypopharynxkarzinomen von 2,4/100.000 auf 4,4/100.000 [11], wobei die Inzidenz bei Frauen von 0,16/100.000 auf 0,76/100.000 zunahm. Daten des Tumorregisters München zeigen einen Anstieg der Fallzahl von 1998 (51 Fälle) bis 2009 (113 Fälle) und danach ein kontinuierliches Absinken bis 2020 (29 Fälle). Dies entspricht einer altersstandardisierten Inzidenz bei Männern von 3,9/100.000 in 1998 und 0,9/100.000 in 2020, sowie altersstandardisierten Inzidenz bei Frauen von 0,3/100.000 in 1998 und 0,1/100.000 in 2020 (Tumorregister München).

Daten aus den Nachbarländern zeigen in den Niederlanden einen Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz von 0,81/100.000 1989 auf 0,95/100.000 2013, wobei die Inzidenz bei Männern kontinuierlich abfiel, während die Inzidenz bei Frauen um 1,7% jährlich zunahm [12]. Eine Analyse des dänischen Krebsregisters der Jahre 1980-2014 zeigte einen signifikanten Anstieg der altersadjustierten Inzidenz von 0,3 pro 100.000 in 1980 auf 1,1 pro 100.000 in 2014, was einer Steigerung von 4,1 % pro Jahr entspricht (Jakobsen PMID: 29447088). Hierbei zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine ähnliche Inzidenzzunahme (4,0% bei Männern, 4,3% bei Frauen).

4.2 Prävalenz HPV16 beim Oropharynxkarzinom

Weltweit konnte ein Anstieg HPV-positiver Oropharynxkarzinome (OPSCC) gezeigt werden [13]. Der Anstieg betrug zwischen 1995 und 2009 zwischen 1,3 bis 3,3 Fällen pro Jahr pro 100.000. Spezifische Inzidenzen oder Prävalenzen HPV-positiver Tumoren sind in den deutschen Krebsregistern bisher nicht enthalten, daher wird die Inzidenz HPV-assoziiierter OPSCCs häufig am Anteil der HPV/p16-positiven Karzinome im Verhältnis zur Gesamtzahl aller OPSCCs festgemacht. Erste systematische Untersuchungen in Deutschland zur Häufigkeit HPV-positiver Karzinome in den 2000ern zeigen eine Rate der HPV-Assoziation beim OPSCC von 40%, beim Tonsillenkarzinom sogar von 58% [14]. In einer großen, multizentrischen internationalen Analyse von insgesamt 1090 OPSCCs aus dem Zeitraum 1990 bis 2012 lag die Rate HPV-positiver OPSCCs je nach Nachweismethode zwischen 19% und 25% [15]. Für Deutschland lagen die Angaben der HPV-positiven Tumoren im Oropharynx im vergangenen Jahrzehnt zwischen 11,5% und 55%, wobei ein Anstieg des Anteils der HPV-positiven Tumoren bereits von 2000 bis 2010 zu verzeichnen ist [16]. Daten aus dem Krebsregister aus Rheinland-Pfalz konnten eine signifikante Zunahme von OPSCCs bei Frauen von 2000 bis 2009 nachweisen [17]. In einer monozentrischen Untersuchung lag die Rate HPV-positiver OPSCCs zwischen 2004 und 2006 bei 28% und zwischen 2012 und 2013 bei 59% [18]. In einer weiteren Studie konnte ein Anstieg zwischen den Jahren von 2000 bis 2015 von 21% auf 53% HPV-positiver OPSCCs gezeigt werden [19]. Daten aus dem Hessischen Krebsregister zeigen einen jährlichen Anstieg der Inzidenz aller OPSCCs um 0,8 Fällen/100.000 pro Jahr und bei HPV-assoziierten OPSCCs einen Anstieg um 1/100.000 pro Jahr. Der Anstieg betrifft vor allem Tumoren der Tonsillen und Zungengrundregion. Anhand von RKI-Daten und Daten des Hessischen Krebsregisters im Vergleich zu US-amerikanischen Daten konnte ein vergleichbarer signifikanter Anstieg der OPSCCs gezeigt werden. Allerdings betraf dieser in Deutschland beide Geschlechter, in den USA vor allem Männer [20]. In den USA liegt die Inzidenz des HPV-positiven OPSCC 2017 bei 12,5 Fällen pro 100.000. Bei weißen Männern mit dem höchsten Anstieg in der Altersgruppe von 65-69 Jahren (4,24% jährlicher Anstieg, [21]). Der Anteil der HPV-assoziierten Karzinome aller OPSCCs liegt in den USA in den letzten Jahren bei bis zu 93% [22]. In Deutschland liegt die Rate der HPV-positiven OPSCCs unterdessen bei ca. 45%. Im Vergleich zu Patienten mit einem HPV-negativen OPSCC weisen in den USA Patienten mit einem HPV-positiven OPSCC ein geringeres medianes Alter (57 vs. 61 Jahre) auf. Neue Erkenntnisse auch aus deutschen Studien hingegen ergaben keinen Unterschied bezüglich des Alters und sogar einen Trend zu einem fortgeschrittenen Alter bei Erstdiagnose der HPV-positiven Tumoren [22].

Insgesamt kann also für Deutschland ein klarer Anstieg der HPV-assoziierten OPSCCs festgestellt werden. Der Trend des Anstiegs ist gegenüber den USA etwas zeitversetzt, aber gleichermaßen ausgeprägt. Es gibt Hinweise, dass der Anstieg bei Frauen höher ist als in den USA. Auch Krebsregisterdaten zeigen einen Anstieg, insbesondere der Tonsillen- und Zungengrundkarzinome [23]. Anhand der RKI-Daten lag die Inzidenz in Deutschland für Mundhöhle und Rachen (C00 – C14) 1999 bei Frauen bei 2560 und bei Männern bei 7818 neuen Fällen pro Jahr, dagegen 2018 bei Frauen bei 4491 und bei Männern bei 9821 Fällen pro Jahr [7].

4.3 Risikofaktoren

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.

4.3.1 Epidemiologische Risikofaktoren

4.3	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Das Feld der epidemiologisch definierten Risikofaktoren (außer beim HPV16-assoziierten OPSCC) ist für das Oro- und Hypopharynxkarzinom noch sehr eingeschränkt. Neben den oben erwähnten Faktoren Tabak und Alkohol treten andere Faktoren in den Hintergrund [24], [25], [26] Ebenso gibt es weder spezifische Mutationen noch molekularhistologische Subtypen, wie beispielsweise beim Mammakarzinom, die eine prognostisch differenzierte Aufteilung zulassen. Überwiegend verhält sich das in epidemiologischen Studien herausgearbeitete Risikoprofil bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen sehr ähnlich zu den Risikofaktoren des Mundhöhlenkarzinoms [1]. Bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus ist ein bis zu 6-fach, bei Kombination beider Risikofaktoren ein bis zu 30-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko vorhanden. Neben dem Konsum von Tabak oder Alkohol kann auch eine einseitige Ernährung, wie etwa ein übermäßiger Konsum von Fleisch oder gebratenem Essen, die Gefahr einer Karzinomentstehung in der Mundhöhle und Rachenregion erhöhen [27], [28]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass bei einer ausgewogenen mediterranen Ernährung das Risiko für eine Karzinomentwicklung im Rachen, adjustiert nach Nikotinkonsum und BMI, mehr als halbiert wird. Die protektiven Schlüsselemente der mediterranen Ernährung sind Zitrusfrüchte, Gemüse - besonders frische Tomaten -, Olivenöl und Fischöle [29], [30].

Einige wenige Mitteilungen stellen einen Zusammenhang mit einzelnen Branchen bzw. Berufsgruppen her. In tabak-, alkoholadjustierten Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien wurde konsistent ein Zusammenhang zwischen der Beschäftigung im Baugewerbe, bei Malern und Lackierern sowie in metallverarbeitenden Berufen und dem Auftreten von Rachenkarzinomen beschrieben. Die relativen Risiken bzw. standardisierten Mortalitätsraten bewegen sich zwischen 1,5 und 3. In einzelnen Untersuchungen wurde ein Zusammenhang auch für Beschäftigte der Papier- und Gummiindustrie gefunden. Die Untersuchungen zur Textilindustrie und den holzverarbeitenden Gewerben zeigten inkonsistente Ergebnisse [31], [32], [33], [34]. Es ist also erforderlich, bei Patienten mit Rachenkarzinomen eine detaillierte Berufs-, Nikotin- und Alkoholanamnese zu erheben, um die Wertigkeit beruflicher und außerberuflicher Teilverursachung zu erfassen. Eine sorgfältige Abwägung der unterschiedlichen Risikofaktoren im Individualfall wird es erlauben, Patienten mit Rachenkarzinomen zu identifizieren, bei denen die berufliche Exposition

wahrscheinlich eine gleichwertige Teilursache der Erkrankung darstellt. Hierzu ist die Zusammenarbeit des behandelnden Arztes mit einem Arbeitsmediziner erforderlich. Eine definitive entschädigungspflichtige Berufskrankheit für Rachenkrebs (Im Vergleich zu Kehlkopf und Nasennebenhöhlen) ist bislang in der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) nicht festgelegt worden.

4.3.2 Histologische Vorläuferversionen

Maligne Tumoren des Oro-, Hypopharynx sind zu 95% Plattenepithelkarzinome. In den meisten Plattenepithelkarzinomen kommen unterschiedliche Differenzierungsgrade vor. Das Grading wird nach dem am schlechtesten differenzierten Tumorteil vorgenommen. Das in der WHO verankerte Grading hat allerdings nur eine sehr eingeschränkte prognostische Wertigkeit [35]. Auch dem Ausmaß der Verhornung wird wenig prognostische Aussagekraft beigemessen [36]. Neuere Konzepte des Tumorgradings von Larynxkarzinomen zeigen eine höhere prädiktive Wertigkeit (siehe unten).

Seit 2017 gibt es die aktualisierte WHO-Klassifikation, in der hinsichtlich der Plattenepithelkarzinome und deren Vorstufen einige Erneuerungen und Konzeptionen aufgenommen wurden. Dabei stellt die ätiologisch-definierte Einteilung die wesentliche Änderung der neuen Konzeption dar. So werden HPV-assoziierte und noxengetriggerte Plattenepithelkarzinome klar als eigenständige Tumorentitäten unterschieden, wobei HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome nicht mehr nach dem konventionellen Schema graduiert werden wie bisher und in der WHO Klassifikation eine eigene ICD-Nummer erhalten haben (ICD-O 8085/3). Bei den Vorstufen des Plattenepithelkarzinoms wurde ein zweistufiges System (niedriggradige vs. hochgradige Dysplasie) vorgeschlagen [37] [38].

Subtypen des Plattenepithelkarzinoms

Plattenepithelkarzinome (PECA) werden nach der WHO-Klassifikation in Subtypen eingeteilt. Neben den PECAs mit klassischer Morphologie existieren Sonderformen wie das verruköse PECA (sog. Ackermann-Tumor). Dieses ist hoch differenziert (G1) und weist ein sog. pushing border Phänomen auf ("verdrängendes Wachstum"). Darüber hinaus werden basaloide Plattenepithelkarzinome explizit abgegrenzt (definitionsgemäß: G3, high-grade). Diese haben eine schlechtere Prognose als herkömmliche Plattenepithelkarzinome und sind zum Diagnosezeitpunkt meist fortgeschritten. Histologisches Kennzeichen ist die basaloide Differenzierung mit pallisadenartig angeordneten Tumorzellen am Rande der Tumornester. Diese Tumoren sollten nicht mit HPV-assoziierten PECAs verwechselt werden, die ebenfalls mit einer basaloiden, sowie nicht verhornenden Morphologie vergesellschaftet sein können. Papilläre und verruköse Plattenepithelkarzinome sind durch ihr oberflächliches Wachstum prognostisch günstiger, insgesamt aber sehr seltene Tumoren (1 – 4%). Das verruköse Plattenepithelkarzinom kann fokale Infiltrationsherde aufweisen, und verhält sich dann wie ein herkömmliches Plattenepithelkarzinom. Spindelzellige Karzinome (früher: sarkomatoides Karzinom, Karzinosarkom) können de novo oder nach Bestrahlung aus einem herkömmlichen Plattenepithelkarzinom entstehen [35].

Das Grading erfolgt gemäß Kernpleomorphie und Architektur. HPV-assoziierte Karzinome werden nicht (mehr) gegradet (da konventionell-morphologisch oftmals G3). Künftig könnten weitere Klassifikatoren (Ausbildung der Tumorknospen, sog. budding bzw. Ausbildung von Tumorzellvereinzelung) maßgeblich zur Einschätzung

des Gradings herangezogen werden. Eine gute prognostische Trennschärfe wurde berichtet [35] [37] [38].

Präkanzeröse Vorläuferläsionen

Nicht invasive Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms werden als Epitheldysplasien und nach der WHO-Klassifikation 2005 synonym auch als intraepitheliale Neoplasien bezeichnet (squamous intraepithelial neoplasia: SIN). Es erfolgt eine Graduierung in gering-, mäßig- und hochgradig (SIN 1-3), ein wichtiges Kriterium ist hier unter anderem die Störung der Epithelarchitektur im unteren, mittleren oder oberen Drittel. In der neuen Nomenklatur der intraepithelialen Neoplasie wird keine Unterscheidung zwischen Carcinoma in situ und hochgradiger intraepithelialer Neoplasie vorgenommen: Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN 3) = carcinoma in situ. Das Malignitätsrisiko der niedrig- und mäßiggradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN 1 und SIN 2) beläuft sich auf 11%, das der hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN 3 = carcinoma in situ) beträgt 90%. Es ist nicht erforderlich, dass eine Läsion alle Stufen der intraepithelialen Neoplasie durchläuft, um ein Plattenepithelkarzinom zu werden. Aus sämtlichen Graden der intraepithelialen Neoplasie und sogar in morphologisch unauffälliger Schleimhaut können Plattenepithelkarzinome entstehen [36].

Die Nomenklatur der intraepithelialen Läsionen ist einem stetigen Wandel unterlegen (siehe auch andere Organe wie Cervix oder Darm), hierbei werden im Wesentlichen drei oder zweistufige Systeme verwendet: SIN I-III vs. low und high grade Dysplasie [35]. Möglicherweise empfiehlt sich die Angabe beider Begrifflichkeiten (Neoplasie und Dysplasie) im Befundtext.

In beiden bisher erschienenen S3-Leitlinien zu Larynxkarzinom und Mundhöhlenkarzinom wurden zu histologischen Vorläuferläsionen als Risikofaktoren Übersichtstexte erstellt, die in gleichem Maße für das Oro- und Hypopharynxkarzinom gelten [1], [2].

4.3.3 HPV16 beim Oropharynxkarzinom

4.4	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom handelt es sich um eine genetisch diverse, vom HPV16-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidbare eigene Tumorentität.	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Zur TNM-relevanten Einschätzung der HPV-16-Assoziation einer HPV-Infektion soll die p16 Immunhistologie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

4.6	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	5%-23% der p16-positiven Oropharynxkarzinome sind nach Verifikation durch "Polymerase Chain Reaction" (PCR) und "In-Situ Hybridization" HPV16-negativ.	
	Starker Konsens	

4.7	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Für die Gruppe der Oropharynxkarzinom(OPSCC)-Patienten fällt auf, dass die „klassischen“ Risikofaktoren Tabak-/Alkoholkonsum in den Schatten der prominent gewordenen und kausal inzwischen zuverlässig untermauerten Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (überwiegend Hochrisiko-Subtyp-HPV16) getreten sind (insbesondere in den am stärksten zunehmenden Tonsillen- und Zungengrundkarzinome). Man geht heute davon aus, dass es sich bei HPV-assoziierten OPSCC um eine genetisch diverse, von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidbare, eigene Tumorsubgruppe handelt [39], [40], [41], [42]. Hierzu tragen insbesondere die früh exprimierten („early“, E) Proteine E5, E6 und E7 bei, für die das Virusgenom kodiert. Das Onkoprotein E7 bindet und destabilisiert das Retinoblastom-Tumorsuppressorprotein (pRb), wodurch Faktoren freigesetzt werden, die für die

Transkription, Proliferation und Zellzyklusprogression notwendig sind. Als Nebenprodukt wird durch diese Interaktion das Protein p16^{INK4A} (im Folgenden p16) hoch-exprimiert [43], [44]. E6 führt in den infizierten Zellen u. a. zu einer Inaktivierung von p53 und damit zur Verhinderung der Zellzykluskontrolle und erhöht damit die genetische Instabilität. Rein HPV-assoziierte Tumoren zeigen häufig einen hornarmen, an ein basaloïdes Plattenepithelkarzinom erinnernden histologischen Phänotyp, ohne jedoch der Subgruppe der basaloïden Plattenepithelkarzinome im engeren Sinne zugehörig zu sein. HPV-Proteine führen außerdem zum „Immune-Escape“, welcher die chronische Infektion und damit die mögliche maligne Entartung wahrscheinlicher macht [45], [45], [46], wobei die einmalige Infektion mit HPV nicht zwingend zu einer malignen Entartung führt. E5 unterstützt die Expression von Wachstumsfaktoren und dem „epidermal growth factor-receptor“ (EGFR) und steigert somit die Proliferation der Zellen. Allerdings ist die EGFR-Expression bei HPV-positiven Tumoren meist vermindert [47]. Bei HPV-getriebenen Tumoren findet sich meist der p53-Wildtyp und keine TP53-Mutationen, die mit der Tumorentstehung durch klassische Noxen assoziiert zu finden sind.

Da die entsprechende Morphologie einer gewissen Variationsbreite unterliegt, ist eine alleinige histologische Zuordnung unzuverlässig. Der Nachweis von HPV16-mRNA E6*I, einer für die neoplastische Transformation verursachenden Proteine E6 und E7 kodierenden Sequenz, wird derzeit als sicherste Nachweismethode der definitiven HPV16-Assoziation angesehen; ist oft aber in der Routinediagnostik schwierig implementierbar [23], [48].

Stellenwert von p16 als HPV16-Surrogat-Parameter

Die zurzeit gängigste Methode zum „Nachweis“ einer HPV-Infektion ist die p16-Immunhistologie (siehe zur konkreten Diagnostik Kap 7). Exprimieren Plattenepithelkarzinome stark p16, so ist dies hinweisend auf eine HPV-Assoziation eines OPSCC. Tatsächlich sind jedoch bis zu 23% der p16-positiven OPSCCs, die schließlich in der „Polymerase Chain Reaction“ (PCR) und „In-Situ Hybridization“ untersucht werden, letztlich HPV-negativ [49] [50], [51]. Dies gilt insbesondere an Lokalisationen (z.B. Larynx), an denen HPV-Karzinome eher selten sind, und für suboptimales Material [52] sowie im Kontext einer nicht HPV16 HPV-Assoziation. Die Häufigkeit der p16-positiven und HPV-DNA-negativen Tumoren ist in Regionen mit einer hohen Inzidenz von HPV-assoziierten Tumoren geringer. Ungeachtet dieser Unschärfe ist p16 die heute einfachste und günstigste Methode zur indirekten HPV16-Detektion und wird daher übereinstimmend (von AJCC und UICC TNM-Komitee) empfohlen. Für die klinische Routine hat sich die p16 Immunhistologie mit nachfolgendem HPV-DNA Nachweis (PCR oder in-situ-Hybridisierung) bewährt, um die wirklich HPV-assoziierten Oropharynxkarzinome zu identifizieren.

HPV16-Übertragung, "high risk sexual behaviour", geografische Unterschiede

Eine HPV-Übertragung erfolgt überwiegend durch Haut- und Schleimhautkontakt. Aktuell besteht die Annahme, dass HPV primär durch Sexualverkehr (genital, anal, oral), aber bei onkogenen und nicht onkogenen HPV-Typen wahrscheinlich auch Kontakt zu öffentlichen Feuchtflächen (Toiletten, Türgriffe, Badeanstalten etc.) übertragen werden. Insbesondere das Sexualverhalten wird in verschiedenen epidemiologischen Betrachtungen als Infektionsrisikofaktor unterschiedlich betrachtet. 2007 publizierte (New England Journal of Medicine) die Gruppe um Maura Gillison die bis vor kurzem unbestrittene Beobachtung, dass das HPV-16 assoziierte Risiko an einem Oropharynxkarzinom zu erkranken, insbesondere mit Hoch-Risiko Sexualverhalten

assoziiert sei. Ab einer Summe von >26 "self reported" vaginal-Sex Partnern (high risk sexual behaviour; HR-SB) über die gesamte Lebensspanne wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Oropharynxkarzinomen beobachtet (odds ratio 3,1; CI 1,5-6,5), der mit der ansteigenden Zahl von Partnern korrelierte. Auch bei der Anzahl von >6 "self reported" Oral-Sex Partnern wurde ein vergleichbares odds ratio errechnet [53]. Brenner et al. [54] beschreiben als Risikofaktoren für das Auftreten von frühen HPV-Antikörpern im Wesentlichen riskantes Sexualverhalten (d.h. höhere Anzahl von Sexualpartnern, gleichgeschlechtlicher Sex, jüngeres Alter beim sexuellen Debut). Auch wurden neben den genannten Faktoren Männer im Alter zwischen 51 und 60 Jahren als Hochrisikogruppe in den USA beschrieben [55]. In einer aktuellen Publikation aus der Leipziger LIFE-Kohorte (Propensity score matching 112 Oropharynxkarzinom-Patienten mit 303 Kontrollen aus der Normalbevölkerung) konnte zumindest in Deutschland (Großraum Leipzig) der Zusammenhang mit HR-SB nicht bestätigt werden. Es wurden keine Unterschiede in der selbst gemeldeten Anzahl lebenslanger Vaginal- und Oralsex-Partner zwischen der Leipziger "propensity score"-angepassten Stichprobe von Oropharynxkarzinom-Patienten und Kontrollpersonen gesehen. Vergleicht man die Leipziger Ergebnisse mit der oben angesprochenen Studie von D'Souza, stellt sich eine wesentlich geringere Prävalenz von HR-SB bei Kontrollpersonen und eine noch geringere Prävalenz von HR-SB bei den Oropharynxkarzinom-Fällen dar. Das durchgängige Fehlen von HR-SB in der überwältigenden Mehrheit der HPV-bedingten Oropharynxkarzinome stellt sich auch im Licht einer geringeren Häufigkeit von HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen in der Leipziger Kohorte verglichen zu den Beobachtungen in den USA dar (35,1% gegenüber 64%, entsprechend der Seropositivität für HPV16 E6 und/oder E7-Antikörper).

Tatsächlich zeigen sich vermehrt Hinweise, die eine pauschale Übertragung der epidemiologischen Daten von USA nach Europa, insbesondere Deutschland, nicht ohne differenziertere Betrachtung zulassen. Wir sehen diese Unterschiede in der Bewertung des HR-SB als Risikofaktor und in der Betrachtung der Diskordanz der Wertigkeit von p16 als Surrogat-Parameter für eine echte HPV16-Beteiligung an der Oropharynxkarzinom-Entstehung (hierzu nähere Ausführungen in Kapitel 6.2 [49]). Auch das HPV-Typenspektrum ist unterschiedlich: Das Spektrum in Europa ist enger und HPV16-fokussiert im Vergleich zu einem breiteren Spektrum in USA, das auch andere Typen einschließt, wie HPV18/45, die wir in Europa grundsätzlich nicht sehen.

Für die Genese von Oropharynxkarzinomen spielt fast ausschließlich das HPV-16 Virus eine Rolle. Die Infektion mit den HPV Viren erfolgt an den Basalzellen des Plattenepithels. Das lymphatische Gewebe in den Tonsillen (Kryptenepithel) ermöglicht auch ohne Verletzung einen Zugang der Viren zu den Basalzellen. In den übrigen Anteilen der Schleimhaut ist eine Infektion nur bei Erosionen oder kleinen Traumata möglich. Infektionen können dabei ausheilen oder zu einer latenten Infektion führen. [23], [48] [56], [57].

Kritisch wird von zahlreichen Autoren in Deutschland darauf hingewiesen, dass das reine HPV16-assoziierte, nicht Noxen getriggerte Oropharynxkarzinom in Deutschland nur sehr selten vorkommt. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (nicht genau bezifferbar) weist eine Mischung aus p16-Positivität und vorhandener Noxen-Exposition auf. Insofern verwischen die Grenzen der vermeintlich als unterschiedlich zu betrachtenden beiden Oropharynxkarzinom-Entitäten.

Möglicherweise sind die Rauchgewohnheiten der Patienten ein Hauptfaktor, der seither für die geografischen Auswirkungen auf die HPV-Prävalenzraten verantwortlich ist. Es scheint als erwiesen, dass Patienten mit HPV-positivem OPSCC insbesondere in USA und

Kanada überwiegend Nichtraucher sind. Daher ist in Ländern mit einem vergleichsweise kleinen Anteil von Rauchern, wie z.B. regelmäßig für US-amerikanische Kohorten beschrieben, die HPV16-Prävalenz deutlich höher, als in Regionen mit höherem Raucheranteil, wie in Deutschland. Beispielsweise wird die HPV16-Prävalenz in Schweden (geringster Raucheranteil (7%) europaweit) auf 70% geschätzt. In Deutschland mit einem Raucheranteil auf 24% wird die HPV16-Prävalenz auf lediglich 40% geschätzt. Die beschriebene Wechselwirkung zwischen Rauchgewohnheit und HPV-Status ist nicht vollständig geklärt. Rauchen scheint aber als protektiv gegen die krebsauslösende HPV16-Infektion zu wirken. Basierend auf den Ergebnissen der Kieler Gruppe um Hoffmann M und Quabius ES an mehr als 1000 Patienten und unterstützt von zwei US-Amerikanischen Studien wird aktuell die folgende Hypothese diskutiert: Rauchen führt zu einer signifikant erhöhten „secretory leukocyte protease inhibitor“ (SLPI, eine Antileukoproteinase) und AnxA2 (Annexin A2)-Expression im Schleimhautgewebe. Das bei Rauchern exzessiv erhöhte SLPI bindet an AnxA2, das in dieser Kombination die Bindung von HPV verhindert, wenn vorhanden. Die Bindung von HPV an AnxA2 ist entscheidend für eine erfolgreiche HPV-Infektion der Schleimhautzellen. Umgekehrt kann bei Nichtrauchern mit deutlich höheren AnxA2-Werten HPV leichter an unbesetztes – nicht SLPI-gebundenes – AnxA2 binden, sodass eine erfolgreiche Infektion der Zellen wahrscheinlicher ist [58], [58]. Auch gilt der fördernde Einfluss von Cannabis (Marijuana) auf die Entstehung von HPV16-positivem OPSCC als erwiesen (durch p38 MAPK Pathway Aktivierung) [59], [60].

5 Früherkennung, Prävention

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Ein Screening der Gesamtbevölkerung auf ein Oro- bzw. Hypopharynxkarzinom soll nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine prophylaktische HPV-Impfung mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung eines bestehenden HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms sollte nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Sowohl für das Oro- als auch das Hypopharynxkarzinom gelten die bislang umfangreich dargestellten Aspekte der Früherkennung und Prävention. In beiden bisher erschienen S3-Leitlinien zu Larynxkarzinom und Mundhöhlenkarzinom wurden hierzu umfangreiche Übersichtstexte erstellt, die in gleichem Maße für das Oro- und Hypopharynxkarzinom gelten [1], [2]. Eine Besonderheit stellt das HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom dar, die im Folgenden näher ausgeführt werden soll. Im Vordergrund steht die Aufklärung und Sensibilisierung gegenüber Risikofaktoren. Im Falle des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms besteht die Möglichkeit einer Impfung.

5.1 Allgemeine Betrachtung

Generell ist es bei Oro- und Hypopharynxkrebs auf Grund der Seltenheit der Erkrankung nicht sinnvoll, die gesamte Bevölkerung einem Screening zu unterziehen. Risikogruppen sind definierbar: Männer und Frauen, die regelmäßig stark rauchen (mehr als 20 Zigaretten/Tag seit mehr als 20 Jahren) und regelmäßig größere Mengen Alkohol (12 Gramm Reinalkohol entsprechend 1/8 l Wein bei Frauen und 24 Gramm Reinalkohol entsprechen 1/4 l Wein oder 1/2 l Bier bei Männern) konsumieren, haben ein erhöhtes Risiko an Oro- und Hypopharynxkarzinomen zu erkranken. Dabei gilt, dass das Krebsrisiko beim Vorliegen beider Risikofaktoren überadditiv ist [25]. Ein Screening auf Rachenkrebs kann gegenwärtig selbst bei Hochrisikogruppen nicht empfohlen

werden, da der Nachweis der Wirksamkeit, also einer Senkung von Inzidenz und Mortalität gegenwärtig fehlt. (Literatur und nähere Ausführungen auch zu Techniken der Früherkennung [\[2\]](#).

5.2 HPV-Impfung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung gegen HPV für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. Die Empfehlung wurde zusammen mit der wissenschaftlichen Begründung für diese Entscheidung im Epidemiologischen Bulletin 26/2018 veröffentlicht. Seit 2007 empfiehlt die STIKO die HPV-Impfung für Mädchen. Das Impfziel der HPV-Impfung von Mädchen und Jungen ist die Reduktion der Krankheitslast durch HPV-assoziierte Tumoren. Im Anhang sind die Ergebnisse des systematischen Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern in tabellarischer Form dargestellt (ausführliche wissenschaftl. Begründung: [\[61\]](#), [\[62\]](#)).

Nach den Faktenblättern der STIKO und den aktuellen Impfeempfehlungen der RKI gilt folgende Betrachtung: HPV infizieren sowohl Frauen als auch Männer, oftmals bereits beim ersten Sexualkontakt. An HPV-bedingtem Gebärmutterhalskrebs erkranken hauptsächlich jüngere Frauen zwischen 35 und 59 Jahren. Bei Männern verursachen HPV vor allem Tumore im Rachen-, Genital- und Analbereich. Ein vollständiger Impfschutz kann nur erreicht werden, wenn es vor der Impfung noch zu keiner persistierenden Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen gekommen ist. Deshalb sollte die Impfung idealerweise vor Aufnahme erster sexueller Kontakte durchgeführt werden. In Deutschland gaben 6 % der Mädchen bzw. 3 % der Jungen an, zum Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs 14 Jahre oder jünger gewesen zu sein, während 82 % der 18-jährigen Mädchen und 69 % der 18-jährigen Jungen sexuell aktiv sind. Auch nach ersten sexuellen Erfahrungen bzw. dem ersten Sex können und sollten ungeimpfte Mädchen oder Jungen noch gegen HPV geimpft werden. Selbst wenn es dann schon zu einer eventuell persistierenden HPV-Infektion gekommen sein sollte, kann die Impfung trotzdem noch einen Schutz vor den anderen im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen bieten. Je früher die Impfung nachgeholt wird, desto besser. Verschiedene Studien aus einer Vielzahl von Ländern haben gezeigt, dass die HPV-Impfung keinen Einfluss auf das Sexualverhalten der geimpften Personen hat. Im Vergleich zu Ungeimpften hatten geimpfte Mädchen bzw. Frauen in diesen Studien durch das Wissen über ihre HPV-Impfung nicht früher Geschlechtsverkehr oder Sex mit einer größeren Anzahl von Partnern und sie verzichteten auch nicht bewusst auf die Nutzung von Kondomen.

Seit Zulassung der Impfung wurden weltweit mehr als 270 Millionen Dosen verabreicht. Sowohl vor als auch nach der Zulassung wurde die Sicherheit der HPV-Impfung in diversen, umfangreichen Studien untersucht. Dabei wurden keine schweren Nebenwirkungen, d.h. Nebenwirkungen, die die Gesundheit nachhaltig beeinträchtigen, im ursächlichen Zusammenhang mit der HPV-Impfung festgestellt. In den Untersuchungen bestand insbesondere kein Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen oder neurologischen Komplikationen. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Abgeschlagenheit sind häufig und können auch in einer schweren Form auftreten. Diese sind jedoch zeitlich begrenzt und vollständig reversibel. Wie bei anderen Impfungen auch kann in sehr seltenen Fällen eine Anaphylaxie auftreten (ca. 1,7 Fällen pro 1 Millionen Impfungen). Das Paul-Ehrlich-Institut, in Deutschland zuständig für die Sicherheit von Impfstoffen, hat auf seinen Internetseiten weitere Informationen veröffentlicht (www.pei.de).

Legt man die derzeitige Impfquote zugrunde (44,6 %), so kann nach Modellberechnungen durch die HPV-Impfung von Mädchen die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs in Deutschland im Verlauf der nächsten 100 Jahre um mehr als die Hälfte gesenkt werden

(163.000 Erkrankungen weniger). Wenn bei Jungen eine vergleichbare Impfquote erreicht wird, können zusätzlich mehr als 76.000 weitere HPV-bedingte Krebsfälle bei Frauen und Männern verhindert werden. Durch die HPV-Impfung beider Geschlechter können Frauen und Männer auch ihre jeweiligen Partner vor HPV-bedingten Krebserkrankungen schützen.

Aktuell sind in Deutschland zwei Totimpfstoffe zur Impfung gegen HPV zugelassen, der bivalente HPV-Impfstoff Cervarix® und der neunvalente Impfstoff Gardasil®9. Gardasil®9 bietet einen zusätzlichen Schutz vor HPV-Typen, die für etwa 90 % der auftretenden Genitalwarzen verantwortlich sind. Beide Impfstoffe sind zur Impfung gegen HPV empfohlen.

Impfschema

- 9 bis 14 Jahre: 2 Dosen im Abstand von mind. 5 Monaten (bei kürzerem Abstand sind 3 Dosen notwendig)
- 15 Jahre und älter: Cervarix®: 0 – 1 – 6 Monate, Gardasil®9: 0 – 2 – 6 Monate

Nach aktueller Fachinformation bestehen Kontraindikationen: Cervarix® und Gardasil®9 sollten nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Wirkstoffe oder in der Fachinformation genannte sonstige Impfstoff-Bestandteile. Zusätzlich sollten Personen mit Überempfindlichkeit nach früherer Verabreichung von Gardasil®9 oder Gardasil®(viervalent) keine weitere Impfstoffdosis Gardasil®9 erhalten. Bei einer bestehenden Schwangerschaft sollte eine Impfung gegen HPV verschoben werden.

Derzeit wird keine Auffrischimpfung empfohlen (RKI, HPV-Impfung). In einem vom RKI in Zusammenarbeit mit der STIKO-AG HPV 2014 durchgeführten systematischen Review zur Evidenz für die Dauer der Schutzwirkung der HPV-Impfung gegen die Typen 16 und 18 bei Mädchen bzw. Frauen zeigten sich keine Hinweise auf eine Abnahme des Impfschutzes über die Zeit. Die Daten in dem systematischen Review bezogen sich auf 1 bzw. 2 RCTs mit einer Nachverfolgungsdauer von ≥ 5 Jahren nach Grundimmunisierung und den untersuchten Endpunkten inzidente und persistierende HPV-Infektionen sowie CIN II+ Läsionen. Entsprechend der GRADE-Methodik wurde die Qualität der Evidenz als „sehr niedrig“ beurteilt. Des Weiteren wurde in einer Studie gezeigt, dass die HPV 16- und HPV 18-Antikörper-Antworten nach Impfung mit dem zwei oder viervalenten Impfstoff über mehrere Jahre höher sind als nach einer Immunantwort nach natürlicher Infektion. Zudem steigen die HPV 16- und HPV 18-Antikörper-Antworten wieder deutlich an, wenn mehrere Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung (Booster) verabreicht wird. Es ist davon auszugehen, dass die HPV-Impfung bei Jungen bzw. Männern eine Schutzdauer hat, die mit derjenigen bei Mädchen bzw. Frauen vergleichbar ist [\[62\]](#).

Generell ist die HPV-Impfquote in Deutschland zu niedrig. In Deutschland lag die bundesweite Quote für eine vollständige HPV-Impfserie mit zwei Impfstoffdosen unter 15-jährigen Mädchen Ende 2019 bei 47,2% und unter 15-jährigen Jungen bei 5,1% (RKI 2022). Intensive und effektive Impfprogramme sind notwendig.

Therapeutischer Nutzen einer Impfung nach Auftreten eines HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms:

Landläufig wird von einigen Ärzten eine Impfung mit Totimpfstoff nach Auftreten eines HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms mit Hinweis auf die individuellen Empfehlungen dieser Impfung beim Zervixkarzinom durchgeführt. Diese Impfung beim Zervixkarzinom ist allerdings ebenfalls umstritten und wird teilweise nur zur Vermeidung von Rezidiven von Vorläuferläsionen angeraten.

Die S3-LL "Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien" empfiehlt explizit diese Impfung nicht. So ist in der Empfehlungen 09-10: Konsensbasierte Empfehlungen festgestellt: „Eine HPV-Impfung mit dem Ziel eines therapeutischen Nutzens im Rahmen der Behandlung bestehender HPV-assoziiierter Läsionen sollte nicht durchgeführt werden“. „Bei HPV-impfnaiven Frauen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) kann eine HPV-Impfung vor oder nach der Behandlung der CIN mit dem Ziel einer Reduktion der Wiedererkrankungsrate erwogen werden“ [63], [64]. Da es bislang keine Belege für eine mögliche Wirksamkeit einer Impfung in gleicher Intention bei manifestem Oropharynxkarzinom gibt, wird in Analogie zur Empfehlung beim Zervixkarzinom **keine Impfempfehlung** ausgesprochen. [63]

5.3 HPV-Screening Angebote

Jeder Biomarker, der für die Früherkennung von OPSCC, insbesondere HPV16-getriebener OPSCCs in der Normalbevölkerung eingesetzt würde, müsste daher eine Spezifität von annähernd 100% haben, um nicht viel mehr falsch-positive als richtig-positive Testergebnisse zu generieren, deren Verhältnis sich als Positiver Vorhersagewert („positive predictive value“, PPV) ausdrücken lässt. Selbst bei einer Sensitivität von 100% (alle Erkrankten werden auch als solche identifiziert) generiert ein Test mit 99% Spezifität bei 100 getesteten Individuen ein (n=1) falsch-positives Testergebnis. Dies würde bei Durchführung von 100.000 Tests in 1.000 positiven Testergebnissen resultieren, von denen auf Grund der Seltenheit der Erkrankung (ca. 10/100.000) allerdings maximal 10 richtig-positiv sein können, d.h. es gäbe ca. 100-mal mehr falsch-positive als richtig-positive Testergebnisse, bzw. einen PPV von 1%. Ein solcher Test ist auf Grund der damit verbundenen psychischen Belastung für die falsch-positiv getesteten Personen unzumutbar, und auf Grund der diagnostischen Folgekosten aller positiv Getesteten nicht kosteneffizient. Diese Zusammenhänge und grundsätzlichen Implikationen für das Screening von OPSCC wurden sehr grundlegend bei [65] dargestellt und diskutiert.

Anders als beim Zervixkarzinom ist der Ort der HPV-Primärinfektion im Kopf- und Halsbereich unbekannt und damit nicht gezielt zu beproben. Es gibt keine beschriebenen Vorläuferläsionen für HPV-OPSCC, die klinisch detektierbar wären und damit einen Endpunkt für ein Screeningverfahren darstellen würden. Machbar erscheint daher allenfalls die frühe Detektion von kleinen Tumoren in symptomlosen Patienten mit Hilfe verschiedener HPV-Biomarker, mit dem Ziel, die Behandlungs-Morbidität und damit post-therapeutische Lebensqualität zu verbessern.

Bürstenzytologien der Gaumenmandeln und des Zungengrundes werden bei wachen Personen schlecht toleriert [66] und sind wegen des schlechten Zugangs zu den Tonsillenkrypten, in denen die Tumoren häufig entstehen, wenig sensitiv [67]. Mund- und Rachen-Spülproben werden in verschiedenen Studien zur Detektion von oralen HPV-Infektionen genutzt [53] [68] [55], zeigen aber selbst bei inzidenten HPV-positiven OPSCC-Patienten nur eine Sensitivität von ca. 50% [69] bzw. erwiesen sich für eine

Anwendung außerhalb von Studien als zu wenig sensitiv [70]. Hinzu kommt, dass es kaum Daten gibt, die darauf hindeuten, dass sich die Entstehung von HPV-positiven OPSCC durch Messung von oraler HPV DNA vorhersagen lässt [53].

Antikörper gegen frühe HPV16-Proteine, insb. das Onkoprotein E6 (in geringerem Umfang auch E2) sind dagegen sehr sensitive (ca. 90%) und spezifische (ca. 99%) Marker für HPV16-positive OPC zum Zeitpunkt der Diagnose [71], und sind Jahre bis Jahrzehnte vor der Diagnose messbar [72], [3], [73]. Sie werden in verschiedenen Studien aktiv als Früherkennungsmarker untersucht [74], [75]. Wichtig ist die Differenzierung zwischen Antikörpern gegen Virusproteine, die früh („early“, E) oder spät („late“, L) während des viralen Replikationszyklus exprimiert werden, da letztere, insb. Antikörper gegen das Hauptkapsidprotein L1, auch bei natürlicher HPV-Infektion und HPV-Impfung auftreten, und daher zur HPV-OPSCC-Vorhersage gänzlich ungeeignet sind [76].

Eine "Liquid Biopsy", also die Detektion von zellfreier bzw. zirkulierender HPV DNA (cfDNA, ctDNA) aus peripherem Blut bzw. Plasma mittels droplet digital PCR (ddPCR) oder next generation sequencing (NGS), ist sehr sensitiv [77], der prognostische Wert lässt sich aber auf Grund der zurzeit unzureichenden Datenlage noch nicht gut abschätzen [78].

Die posttherapeutische Verlaufskontrolle stellt ein gänzlich anderes Anwendungsgebiet für HPV-Biomarker dar. Die Vorhersage von Therapieerfolg bzw. -versagen mit Hilfe von frühen HPV-Antikörpern erscheint nicht vielversprechend, da die Kinetik der Antikörperantwort stark verzögert ist, d.h. auch erfolgreiche Tumorbildung führt nicht zu vollständiger Seroreversion [79]. Im Gegensatz dazu erscheint der HPV-DNA-Nachweis in "Liquid Biopsies" in der Tumornachsorge als Tumormarker sehr gut geeignet zu sein [80] [81]. Der Nachweis von HPV-DNA in Mundspülungen erwies sich wegen der geringen Sensitivität in einer deutschen Feasibility-Studie dagegen als für einen Routine-Einsatz ungeeignet [70].

Die Vorhersage von HPV-positiven OPSCC mit Hilfe von Antikörpern gegen frühe HPV-Proteine erscheint also vielversprechend, die Machbarkeit ist allerdings auf Grund der oben geschilderten Schwierigkeiten, die mit dem Screening für seltene Erkrankungen verbunden sind, nicht abschließend geklärt. Robbins et al. [74] schätzen, dass ein HPV16 E6 seropositiver 50-jähriger Mann ein Risiko von 7.3% bzw. 17.4% hat, in den nächsten 5 bzw. 10 Jahren an einem HPV-positiven OPSCC zu erkranken (Lebensalter 60: 14.4% bzw. 27.1%). Das Risikomaximum für Frauen liegt bei einer 60-jährigen Frau bei 5.5% für die nächsten 10 Jahre. Diese Berechnungen beruhen allerdings auf Zahlen aus den USA, wo sowohl die OPSCC-Inzidenzrate als auch der Anteil der HPV-getriebenen OPSCCs unter allen OPSCCs deutlich höher sind als in Deutschland. Außerhalb internationaler klinischer Studien [82] ist HPV-Serologie für den Nachweis von Antikörpern gegen „frühe“ Virusproteine nicht routinemäßig zugänglich. Für ein effektives Screening wäre zudem ein definiertes Risikoprofil zur Eingrenzung von Risikogruppen notwendig. Brenner et al., D´Souza et al. und Giuliano et al. [54] [53] [55] beschreiben als Risikofaktoren für das Auftreten von frühen HPV-Antikörpern im Wesentlichen riskantes Sexualverhalten in USA, wobei dies in Kohorten aus Deutschland (wie oben ausführlicher beschrieben) nicht beobachtet wurde [83] [84]. Die Nutzung dieser für USA und Kanada wahrscheinlich zutreffenden, aber in Deutschland möglicherweise nicht ohne weiteres übertragbaren Informationen für ein organisiertes Screeningverfahren erscheint daher auch in Hinblick auf die Seltenheit der Erkrankung nur eingeschränkt machbar/sinnvoll, sodass aktuell ein generelles

Screening sowohl der Bevölkerung als auch besonderer Risikogruppen nicht empfohlen wird.

6 Prognose, Prädiktoren

6.1	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	HPV16-assoziierte Oropharynxkarzinome sind prognostisch besser als HPV-negative.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

6.1 Prognostische Faktoren des Oropharynxkarzinoms in Abhängigkeit von HPV16

Für die Gruppe der Oropharynxkarzinom (OPSCC)-Patienten fällt auf, dass die „klassischen“ Risikofaktoren Tabak-/Alkoholkonsum in den Schatten der prominent gewordenen und kausal hinreichend untermauerten Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (überwiegend Hochrisiko-Subtyp-HPV-16) getreten sind (insbesondere die am stärksten zunehmenden Tonsillen- und Zungengrundkarzinome). Man geht heute davon aus, dass es sich bei HPV-assoziierten OPSCC um eine genetisch diverse, von HPV-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidbare eigene Subgruppe mit erheblich besserer Prognose handelt [\[39\]](#),[\[40\]](#) [\[41\]](#), [\[85\]](#), [\[42\]](#).

Aus retrospektiven Analysen liegt die Vermutung nahe, dass HPV-assoziierte OPSCC erheblich besser auf die bisherigen Therapiekonzepte ansprechen. Sowohl nach primärer chirurgischer als auch Radio- bzw. Radiochemo- bzw. Anti-EGFR-Behandlung zeigte diese Tumorgruppe ein signifikant besseres Überleben. HPV ist kein Prädiktor für ein spezifisches Therapieregime und die Prognose ist nach primärer Chirurgie plus adjuvanter Behandlung und primärer Radiochemotherapie in retrospektiven Kohorten vergleichbar. [\[86\]](#) In der Mehrheit der Studien lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren im Durchschnitt aller Erstdiagnosestadien für HPV-positive (bzw. p16-positive) OPSCC bei bis zu 80 % und für HPV-negative bei 30–35 % [\[23\]](#).

Den zentralen Ausschlag für die HPV16-abhängigen therapeutischen Betrachtungen gaben die im Jahr 2010 publizierten retrospektiven Analysen einer amerikanischen Studie (RTOG 0129), bei der eine akzeleriert-fraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin mit einer Standard-fraktionierten Strahlentherapie mit Cisplatin verglichen wurde. Kian Ang (hoch anerkannter Strahlentherapeut vom M.D. Anderson Cancer Center USA., der maßgeblich die klinische Berücksichtigung von

HPV16 durchgesetzt hat und leider 2013 unverhofft verstorben ist) [8] konnte abhängig von Tabakkonsum, HPV-16-Status, N-Status und Tumorgroße folgenden richtungsweisenden 3-gliedrigen Score erarbeiten (*the good, the bad, the ugly*):

- Low-Risk-Tumoren: HPV-16-positiv, ≤ 10 Pack Years oder >10 Pack Years + N0–N2a
- Intermediate-Risk-Tumoren: HPV-16-positiv + > 10 Pack Years + N2b–N3 oder HPV-16-negativ + ≤ 10 Pack Years + T2–T3
- High-Risk-Tumoren: alle anderen HPV-negativen

(UICC 7. Edition)

Die HPV-16-positiven Niemalsraucher unterschieden sich im 5-Jahres-Überleben von den HPV-16-negativen Starkrauchern bezüglich des 5-Jahres-Überlebens um fast 50 % [8] (beachte: hier wurde die 7. Edition der TNM-Klassifikation zugrunde gelegt). Die von Ang vorgeschlagene Stratifizierung differenziert allerdings nicht in allen retrospektiven Kohorten in vergleichbarer Weise. Bei HPV-positiven Tumoren war geringer Tabakkonsum in verschiedenen Studien nicht Prognose-relevant.[87]

Dagegen handelt es sich bei dem Oro (HPV-16/p16 negativ) - und Hypopharynxkarzinom um Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes, die nahezu identische Risikofaktoren und oft prä maligne Vorläuferläsionen aufweisen (Übersicht siehe Abschnitt 4.3.3). In Analogie zum Larynxkarzinom kann für das Oro- und Hypopharynxkarzinom postuliert werden, dass die Prognose im Wesentlichen von der Lokalisation, TNM-Klassifikation und vom R-Status abhängt. Ferner sind die Differenzierung und das Vorhandensein einer Lymphgefäßinvasion (Lymphangiosis carcinomatosa) prognoserelevant. Oropharyngeale Karzinome haben bessere Prognose als hypopharyngeale Karzinome.

In beiden bisher erschienen S3-Leitlinien zu Larynxkarzinom und Mundhöhlenkarzinom wurden zu prä malignen Läsionen, Risikofaktoren und prognostischen Faktoren Übersichtstexte erstellt, die in gleichem Maße für das Oro- und Hypopharynxkarzinom gelten (Übersicht siehe S3-LL Mundhöhlenkarzinom 007-100OL, 2021, Kap.7.4; Übersicht siehe S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL; Kap.3.2.1; 4).

6.2 Stellenwert von p16 als HPV16-Surogat-Parameter

Das p16 Protein wird vom CDKN2A Gen kodiert, ist ein CDK (cyclin-dependent kinase) Inhibitor und spielt eine zentrale Rolle bei der Zellzyklusregulation sowie zellulären Seneszenz [88], [89]. Bei Noxen-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren ist p16 oft durch Methylierung, Mutationen oder Deletionen inhibiert (Network CGA). Im Gegensatz hierzu sind beim HPV-assoziierten OPSCC die Tumorzellen meist durch eine starke p16 Überexpression charakterisiert, die durch die Aktivität der viralen HPV-Onkoproteine, insbesondere E7, bedingt ist und als Surogat-Parameter für diese Entität verwendet werden kann [43], [44], [90] [42], [91].

Daher wird der p16 Nachweis über eine immunhistochemische Färbung (p16-IHC) mit FFPE-Tumorschnitten nach der aktuellen Ausgabe der TNM Klassifikation (AJCC 8th Edition) sowie den CAP (College of American Pathologists) und ASCO (American Society of Clinical Oncology) Leitlinien als geeigneter Surrogat-Parameter für den HPV-Status beim OPSCC in der Routinediagnostik empfohlen [92], [93], [91]. Für einen positiven Nachweis sollten mindestens 70% der Tumorzellen eine heterogene, nukleäre sowie zytoplasmatische Färbung bei einer moderaten bis starken Intensität aufweisen.

Vergleichende Untersuchungen der IHC Färbung mit kommerziellen anti-p16 Antikörpern und FFPE Tumorschnitten ergaben moderate Unterschiede in der Spezifität, Intensität und Variabilität in der Beurteilung durch unabhängige Beobachter [94] [95].

Patienten mit einem p16+/HPV16- OPSCC haben eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu p16+/HPV+ Tumoren [49], [96] [97] [98] [99], [100] und zeigen ein etwas besseres Risikoprofil als HPV-/p16- Tumoren [49], [101]. In einer aktuellen gepoolten Analyse von 13 Studien bzw. Kohorten europaweit (7895 Patienten) konnten Mehanna et al zeigen, dass das 5-Jahres-Gesamtüberleben für Patienten mit Status p16+/HPV16+ 81,1 % (95 % KI 79,5–82,7), für p16-/HPV16- 40,4 % (38,6–42,4) , für p16-/ HPV16+ 53,2 % (46,6–60,8) und für p16+/HPV16- 54,7 % (49,2–60,9) betrug. Patienten mit discordantem OPSCC (p16-/HPV+ oder p16+/HPV-) hatten eine signifikant schlechtere Verlaufsprognose als Patienten mit p16+/HPV+ OPSCC und eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit p16-/HPV16- OPSCC. In den aus Deutschland eingebrachten Kollektiven (1035 Patienten aus Köln, Gießen, Kiel) betrug der Anteil an p16-/HPV16+ 1,4-13,1%, p16+/HPV- 2,7-9,4% [49]. Somit erscheint ein zusätzlicher, HPV-spezifischer Nachweis über virale DNA oder RNA in Kombination mit der p16-IHC dringend erforderlich für den Einschluss von Patienten in klinischen Studien [92] [93]. Beim Bericht des Testergebnisses sollte angegeben werden, ob der Nachweis mit p16-IHC als Surrogat-Parameter (p16-positiv) oder einer HPV-spezifischen Methode (HPV-positiv) erfolgte [92]

Da die entsprechende Morphologie einer gewissen Variationsbreite unterliegt, ist eine alleinige histologische Zuordnung zur sicheren HPV-Detektion im engeren Sinne unzuverlässig. Der Nachweis von HPV16-mRNA E6*I, einer für die neoplastische Transformation verursachenden Proteine E6 und E7 kodierenden Sequenz, wird derzeit als sicherste Nachweismethode der definitiven HPV16-Assoziation angesehen; ist oft aber in der Routine nicht möglich (Frischmaterial) [23]. Tatsächlich berichten relevante Arbeitsgruppen von 15% -29,7% der p16-positiven OPSCCs, die schließlich in der "Polymerase Chain Reaction" (PCR) und "In-Situ Hybridization" HPV16-negativ waren [49], [50], [51]. Am höchsten war die Diskordanz p16+/HPV16- bei Oropharynx-Sublokalisationen außerhalb Tonsillen und Zungengrund [49].

Als sicherste Nachweismethode der definitiven HPV-16-Assoziation bei Oropharynxkarzinomen wird also derzeit der Nachweis von HPV-16-mRNA E6*I angesehen.

Die Sensitivität und Spezifität der p16-IHC als Surrogat-Parameter für das Vorhandensein einer tatsächlichen HPV-Assoziation wurde in zahlreichen Studien untersucht. Eine Metaanalyse von 24 Studien ergab für die alleinige p16-IHC eine Sensitivität von 94% (95%-CI: 91-97%) und eine Spezifität von 83% (95%-CI: 78-88%) im Vergleich zum Nachweis von viralen E6/E7-Transkripten als Referenz [102]. Eine hohe Sensitivität aber moderate Spezifität bei der Diagnose eines HPV-positiven OPSCC wurde in aktuelleren Studien bestätigt, wobei **zusammengefasst der Anteil an p16+/HPV16- OPSCC zwischen 4-29% liegt** [92] [93], [96] [97] [98].

Holzinger et al [103] konnten durch Kombination von p16 und pRb ICH zeigen, dass man bei erhöhter p16-Expression in Kombination mit Unterexpression von pRb die Sensitivität und Spezifität deutlich erhöhen kann (78% sensitivity, 93% specificity, 78% PPV, 93% NPV). Die überwiegende Mehrzahl der retrospektiven Studien stellt also p16 in den Vordergrund und setzt die Assoziation mit HPV-16 trotz der oben beschriebenen Unschärfe als Äquivalent fest. Nicht zuletzt deshalb sollten therapeutische Ableitungen

auf Basis der retrospektiven Analysen sehr sorgfältig abgewogen werden. In der 8. Edition der TNM-Klassifikation wird allerdings (aktuell noch) lediglich p16 als Diskriminator gefordert.

Neben der p16-IHC als Surrogat-Parameter existieren mehrere etablierte Methoden für den Nachweis eines HPV-positiven OPSCC mit Tumorgewebe. Diese beruhen auf dem Nachweis viraler DNA oder RNA über in situ Hybridisierung (ISH) oder PCR-basierten Technologien anhand von frischen Tumorproben oder Gewebeschnitten [98]. Als Referenz bzw. Goldstandard für die Detektion eines HPV-positiven OPSCC mit Tumorgewebe wird häufig der Nachweis von Transkripten der viralen Onkoproteine E6 und/oder E7 verwendet [104]. Der Nachweis viraler Transkripte ist jedoch technisch anspruchsvoller und teurer, was die Umsetzung in der aktuellen Routinediagnostik erschwert [104] [93]. Moderne ddPCR (droplet digital PCR) und NGS (next generation sequencing) basierte Technologien ermöglichen die nicht-invasive Detektion von zirkulierender HPV-DNA im Blut oder Speichel [98]. Mehrere prospektive Studien ergaben eine hohe Übereinstimmung zwischen dem HPV Nachweis im Blut und dem Tumorgewebe und belegen das Potential der zirkulierenden HPV-DNA bei der Beurteilung des Therapieerfolgs und Überwachung des Rezidivrisikos beim primären HPV-positiven OPSCC sowie Rezidiven bzw. Metastasen [105], [106], [107] [108], [109] [110]. In einem direkten Vergleich mit Blut- und Speichelproben von 66 Patienten mit einem HPV16-positiven OPSCC zeigte die NGS Technologie im Vergleich zur ddPCR oder quantitativen RT-PCR die höchste Sensitivität beim Nachweis von HPV-DNA. Diese Daten sowie die praktische Umsetzung in der klinischen Routine müssen jedoch in größeren und standardisierten, klinischen Studien bestätigt und überprüft werden [98] [106], [110].

insbesondere auf Grundlage der ICON-S-Studie wurde die Novellierung der TNM-Klassifikation für Oropharynxkarzinome grundsätzlich überarbeitet [111] [112] [113] [92]. Aktuell liegt die 8. Edition der TNM-Klassifikation (UICC, AJCC) vor, in der eine p16-assoziierte, unterschiedliche Betrachtung mit einer Neuordnung der Tumorstadien und des N-Status eingeführt wurde. Die für die TNM-Klassifikation zugrundeliegende anatomische Zuordnung und Festlegung der Regionen wurde in Kap. 3 ausführlich dargelegt.

Ist also ein OPSCC p16-positiv, werden unter Stadium I anstatt wie bisher nicht nur ausschließlich pT1N0M0-Tumoren subsummiert, sondern neuerdings pT1,2 pN0,1-Tumoren zusammengefasst. Stadium II erlaubt sogar pT1,2 pN2- und pT3 pN0,1-Tumoren, gegenüber vorher ausschließlich pT2N0; Stadium III inkludiert pT3 pN2 und pT4 pN0-2 (8. Edition TNM 2017). Die Stadieneinteilung beim p16-positiven OPSCC wird klinisch und pathologisch unterschieden. cN2 ist Stadium II und pN2 ist Stadium III. Zu beachten ist auch, dass die N-Kategorie entsprechend der Anzahl der positiven Lymphknoten (pN1: 1-4; pN2: ≥ 5) und damit gegenüber allen anderen Plattenepithelkarzinomen abweichend kategorisiert wird und eine tumordurchbrochene Lymphknotenkapsel(extrakapsuläre Ausdehnung, ECS) [114] keine Berücksichtigung mehr findet. Mehrere Autoren beklagen das hierdurch erzwungene rein klassifikatorische „Downstaging“, welches mit der bislang lediglich retrospektiv beobachteten schlechteren Stadiendiskriminierung bei p16-positiven Oropharynxkarzinomen in der 7. Edition der TNM-Klassifikation begründet und durchgesetzt wurde. Ferner wurden klinisch und pathologisch unterschiedliche TN-Stadien eingeführt. Die Änderungen wurden also maßgeblich unter dem Aspekt der rein prognostischen Bedeutung durchgeführt. Man muss also bei der Betrachtung von Tumorstadien sehr darauf achten, insbesondere bei paralleler Tabak-, Alkohol- und HPV-Assoziation, nicht in die Gefahr des „under treatments“ zu geraten [115] [116],

[117]. Die TNM-Klassifikation des Hypopharynxkarzinoms wurde gegenüber der 7. Edition nicht verändert.

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

Verweis: In beiden bisher erschienen S3-Leitlinien zu Larynxkarzinom und Mundhöhlenkarzinom wurden zu prämaligen Läsionen, Risikofaktoren und prognostischen Faktoren Übersichtstexte erstellt, die in gleichem Maße für das Oro- und Hypopharynxkarzinom gelten (Übersicht siehe S3-LL Mundhöhlenkarzinom 007-100OL, 2021, Kap.7.4; Übersicht siehe S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL; Kap.3.2.1; 4).

6.4 Definition anatomische Region, TNM

6.4.1 TNM Oropharynxkarzinom, Diskrimination nach p16

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

UICC-Stadium für p16-positive Karzinome anhand des klinischen und des pathologischenT-/N-Stadiums (TNM 8. Edition; [112])

Tabelle 8: 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 9: 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 10: 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

T-Status Primärtumor (klinisch und pathologisch identisch)

TX: Primärtumor kann nicht ermittelt werden

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor ≤ 2 cm in größter AusdehnungT2: Tumor > 2 cm und ≤ 4 cmT3: Tumor > 4 cm, oder Tumorausdehnung zur lingualen Fläche der Epiglottis

T4: moderat oder sehr fortgeschritten

T4a: moderat fortgeschrittene Erkrankung mit Infiltration: Larynx (weiter als linguale Epiglottisfläche), äußere Zungenmuskulatur, mediale Pterygoidmuskulatur, harter Gaumen, Mandibula

T4b: weit fortgeschrittene Erkrankung mit Einhüllung der Carotis (com. oder interna) oder Infiltration von: laterale Pterygoidmuskulatur, processus pterygoideus, lateraler Nasopharynx, Schädelbasis

Klinischer Halslymphknoten-Status (cN)

Klinische Kriterien gelten für nicht chirurgisch behandelte Patienten ohne zervikale Lymphknotendisektion (Neck dissection). Die klinische Bewertung fasst Informationen aus Quellen wie körperliche Untersuchung, Bildgebung und Feinnadelaspiration zusammen.

NX: Nodalstatus kann nicht erfasst werden

N0: keine regional vergrößerten bzw. metastasensuspekte Lymphknoten

N1: Metastase in einem ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und keine extranodale Ausbreitung, ECS(–)

N2

N2a: Metastase in einem ipsilateralen Knoten, > 3 cm und ≤ 6 cm, und ECS(–)

N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ECS(–)

N2c: Metastasen in bilateralen oder contralateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ECS(–)

N3

N3a: Metastasen in einem Knoten, > 6 cm, und ECS(–)

N3b: Metastasen in einem Knoten klinisch offensichtlichem ECS(+) (ECSc)

Pathologischer Halslymphknoten-Status (pN)

Pathologische Kriterien gelten für chirurgisch behandelte Patienten mit zervikaler Lymphknotendisektion (Neck dissection), bei denen mehrere ganze Lymphknoten für die mikroskopische Beurteilung verfügbar sind.

NX: Nodalstatus kann nicht erfasst werden

N0: Keine Metastasen in den untersuchten LKs

N1: Metastase in einem ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und keine extranodale Ausbreitung, ECS(–)

N2

N2a: Metastase in einem ipsilateralen Knoten, > 3 cm und ≤ 6 cm, und ECS(–); oder Metastase in einem ipsilateralen Knoten, ≤ 3 cm, und ECS(+)

N2b: Metastase in multiplen ipsilateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ECS(–)

N2c: Metastasen in bilateralen oder contralateralen Knoten, alle ≤ 6 cm, und ECS(–)

N3

N3a: Metastasen in einem Knoten, > 6 cm, und ECS(–)

N3b: Metastase in einzelndem ipsilateralen Knoten, >3 cm, und ECS(+); oder multiple ipsilaterale, contralaterale, oder bilaterale Knoten mit ECS(+); oder einzelner contralateraler Knoten jeglicher Größe und ECS(+)

Fernmetastasen (M)

Die Begriffe pM0 und MX sind keine gültigen TNM-Kategorien. Folgende Kategorien können verwendet werden:

cM0: Kein Hinweis auf Fernmetastasen

cM1: Hohe Wahrscheinlichkeit vorhandener Fernmetastasen (hohe Evidenz in der Bildgebung)

pM1: Vorhandene Fernmetastasen, histologisch gesichert

(TNM 8. Edition^[112])

6.4.2 TNM Hypopharynxkarzinom

Tabelle 11: 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

T-Status Primärtumor

TX: Primärtumor kann nicht ermittelt werden

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor begrenzt auf eine Untereinheit des Hypopharynx (linker oder rechter Sinus pyriformis, hintere Wand des Hypopharynx oder Postkrikoidregion) und/oder Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung

T2: Tumor dehnt sich in die angrenzenden Untereinheiten des Hypopharynx oder die angrenzenden Nachbarstrukturen (Larynx, Oropharynx) aus und/oder Tumor > 2 cm und ≤ 4 cm ohne Fixierung des Hemilarynx

T3: Tumor >4 cm, oder klinische Fixierung des Hemilarynx, oder Ausdehnung in die ösophageale Mucosa

T4: moderat oder sehr fortgeschrittene Erkrankung

T4a: moderat fortgeschrittene Erkrankung mit Infiltration: Schilddknorpel, Ringknorpel des Larynx, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophaguskulatur, prälaryngeales Weichgewebe, (Muskulatur, Subcutis)

T4b: weit fortgeschrittene Erkrankung mit Einhüllung der Carotis (com. oder interna) oder Infiltration von Mediastinum, prävertebrale Faszie

cN, pN, M analog zu Oropharynx (siehe oben)

(TNM 8. Edition, keine Änderung gegenüber 7. Edition TNM-Klassifikation)

R-Klassifikation (gilt generell für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, also gleichermaßen für Oro- und Hypopharynxkarzinome)

Die Kategorien der R-Klassifikation sind klar definiert. R gehören nicht zur obligaten TNM-Klassifikation, sondern beschreibt das Vorhandensein von Residualtumor nach Therapie, meistens nach einer operativen Therapie. Da die Anwendung der R-Klassifikation wichtige Informationen zu einer eventuell notwendigen weiteren Therapie und zur Prognose der Patienten beiträgt und da diese in der S3-Leitlinien gefordert wird, sollen einige Prinzipien nachfolgend dargestellt werden. Als R0 werden Karzinome definiert, die in sano reseziert wurden, der exakte Abstand von Tumorverbänden zum Resektionsrand spielt keine Rolle, solange der unmittelbare Rand tumorfrei ist. Der minimale Abstand der Tumorverbände zum Resektionsrand sollte für alle relevanten Resektionsränder exakt angegeben werden (in mm/cm, siehe weiter unten). Eine R1-Situation liegt vor, wenn der Tumor mikroskopisch einen der Präparateränder unmittelbar erreicht, eine R2-Situation liegt vor, wenn makroskopisch Tumor im Patienten verblieben ist (dies gilt auch z. B. im Falle eines in sano operierten Primärtumors bei klinisch bekannter nicht operativ sanierter Metastasierung). Eine RX-Situation liegt vor, wenn der Resektionsrand histomorphologisch nicht sicher beurteilt werden kann (z.B. bei stark fragmentiertem Material). (Übersicht siehe S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL; Kap.4.3).

6.5 Histopathologischer Befundbericht

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Folgende Parameter sollen in dem histopathologischen Befundbericht angegeben werden • 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 Absetzungsänder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. • R-Klassifikation 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.	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die Tumorsektion 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. In diesem Fall sollen die Tumorfragmente markiert und zueinander entsprechend der Resektion angeordnet werden. Die transtumoralen Schnittänder sollen von den äußeren, als Randschnitt relevanten Arealen getrennt markiert werden. Die anschließenden Schnellschnitte sollen eindeutig zu den Resektionsrändern zuzuordnen sein.	
	Starker Konsens	

Der histopathologische Befundbericht ist bereits ausführlich in der S3-Leitlinie Larynxkarzinom ausgeführt worden und wird lediglich um den p16-Befund in der vorliegenden Leitlinie ergänzt [2].

Zur pTNM-Klassifikation als Basis der pathologischen Beurteilung von Resektaten ist bereits oben erläuternd Stellung bezogen worden. Die Therapieentscheidung beeinflussen darüber hinaus folgende teilweise auch mit pTNM assoziierten bzw. dort abgebildeten Parameter:

- Tumorlokalisation und -größe,
- histologischer Tumortyp nach aktueller WHO-Klassifikation [38], [118] [37],
- lokale Tumorausdehnung, infiltrierte Strukturen,
- Lymphknotenmetastasen nach Level (siehe Abbildung Halslevels nach Robbins) und Seite getrennt:
 - Anzahl der untersuchten LK,
 - Anzahl der befallenen LK,
 - größter Durchmesser der Lymphknotenmetastasen,
 - kapselüberschreitendes Tumorwachstum,
 - Lymphgefäß-/Veneninvasion und perineurale Invasion,
- Vorhandensein einer in situ Komponente (mit Größe),
- Differenzierung des Tumors entsprechend dem etablierten Graduierungsschema [119],
- Abstand zu den lateralen und basalen Resektaträndern für alle relevanten Absetzungsänder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm.
- R-Klassifikation
- 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 [92], [93], [91].

Bei Biopsien soll die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen. Resektate für den Pathologen sollen mit topographisch eindeutigen Informationen bezüglich der anatomischen Ausrichtung und der genauen Lokalisation versehen werden.

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

Biopsate:

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

Resektate:

Im Fall von Resektaten soll das Tumorpräparat vom Operateur mit klarer Bezeichnung der anatomischen Topographie (Faden- oder Farbmarkierung, Nadelmarkierung, Uhrzifferblattschema) an den Pathologen übersandt werden (BDP2017). Im Zweifelsfall

sollte eine persönliche Rücksprache erfolgen. Bei einer Neck dissection müssen die Level separat markiert oder als einzelne Präparate portioniert zur pathohistologischen Untersuchung eingeschickt werden. Die Schnittränder am Resektat können nach klinischer Relevanz mittels Schnellschnitt untersucht werden, damit bei Tumorbefall eventuell in gleicher Sitzung nachreseziert werden kann. Zu favorisieren ist eine "en bloc"-Übersendung und eine Schnellschnittentnahme der Resektatränder durch den Operateur oder den Pathologen. Areale mit spezifischen klinischen Fragestellungen sollten hierbei gesondert markiert werden. Diese Vorgehensweise erhält die Integrität des Präparates bestmöglich und erlaubt die sicherste Aussage zum R-Status, da nicht retrospektiv kleinteilige Entnahmen virtuell aneinander adaptiert werden müssen.

Transorale Roboterchirurgie (TORS) oder Laser-Mikrochirurgie (TLM) Resektionen von Primärtumoren des Oro- und Hypopharynx sind zunehmend angewandte Ansätze zur Krebsresektion bei ausgewählten Patienten mit zugänglichen Tumoren. Onkologische Prinzipien ähneln offenen Verfahren. Sollte also 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 idealerweise ebenfalls als Schnellschnitte zu den Pathologen geschickt werden sollten. In diesem Fall sollten die Tumorfragmente auf Kork markiert und zueinander entsprechend der Resektion angeordnet werden. Die transtumoralen Schnittränder sollten von den äußeren, als Randschnitt relevanten Arealen getrennt markiert werden. Die anschließenden Schnellschnitte sollten eindeutig zu den Resektionsrändern zuzuordnen sein. Hierzu empfiehlt es sich, den Pathologen in den OP einzuladen und gemeinsam ein Dokumentationskonzept zu verabreden. Hierdurch wird es möglich, auch nach Piecemeal-Chirurgie einen abschließenden R-Status zu bestimmen. Die frühere prinzipielle Ablehnung der Angabe eines R-Status nach Piecemeal-Chirurgie mancher Pathologen, die dann RX klassifizierten, sollte im Rahmen der guten Interdisziplinarität überwunden werden.

Hals-Lymphknoten:

Eine lokoregionäre Metastasierung des Primärtumors in die Halslymphknoten ist ein verlässlicher negativer Prädiktor für die Prognose, wobei der Krankheitsverlauf umso ungünstiger ist, je mehr Lymphknoten befallen sind. Weiterhin beeinflussen eine Beteiligung der kaudalen Level (IV und V) und ein kapselüberschreitendes Wachstum die Prognose negativ [120], [120], [121], [122], [123] [124] [125] [126] [127]. Präferentiell erfolgt eine Portionierung der Level durch den Chirurgen, da selbst unter Anbringung von Markierungen eine exakte ex-situ Zuordnung in der Pathologie nur sehr eingeschränkt möglich ist. Hierbei ist eine Durchtrennung von Lymphknoten (insbesondere mit Tumorbefall) zu vermeiden. Die Lymphknoten sollten dem Level zugeordnet werden, in dem der größte Lymphknotendurchmesser zur Darstellung kommt. Strukturen von besonderem Interesse sollten gesondert markiert werden.

Der histopathologische Befund der Neck-dissection Präparate sollte die Halsseite, die ausgeräumten Level, die Gesamtanzahl der Lymphknoten mit Anzahl der befallenen Lymphknoten pro Level, den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase, zusätzlich entfernte Strukturen und - falls vorhanden - Angaben über ein Lymphknotenkapsel-überschreitendes Wachstum (Extra Nodal Extension, ENE) beinhalten. *Da die aktuelle Diskussion über die unterschiedlichen Ausdehnungen der ENE noch keine klinischen Implikationen ergeben hat, wird dieser Aspekt aktuell nicht weiter in dieser Leitlinie thematisiert.* Die Detektion von isolierten Tumorzellen in Lymphknoten bzw. von Mikrometastasen, die ausschließlich mittels Immunhistologie

nachgewiesen werden können, ist momentan noch von unklarer klinischer Relevanz [\[128\]](#).

Zu weiterführenden Erläuterungen bzgl. der histopathologischen Beurteilung von Oro- und Hypopharynxkarzinomen verweisen wir auf die aktuelle S1-Leitlinie zur pathologisch- anatomischen Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches 1. Auflage (BDP2017).

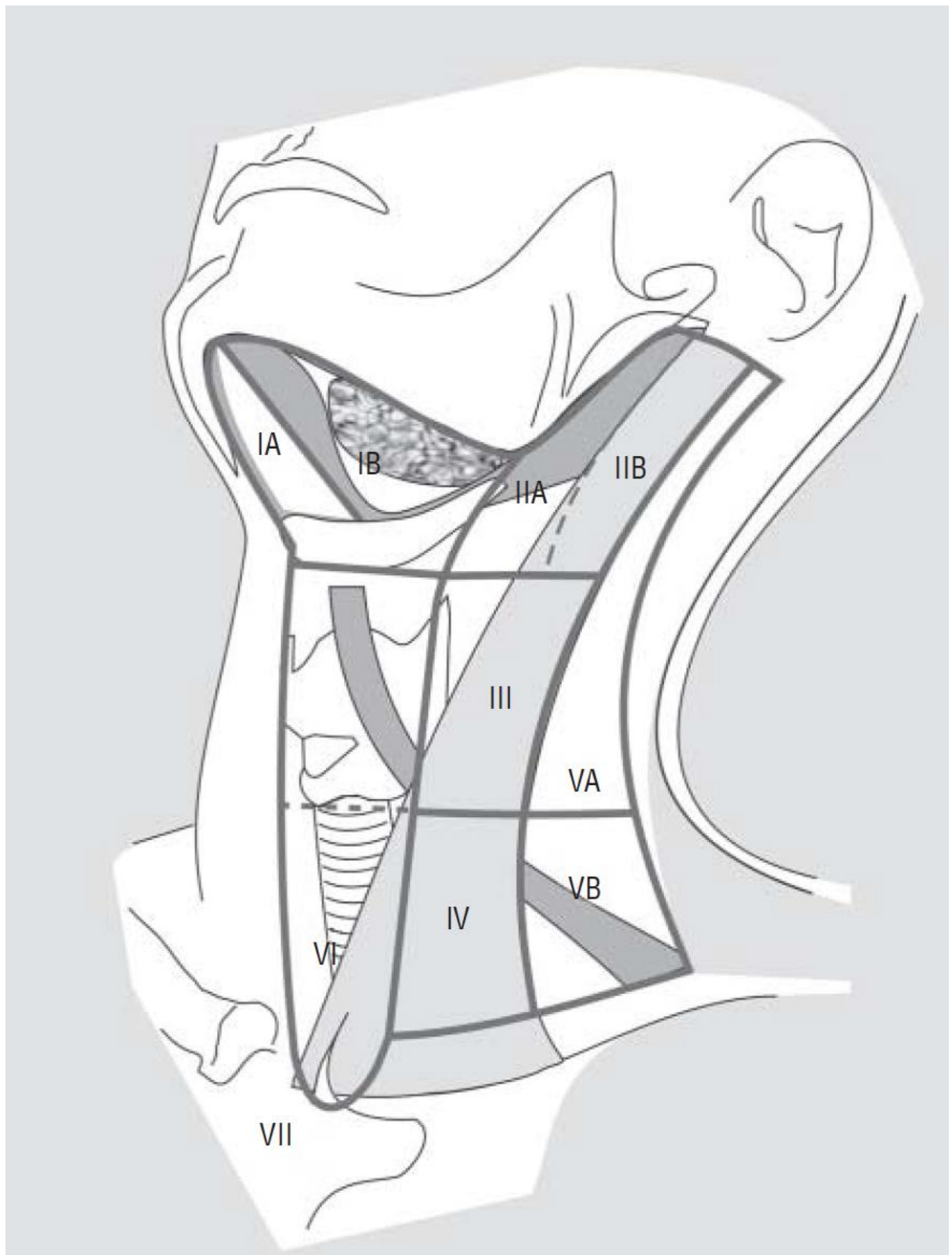


Abbildung 4: Halslevel nach Robbins (siehe Begleittext)

6.6 Chirurgischer Sicherheitsabstand

6.6	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Ein sauberer Resektionsrand („clear margin“) ist definiert als der Abstand von der invasiven Tumorfront, der 5 mm oder mehr vom resezierten Rand entfernt ist.	
	Starker Konsens	

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei R1-Resektion sollte bei Möglichkeit eine zweizeitige erneute Resektion durchgeführt werden, um eine abschließende R0-Resektion zu erreichen.	
	Starker Konsens	

[1], [2].

Ein übergeordnetes Ziel der onkologischen Chirurgie ist die vollständige Tumoresektion mit histologischem Nachweis tumorfreier Ränder. Die Randbewertung kann in Echtzeit intraoperativ durch Gefrierschnitt oder durch Bewertung von formalinfixierten Geweben erfolgen. Tumorfrie Ränder sind ein Grundsatz der chirurgischen Strategie zur Verringerung des Risikos eines lokalen Tumorzidivs. Umgekehrt erhöhen positive Ränder das Risiko eines Lokalrezidivs und sind eine Indikation für eine postoperative adjuvante Therapie [129]. Klassische Klinisch-pathologische Studien mit unverändert aktueller Relevanz haben die Bedeutung von knappen oder positiven Rändern und deren Zusammenhang mit einem lokalen Tumorzidiv gezeigt [130]. Andere Autoren beobachten lediglich bei R1 einen negativen Einfluss auf die Lokalrezidivfreiheit, nicht aber bei irgendwelchen Sicherheitsabständen in mm von der Tumorgrenze im Falle einer R0-Resektion [129]. Die Entnahme von Schnellschnitten (Gefrierschnitten) wird generell empfohlen. In einer jüngeren italienischen multizentrischen Studie (450 Patienten, 10 Zentren) konnte sogar gezeigt werden, dass bei den Patienten, bei denen die R0-Resektion intraoperativ durch Schnellschnitte verifiziert wurde, die lokale Kontrollrate doppelt so hoch wie bei denen ohne Schnellschnittverifikation war. Dies ist ein überraschendes, unerwartetes und nicht leicht erklärbares Ergebnis. Die Autoren gehen davon aus, dass die Schnellschnittbeurteilung ein Qualitätsindikator für die chirurgischen und pathologischen Verfahren und deren Wirksamkeit darstellt [129]. Wenn es einen anfänglichen Schnitt durch einen invasiven Tumor am Operationsrand gibt, können zusätzliche entnommene angrenzende Ränder vom Patienten (also nicht vom herausgenommenem Tumor) ein höheres Risiko für lokale Rückfälle bedeuten und sollten daher im Operationsbericht beschrieben werden. Bei der Gewinnung zusätzlicher Ränder vom Patienten könnte Unklarheit darüber bestehen, ob das aus dem Operationsbett entnommene Gewebe der tatsächlichen Stelle der positiven Ränder entspricht [131]. Wenn positive chirurgische Ränder gemeldet werden, sollte bei Möglichkeit eine erneute Resektion oder, wenn nicht sinnvoll möglich, eine adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden. Die Prognose des Patienten verschlechtert sich durch eine anfängliche R1-, oder knappe R0-Situation,

die durch eine Nachresektion an korrekter Stelle zur endgültigen stabilen R0-Situation führt, nicht [132], [133] [129].

Die Beurteilung der Gefrierschnittträger liegt immer im Ermessen des Chirurgen und sollte in Betracht gezogen werden, wenn dies die vollständige Entfernung des Tumors erleichtert. Das Erreichen ausreichend breiter Ränder kann die Resektion einer angrenzenden Struktur in der Mundhöhle oder im Laryngopharynx erfordern, wie z. B. Zungengrund und/oder vordere Zunge, Unterkiefer, Kehlkopf oder Teile des zervikalen Ösophagus.

Eine adäquate Resektion ist im aktuellen internationalen Konsens definiert als saubere Resektionsränder mit mindestens ausreichend Abstand zum groben Tumor, um einen klaren Gefrierschnitt und dauerhaft freie Ränder zu erhalten (kann oft 1,0–1,5 cm sichtbare und tastbare normale Schleimhaut bedeuten). Im Allgemeinen wird eine Gefrierschnittuntersuchung der Ränder in der Regel intraoperativ und wenn eine Resektionslinie aufgrund undeutlicher Tumorränder ungewiss frei ist oder der Verdacht auf eine Resterkrankung besteht (d. h. Weichgewebe, Knorpel, Halsschlagader, Schleimhautunregelmäßigkeiten) durchgeführt. Bei transoralen endoskopischen und robotischen Zugängen für Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome können Ränder von 1,5–2,0 mm akzeptabel sein, aber die Daten basieren auf retrospektiven Studien, sodass Vorsicht geboten ist [134]. Solche Ränder würden prinzipiell als „enge oder closed“ angesehen und werden für bestimmte Stellen, wie z.B. Zungengrund, als zu eng angesehen.

- **Ein sauberer Resektionsrand („clear margin“) ist definiert als der Abstand von der invasiven Tumorfront, der 5 mm oder mehr vom resezierten Rand entfernt ist.** Hierzu gibt es eine internationale Übereinkunft, die sich in den aktuellen NCCN-Guidelines widerspiegelt [135]. Bei Hypopharynxkarzinomen mit diffuser, teilweise submuköser Ausbreitung insbesondere in Richtung Ösophagus, sollten die 5 mm Sicherheitsabstand als absolutes Minimum angesehen werden, die nach internationaler Übereinkunft zur sicheren Resektion großzügig auf 1 cm erweitert werden können.
- Ein enger Rand ist definiert als der Abstand von der invasiven Tumorfront zum resezierten Rand, der je nach betroffener anatomischer Stelle weniger als 2–5 mm beträgt.
- Ein positiver Rand wird als Carcinoma in situ oder als invasives Karzinom am Resektionsrand definiert. Wenn ein Carcinoma in situ vorliegt und wenn durch Nachresektion zusätzliche saubere Schnittträger erzielt werden können, ist dies der bevorzugte Ansatz. Carcinoma in situ sollte nicht als Indikation für eine begleitende postoperative systemische Therapie/RT angesehen werden.

Wenn der Chirurg zusätzliche Nachresektate vom Patienten entnimmt, sollten sich die neuen Ränder auf die geometrische Ausrichtung des resezierten Tumorpräparats mit einer Aussage des Pathologen beziehen, dass dies der endgültige Resektionsrand und sein histologischer Status in der endgültigen Ausschreibung wird (NCCN Guideline Version 2.2022, SURG-A 4 of 8).

Auf die ungünstige prognostische Auswirkung einer Vorbehandlung (allen voran chirurgische Vorbehandlung) für die lokale Kontrolle ungeachtet einer R0-Resektion im Rahmen der Salvage-Chirurgie wurde hingewiesen [129]. Auch das Tumorgading (oft als inkonsistent und subjektiv kritisiert) scheint eine größere prognostische Rolle zu besitzen, als bislang angenommen. In der bereits erwähnten italienischen Multicenterstudie zeigte die Gruppe der gut differenzierten Plattenepithelkarzinome

gegenüber der Gruppe der schlecht differenzierten lokalisationsabhängig und unabhängig von einer R0-Resektion einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied im 5-Jahres "tumor relaps free survival" und OS [\[129\]](#)

7 Klinische Diagnostik

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine sofortige Überweisung zu einem entsprechenden Facharzt soll bei einem der folgenden Befunde erfolgen, wenn sie über vier Wochen anhalten: • 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	
	Starker Konsens	

Dieses Kapitel wird mit geringen Spezifikationen in Analogie zur S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.1; S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 007-100OL, Version 3.4, Kap. 5.1 ausgeführt [\[1\]](#), [\[2\]](#).

Verdächtig auf das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms ist jegliche Veränderung des Schluckens mit Fremdkörpergefühl. Alle Bezirke des Oro- und Hypopharynx können betroffen sein und führen zu unterschiedlichen Symptomen. Da die Hypopharynx- und Teile der Oropharynxschleimhaut der direkten Inspektion nicht zugänglich sind, können sichtbare Gewebsveränderungen, die bei anderen Lokalisationen, wie beispielsweise der vorderen Mundhöhle, im Vordergrund stehen, weder durch den Patienten noch durch den Arzt direkt entdeckt werden. Es müssen entsprechende endoskopische- /Spiegel-Untersuchungen erfolgen. Die Symptome sind je nach Lokalisation des Karzinoms sehr unterschiedlich. Bei hypopharyngealen und Zungengrund-Karzinomen dominieren Schluckbeschwerden, ein Kloßgefühl und Schluckschmerzen (ins Ohr ausstrahlend). Auch können sich Stimmveränderungen und Heiserkeit einstellen, im späteren Verlauf auch durch eine Behinderung der Atmung. Bei Persistenz der o.g. Symptome über vier Wochen muss eine fachärztliche Abklärung erfolgen.

Bereits initial kann eine Lymphknotenschwellung am Hals vorliegen, die mit entzündlichen Erkrankungen, etwa einer Pharyngo-Laryngitis oder einer Lymphadenitis verwechselt werden kann. Ein fortschreitendes Tumorwachstum führt zu zunehmenden funktionellen Beeinträchtigungen wie erheblichen Stimm- und Atemstörungen als auch Schwierigkeiten beim Schlucken sowie zu Ernährungsstörungen mit Gewichtsverlust. Es entwickeln sich starke, auch in die gesamte Kopf- und Nackenregion ausstrahlende Schmerzen. Bei bis zu 40 % der Patienten kann es bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose trotz eines klinisch unauffälligen Halses zu einem Befall der Halslymphknoten kommen. Eine sofortige Überweisung zu einem Spezialisten soll bei folgenden Befunden erfolgen, wenn sie über drei Wochen anhalten:

- 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

Eine intensivere Aufklärung der Bevölkerung und eine beschleunigte Weiterleitung von Patienten mit unklaren Befunden und mit spezieller Risikokonstellation zum Spezialisten sind notwendig, um das Zeitintervall vom ersten Symptom bis zum Einsetzen der tumorspezifischen Behandlung zu verkürzen (Make Sense Campaign der IAG-KHT, EHNS)

7.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung beim Verdacht auf ein Oro- bzw. Hypopharynxkarzinom umfasst nach allgemeiner Anamnese, Ganzkörperuntersuchung und Erfassung der relevanten Komorbiditäten die spezifischen HNO-Untersuchungen: Hierbei erfolgt die Spiegelung/Endoskopie der Mundhöhle, des Oro- und Hypopharynx und des Kehlkopfes in Phonations- und Respirationsstellung. Hierzu sollte ein 90° Lupenlaryngoskop eingesetzt werden, wobei meist eine Oberflächenanästhesie des Rachenraumes die Untersuchungsmöglichkeiten verbessert. Bei vielen Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches besteht ein erheblicher Würgereiz, der eine indirekte Untersuchung des Kehlkopfes, tiefen Oropharynx und Hypopharynxeingangs über die Mundhöhle erschwert oder gar unmöglich macht. In solchen Fällen ist nur eine flexibel endoskopische Untersuchung mit einem 4 mm flexiblen Rhino- Pharyngo-Laryngoskop möglich, das nach lokaler Oberflächenanästhesie über den unteren Nasengang und den Rachen bis zum Kehlkopf vorgeschoben wird. Neben der Beurteilung von pathologischen Schleimhautveränderungen muss ein besonderes Augenmerk auf die Stimm lippenbeweglichkeit gerichtet werden. Eine phoniatische Untersuchung zur Beurteilung des Schwingungsverhaltens der Stimm lippen insbesondere bei Hypopharynxkarzinomen mit beginnender Stimm lippenfixierung unter Zuhilfenahme eines Stroboskops ist empfehlenswert.

Auch eine systemische Tumoraussaat, besonders in die Lunge, ist möglich. Ist ein gleichzeitiger Befall mehrerer Regionen des Pharynx und Larynx vorhanden, so spricht man von multilokulärem Tumorwachstum. Aus diesem Grunde und wegen eines möglichen Vorhandenseins synchroner Zweitkarzinome im Bereich des Pharynx oder Larynx gehört die Endoskopie der benachbarten Schleimhautbereiche z.B. mit einem 90° Lupenlaryngoskop oder mit einem flexiblen Rhino-Pharyngo-Laryngoskop zur klinischen Primärdiagnostik beim Oro-, Hypopharynxkarzinom. Bei der Panendoskopie in Narkose können zusätzlich das Tracheo-Bronchial-System und der Ösophagus untersucht werden, um weitere Zweitkarzinome auszuschließen und in Relaxation die genaue Tumorausdehnung durch Palpation und Endoskopie zu bestimmen.

Suspekte Läsionen entfernt vom Primärtumor sollten jeweils gesondert biopsiert werden. In diesen Situationen kann zusätzlich eine Mappingbiopsie in unauffälligen Schleimhautarealen sinnvoll sein. Die klinische Untersuchung umfasst ferner die Palpation des Halses zur Aufdeckung von Lymphknotenmetastasen, die bei Neoplasieverdacht noch durch Ultraschall und CT/MRT ergänzt wird. Auch neuere

endoskopische Verfahren wie Coherenztomographie, Autofluoreszenz und Elektronische Chromoendoskopie (narrow band imaging) können Anwendung finden.

Im Rahmen der bislang wenig strukturierten Erfassung des individuellen Operationsrisikos bzw. der individuellen Belastungsgrenze hinsichtlich anstrengender therapeutischer Verfahren, rückt neuerdings die systematische Erfassung der Komorbiditäten und der sog. "Frailty" (Gebrechlichkeit: Zustand verringerter körperlicher Widerstandsfähigkeit nach einer Belastung) in den Vordergrund. Dies hängt auch mit der Diversifizierung des Therapieangebotes für Kopf-Hals-Krebs zusammen, das natürlich den individuellen Konditionen eines Patienten im Rahmen eines Risiko-Assessments (geriatric assessment) bezüglich unerwünschter therapiebedingter Komplikationen (adverse events) angepasst werden sollte. Patienten, die älter als 65 Jahre sind, stellen den Großteil der Krebspatienten dar, weshalb die Gruppe der älteren Patienten für die Behandlung in allen onkologischen Disziplinen besonders relevant und wichtig ist [136]. Daher wird die Beurteilung der Gebrechlichkeit bei älteren Patienten vor einer chirurgischen [137] oder onkologischen [138] Therapie empfohlen. Andererseits stellt eine erhöhte Symptombelastung einen wichtigen Risikofaktor für schlechte klinische Ergebnisse [139] und das Vorliegen psychischer Probleme [140] auch bei Krebspatienten dar. Aktuell stehen etablierte Instrumente, wie beispielsweise der G8-Fragebogen [141] oder der MIDOS² [142] zur Verfügung. Erste Validisierungen dieser Instrumente an Kollektiven von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Frailty und erhöhter Symptomlast und weisen damit auf die Kohärenz bei HNSCC-Patienten hin, da diese beiden Risikofaktoren das Vorhandensein des anderen vorhersagen können [143] [144] [145]. Ein tieferes Verständnis der Kohärenz zwischen diesen beiden Risikofaktoren könnte möglicherweise die Erreichung einer besseren Lebensqualität durch die Verringerung der therapiebedingten Komplikationsraten senken.

7.2 cT-Klassifikation

Für das Oro- und Hypopharynxkarzinom ergeben sich im Vergleich zu den Ausführungen des Larynxkarinoms (S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.2) keine wesentlichen Ergänzungen. Genauere Beschreibungen zur cT-Klassifikation finden sich auch in Abschnitt 6.4.1.

7.3 Bildgebung

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms sollten eine CT (kontrastverstärkt) oder MRT durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Um Verfälschungen des Kontrastmittelverhaltens am Primärtumor zu vermeiden, sollte die Tumorbiopsie erst nach Durchführung der Schichtbildgebung erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei zu erwartenden Artefakten im Bereich des Oropharynx durch Metall in der Mundhöhle sollte die MRT der CT zur Beurteilung des Primärtumors vorgezogen werden.	
	Starker Konsens	

7.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren sollte vor funktionseinschränkenden Therapiemaßnahmen ein FDG-PET/CT zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence 2+	Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms.	
	[146] , [147] , [148] , [149] , [150] , [151] , [152] , [1] 2+: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021(6.8)	
	Starker Konsens	

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Zur Feststellung der N-Kategorie soll die gesamte Region von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur mit der CT oder MRT untersucht werden.	
Level of Evidence 2+	[153] , [154] , [155] , [156] , [157] , [158] , [159] , [160] , [161] , [1] 2+: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021 (6.10)	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence 2++	Die diagnostische Spezifität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch die Ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie verbessert werden.	
	[162] , [163] , [164] , [1] 2++: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021(6.11)	
	Starker Konsens	

7.9	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals wird durch das FDG-PET-CT/MRT verbessert.	
	Starker Konsens	

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit gesichertem Oro- und Hypopharynxkarzinom soll zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls (Filia, Zweitkarzinom) ein Thorax-CT durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[165], [166], [167], [168], [1] 3: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021(6.13)	
	Starker Konsens	

7.11	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Im Rahmen der Primärdiagnostik soll zum Ausschluss von Lebermetastasen eine Bildgebung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad 0	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.	
Level of Evidence 3	[169], [170], [171], [1] 3: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021 (6.15)	
	Starker Konsens	

7.13	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Diagnostik des Oro- und Hypopharynxkarzinoms umfasst neben der klinischen Untersuchung auch bildgebende Maßnahmen wie Ultraschalldiagnostik, CT oder MRT, Röntgen-Thorax oder CT-Thorax; weiterhin kann bei besonderer Indikationsstellung die PET-CT zur Anwendung kommen. Als zahnärztliche Basisdiagnostik sollte, auch im

Hinblick auf eine mögliche Strahlentherapie, zur Beurteilung des Zahnstatus eine Panorama- Schichtaufnahme vorliegen.

Die Angaben der Literatur bezüglich einer Überlegenheit von CT oder MRT zur Diagnostik des Primärtumors im Oro- bzw. Hypopharynx sind uneinheitlich. Eine Reihe von Autoren hält die MRT wegen ihrer höheren Sensitivität für die Methode der Wahl; in anderen Publikationen wird die CT als besser oder mindestens gleichwertig eingestuft [172] [173]. Die CT-Untersuchung wird wegen der kurzen Untersuchungszeit von den Patienten im Allgemeinen besser toleriert als die MRT-Untersuchung [161]. Für die MRT sprechen der bessere Weichteilkontrast mit höherer Detailerkennung an Weichteilen und oberflächlichen Strukturen und vor allem die geringeren Artefakte durch metallische Zahnfüllungen oder Implantate [174]. Während vereinzelt die CT für die Beurteilung einer Arrosion der Kortikalis als vorteilhaft eingestuft wird, gelingt mit der MRT eine bessere Darstellung der perineuralen, intramuskulären [161], oder perivaskulären Tumorausdehnung sowie eine genauere Diagnostik einer eventuell vorliegenden Beteiligung der Schädelbasis, der Orbita oder der Halswirbelsäule [174]. Es konnte gezeigt werden, dass die CT aufgrund der schnelleren Untersuchungstechnik als angenehmer als die MRT empfunden wird [161].

In einer Metaanalyse, in die 2 Studien aufgenommen wurden, die sich auf das T-Stadium, 1 Studie, die sich auf T- und N- Stadium und 3 Studien, die sich auf das N-Stadium fokussierten, ergab sich eine gepoolte Sensitivität/Spezifität von 89.3% / 89.5% (PET/CT) und 71.6% / 78.0% für konventionelle Schnittbildgebung (CT und MRT) ([175]).

CT und MRT sind von ähnlicher Genauigkeit für die Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen; sie sind der klinischen Untersuchung eindeutig überlegen [176]. Hierbei scheint die CT für die Darstellung infrahyoidaler Lymphknotenmetastasen geringfügig zuverlässiger zu sein als die MRT, während letztere die Knoten entlang der Gefäßnervenscheide besser darzustellen scheint. Die MRT wird daher für die Routinediagnostik zur Bestimmung der Weichteilinfiltation und des Lymphknotenstatus empfohlen [154]. In einer direkten Vergleichsstudie schnitt die MRT zur Bestimmung von zervikalen Lymphknotenmetastasen in Bezug auf Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit besser ab als die CT [159]. In der Kombination mit der FDG-PET kann die diagnostische Genauigkeit der MRT erhöht werden [158], ohne jedoch eine sichere Aussage über die Dignität der detektierten Lymphknoten zuzulassen [177] [171]. Grundsätzlich gilt für die PET jedoch, dass sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig ist als in Kombination mit CT oder MRT [178], [158] [179] [180] und deshalb grundsätzlich als Hybridverfahren (PET-CT oder PET-MRT) durchgeführt werden sollte.

Die Treffsicherheit von CT, MRT und Ultraschall in der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen ist vergleichbar, wenn auch die Datenlage hierzu dünn ist. Bei grenzwertig großen Lymphknoten (kurzer Durchmesser > 5mm) im CT oder MRT, ohne Zeichen einer zentralen Nekrose, kann eine gezielte Ultraschall-gestützte Feinnadelbiopsie oder die FDG-PET die diagnostische Genauigkeit erhöhen [163] [164]. Allerdings ist der Wert der PET-CT für die Diagnostik der Halslymphknoten wegen der hohen Zahl falsch positiver Befunde umstritten [152] [156] [181], [182]. Besonders bei Lymphknoten mit weniger als 10mm wird diese Methode als ungeeignet angesehen [181], [182].

In der TNM-Klassifikation, 8te Edition, wurde die Bestimmung eines extranodalen Tumorwachstums (ENE, extranodal extension) im prätherapeutischen Staging für

HPV16/p16-positive Oropharynxkarzinome ausgeschlossen, für die postoperative adjuvante Therapieentscheidung hat er aber unverändert hohe Gültigkeit. In einer Metaanalyse, die 2478 Patienten aus 22 Studien einschloss, ergab sich eine gepoolte Sensitivität/Spezifität von 0.73/0.83 (CT) und 0.60/0.96 (MRT), wobei die gepoolte Spezifität für HPV-positive geringer als für HPV-negative Oropharynxkarzinome war (0.74 vs. 0.87) [183].

Eine Standardmethode zur Beurteilung der Halslymphknoten ist die Ultraschall-Untersuchung, für die in einzelnen Studien eine höhere Sensitivität und Spezifität angegeben wurde als für die CT [184] oder MRT [185]. Es handelt sich um eine kostengünstige, in der Verlaufskontrolle häufig wiederholbare Methode, deren Genauigkeit und Aussagekraft allerdings stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Andere Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Zuverlässigkeit des Ultraschall-Stagings des Halses wegen einer geringen Spezifität eingeschränkt ist [186].

Wenige Studien beschäftigten sich mit der Sensitivität der Ultraschall-gestützten Feinnadelbiopsie (FNB) zur Bestimmung der LK-Dignität. Während die Sensitivität dieser Methode bei kleinen Tumoren mit klinischem N0-Hals gering ist [187], [188], kann sie bei palpablen LKs zur präoperativen Absicherung der Dignität hilfreich sein. Bei palpablen LKs hat die Ultraschall-gestützte Feinnadelaspiration eine höhere Spezifität als die CT [176], jedoch insgesamt keine höhere diagnostische Zuverlässigkeit [162].

Eine Kombination der Untersuchungsmodalitäten CT, MRT und PET-CT führt zu keiner signifikanten Verbesserung [155]. Die PET-CT hat trotz ihrer hohen Sensitivität keine verbesserte Aussagekraft zur Diagnostik der Primärtumore und kann daher die etablierten Verfahren CT oder MRT nicht ersetzen [189], [149] [150]. In der 2008 publizierten Metaanalyse von Kyzas et al. [156] wurden 32 Studien zum diagnostischen Wert von FDG-PET/CT bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor eingeschlossen. Für cN0-Patienten lag die Sensitivität der alleinigen FDG-PET bei 50% (95% CI = 37-63%), die Spezifität bei 87% (95% CI = 76-93%). In Studien mit einer FDG-PET und anatomischen Bildgebung waren die respektiven Sensitivitäten und Spezifitäten 80%/86% und 75%/79%, allerdings nicht für cN0-Patienten spezifiziert.

In einer weiteren Meta-Analyse zur Detektion von Fernmetastasen beim fortgeschrittenen Pharynxkarzinom, die 1166 Patienten aus 9 Studien zusammenfasste, ergab sich folgende gepoolte Sensitivität/Spezifität: 0.92/0.93 (PET/CT + MRT), 0.80/0.91 (PET/MRT), 0.79/0.88 (PET/CT). In der Kohorte fanden sich in 9.2% Metastasen und in 11.8% synchrone Tumore [190].

Mit Ansteigen der T-Kategorie wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zweitumors bzw. von Metastasen in der Lunge nachgewiesen, obgleich auch in kleineren Tumoren (insbesondere im Hypopharynx) bereits Zweitumore bzw. Fernmetastasen vorliegen können [191]. Deshalb wird generell im Rahmen der Diagnostik des Primärtumors ein Thorax-CT (Thorax-Röntgenübersicht für Staging obsolet) zu empfehlen [165]. Sowohl LK-Metastasen als auch ein pulmonales Zweitkarzinom können durch die CT mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden [166]. Bei Patienten mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals-Region kann des Weiteren eine Sonographie der Halsregionen zur Begründung der Indikation weiterer Maßnahmen indiziert sein [192]. Im Vergleich mit der Knochenszintigraphie und dem abdominellen Ultraschall erwies sich die CT als sicherste Screening-Methode zum Nachweis von Fernmetastasen [165]. Dies gilt mit hoher Signifikanz auch für den Vergleich des Thorax-CT mit der konventionellen Röntgenaufnahme der Lunge [166], wobei mit der CT in ca. 11% der Fälle entweder eine Metastasierung oder ein synchrones

Zweitkarzinom nachgewiesen und als Screening-Verfahren für Patienten mit fortgeschrittenem Primärtumor empfohlen wurde [167]. Aufgrund der hohen Sensitivität und der bevorzugten Lokalisation von Zweittumoren/Fernmetastasen in der Lunge wird die Thorax-CT für alle Patienten mit Kopf-Hals Tumoren als wichtige Bildgebung des Primärstagings empfohlen [168]. Bei insgesamt sehr geringer Inzidenz von Lebermetastasen wird in der vorliegenden Leitlinie die Bildgebung der Leber dennoch als obligater Teil des prätherapeutischen Stagings empfohlen (Empfehlung 7.11: 100% Konsens Mandatsträger). An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass einige Autoren die abdominelle Bildgebung zum Ausschluß von Lebermetastasen nur eingeschränkt, beispielsweise nur bei N2/3-Situationen empfehlen würden [193] [194].

Ist eine Metastase in einem einzelnen Lymphknoten der Kategorie N2b oder N2c nachgewiesen, oder ein beteiligter Lymphknoten misst mehr als 3cm im maximalen Durchmesser (N2a oder N3), besteht ein höheres Risiko von Fernmetastasen, wird alternativ zum CT Thorax/Abdomen eine Ganzkörper-FDG-PET-CT zum Ausschluss bzw. zur Objektivierung von Fernmetastasen empfohlen (Sensitivität für die Detektion distanter Metastasen 96,8 %, Spezifität 95,4 %, positiver prädiktiver Vorhersagewert 69,8 %, und negativer prädiktiver Vorhersagewert 99,6 %) [195]. In einer Studie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurde eine Nutzenbewertung der Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei Kopf- und Halstumoren vorgenommen. Primäres Ziel war es, den Nutzen der Methode bei metastatischer zervikaler Lymphadenopathie zur Detektion des unbekannten Primärtumors (Cancer of unknown primary tumor, CUP-Syndrom) zu überprüfen. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit die PET oder das PET/CT den diagnostischen Standardverfahren ohne PET überlegen ist. Hierzu wurde eine systematische Datenbankanalyse durchgeführt, wobei in Bezug auf das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben nur eine einzige verwertbare Vergleichsstudie identifiziert werden konnte, mit der ein patientenrelevanter Nutzen der PET weder nachgewiesen noch widerlegt wurde [189]. Für die Fragestellung des Stagings des Primärtumors zeigte sich insbesondere für die Detektion einer Knocheninvasion eine höhere Spezifität der CT und des SPECT im Vergleich zur PET [146]. Auch für die Diagnostik von Halslymphknotenmetastasen schnitt die PET nicht besser als die CT oder MRT ab, während für die Detektion von Fernmetastasen die PET tendenziell eine höhere Sensitivität als die CT hatte [156].

Für die Rezidiverkennung zeigten die wenigen vom IQWiG identifizierten, verwertbaren Studien beim Technologievergleich PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT, dass die PET eine deutlich höhere gepoolte Sensitivität als die Kombination aus CT und/oder MRT hatte. Hierbei wird die Spezifität durch falsch positive Befunde infolge einer Anreicherung in entzündlichen Läsionen reduziert. Für die FDG-PET ergab sich jedoch eine höhere Zuverlässigkeit mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 61-71% als für die CT und/oder MRT [171]. Auch für die Erkennung eines unbekannten Primärtumors zeigte sich eine gute gepoolte Sensitivität mit 84% für die PET/CT, weshalb die Vermutung geäußert wurde, dass sowohl die Kombination mit der CT wie auch die PET alleine in der Lage ist, nach abgelaufener Primärdiagnostik mit CT und/oder MRT zusätzliche Primärtumoren zu diagnostizieren. Dies wird auch von anderen Studien bestätigt, nach denen mit der FDG-PET nicht nur Fernmetastasen zuverlässiger diagnostiziert werden, sondern auch 24-26% mehr Primärtumoren erkannt werden als mit der CT oder MRT alleine [171] [196], [197].

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 1b	[198], [199], [200], [201], [195], [2] 1b: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (6.6)	
	Starker Konsens	

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad 0	Bei negativem FDG-PET-CT kann auf die Salvage Neck-dissection verzichtet werden.	
Level of Evidence 1b	[201], [202]	
	Starker Konsens	

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die Surveillance mittels FDG-PET-CT sollte 12 Wochen nach Therapieabschluss erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die FDG-PET-CT spielt in der Nachsorge von nodalpositiven Patienten eine Rolle, die sich einer primären kombinierten Radio-Chemotherapie unterzogen haben.

Mehanna et al. [201] in einer sehr wichtigen und weltweit "praxis changing" prospektiv randomisierten Studie, dass die Überlebensraten unter den Patienten, die sich einer PET-CT Überwachung und denjenigen die sich einer elektiven Neck dissection unterzogen vergleichbar waren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten betrug das 2-Jahres-Gesamtüberleben der insgesamt 564 eingeschlossenen Patienten 84,9% in der bildgestützten Nachsorge-Gruppe (N=54 Lymphknotendisektionen) und 81,5% in der Gruppe mit Lymphknotendisektion (N=221). Die Hazard Ratio (for death) unterstützte klar die PET-CT-geführte Überwachung und deutete auf Nichtunterlegenheit gegenüber der Gruppe mit elektiver Neck dissection hin (obere Grenze des 95 %-KI für die Hazard Ratio < 1,50; p = 0,004). Da die Studie nach der 7. Edition der TNM-Klassifikation gruppierte, wird mit Blick auf die mögliche Unterbewertung bei N1 kategorisierten p16-positiven

Oropharynxkarzinomen in der 8. Edition aktuell die Empfehlung der PET-CT-Surveillance nach primärer Radiochemotherapie für alle initial nodalpositiven (N+) Tumore gegeben.

Breik et al. [203] favorisiert für das follow-up von Patienten mit Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen die PET/CT im Zeitraum 3-6 Monate nach Therapieende. Bei 140 Patienten wurden in 25% Rezidive bzw Metastasen gefunden, 60% davon innerhalb der ersten 6 Monate. Sensitivität/Spezifität innerhalb von 3-6 Monaten nach Therapieende war 0.95/0.83 (PET/CT) und 0.60/0.86 (MRT), nach 3 Monaten 1.0/0.7 (PET/CT) und 0.50/0.86 (MRT), sowie nach 6 Monaten 0.93/0.87 (PET/CT) und 1.0/0.83 (MRT)

7.4 Panendoskopie

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Zur Panendoskopie in Narkose gehören die Ösophagoskopie, die Tracheobronchoskopie, die Pharyngoskopie (Inspektion Naso-, Oro- und Hypopharynx), die Mikrolaryngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle. In Analogie zur S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.4, soll die Panendoskopie im Rahmen der Primärdiagnostik bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen obligatorisch durchgeführt werden. Sie ist zentraler Teil der primären Diagnostik zur genaueren Ausdehnungsdiagnostik des Primärtumors und zur Detektion von Zweitkarzinomen.

Hintergrund

Die Angaben über die Häufigkeit von klinisch okkulten Zweitkarzinomen differieren in der Literatur erheblich von 1% bis über 10%. Es gibt Anzeichen, dass es bei der Häufigkeit von Zweitkarzinomen eine Abhängigkeit vom Stadium des primär erkannten Tumors gibt. Bei Patienten, die an einem Oro-, Hypopharynxkarzinom erkrankt sind und insbesondere sowohl rauchen als auch regelmäßig größere Mengen Alkohol trinken, besteht die Wahrscheinlichkeit, dass durch diese Noxen auch in anderen Regionen der oberen Luft-und Speisewege Karzinome bzw. deren Vorläuferläsionen entstanden sind. Wie hoch diese Wahrscheinlichkeit ist, wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben [204] [205] [206] [207] [208], [209] [210].

Die Literatur beschreibt überwiegend einen Zusammenhang zwischen Primärtumor in der Kopf-Hals-Region, insbesondere Oro- und Hypopharynx, und dem Auftreten syn-/metachroner Zweitkarzinomen. Stöckli et al 2001 [210] haben das Thema intensiv bearbeitet und beschrieben 16,2% Zweitkarzinome bei 358 untersuchten Patienten. Hierbei wurden bei Primärtumor Mundhöhle und Pharynx 40% der synchronen Zweitkarzinome gefunden, von denen 20% ausschließlich durch die Panendoskopie detektiert wurden (also in der Bildgebung unerkannt blieben). Haughey et al 1992[206] haben in der bislang größten systematisch ausgewerteten Serie von 40.287 Patienten

14% Zweitkarzinome mit höchster Prävalenz bei Mundhöhlen-, Oro- und Hypopharynxkarzinomen gefunden. Di Martino et al 2000 [205] haben das Tumorregister der HNO-Klinik RWTH Aachen ausgewertet und bei 843 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen 7,7% metachrone Karzinome gesichert, davon 15,3% in der Lunge. Bezüglich des expliziten Zweittumoraufreten in der Speiseröhre beim Mundhöhlenkarzinom werden Zahlen von 0,8%, bei deutlich höheren Raten beim Rachenkarzinome [211] genannt. Koo et al [212] haben für das kleine Mundhöhlen- und Pharynxkarzinom (Zunge T1-2) die Zweitkarzinomrate bei vorhandenem Tabak- und Alkoholkonsum (nicht quantifiziert) bei 14,5-16,3% der Patienten beobachtet. Bei den wenigen Niemals-Rauchern/Trinkern war der Zweitkarzinomanteil 0%. Ähnliche Beobachtungen publizierten Rodriguez-Bruno et al. 2011 [208]. Hung et al. [213] haben in einer großen Kohorte von 2.965 Patienten aus der „Taiwanese Longitudinal Health Insurance Database 2000“ (hochrangige Publikation in PloS One) ein odds ratio von 55,3 für synchronen Speiseröhrenkrebs bei Patienten mit Mundhöhlen-/Rachenkrebs im Vergleich zur Normalbevölkerungsgruppe gefunden (Prävalanz 2,19% versus 0,04%) und empfahlen dringend die Durchführung der Panendoskopie in der Routineprimärdiagnostik. Sharma et al 2018 [214] sahen in Deutschland bei 234 Patienten 5,56% Zweitkarzinomen (überwiegend im Hypopharynx), wobei diese am häufigsten bei primären Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen beobachtet wurden. Weniger überzeugend schlussfolgern Davidson et al 2000 [204] auf Basis einer 154-Patienten beinhaltenden Serie, dass bei 2,6% Zweitkarzinomen eine Routine-Panendoskopie entbehrlich sei.

In England empfiehlt die aktuelle Leitlinie „Tumor assessment and staging: UK National Multidisciplinary Guidelines“ [202], die Panendoskopie in Vollnarkose im Rahmen der Primärdiagnostik. Es wird darauf Wert gelegt, dass die Endoskopie von einem „Senior-Surgeon“ durchgeführt wird. Die Autoren räumen kritisch ein, dass es zwar einen belegten Anteil von Zweitkarzinomen zur Panendoskopie in der Literatur gibt, aber nach einer Übersicht von McGarey et al [215] der Anteil von Zweitkarzinomen in den letzten 3 Jahrzehnten abgenommen hätte und daher insbesondere die starre Ösophagoskopie lediglich bei Patienten mit Primärtumoren, bei denen ein erhöhtes Zweitkarzinom beschrieben ist (Oro- und Hypopharynx werden adressiert) durchgeführt werden sollte. In den Leitlinien und den hier genannten größeren Studien wird das Anästhesie- und Chirurgie assoziierte Risiko einer Panendoskopie als im Verhältnis zur präziseren Ausgangsdiagnostik und damit unstrittigem Mehrwert für den Patienten als nachrangig bzw. zu vernachlässigend betrachtet.

Die NCCN-Guidelines, Version 2.2022, Cancer of the Oro- and Hypopharynx, empfiehlt explizit im Rahmen der prätherapeutischen Staging-Untersuchung die Durchführung der Panendoskopie unter Vollnarkose (Examination under anaesthesia (EUA) with endoscopy)

Die klinische Erfahrung belegt, dass die Bildgebung kleinerer und früher, oberflächlich gelegener Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes oft unzureichend ist, da auch die hochauflösenden neuen Schnittbild- bzw. PET-Hybridverfahren diese Läsionen nicht erkennen können. Aus diesem Grunde wird der Panendoskopie in der Betrachtung der genauen Tumorausdehnung und der Darstellung metachroner Zweitkarzinome (insbesondere in der Speiseröhre) höhere Bedeutung als der Bildgebung eingeräumt. Zu unterscheiden sind hiervon bei augenscheinlichen Auffälligkeiten in der Spiegeluntersuchung bzw. Bildgebung die zur histologischen Verifizierung durchgeführte gezielte Biopsie-Endoskopie. Letztere ersetzt nicht die im Rahmen des Stagings eingeforderte Panendoskopie zum Ausschluss von Zweitkarzinomen und Darstellung der Primärtumorausdehnung.

Der diskutierte Vorschlag, die Panendoskopie solle nur bei anamnestisch erhöhtem Risiko durchgeführt werden [208], ist im Spiegel der Literatur nicht zielführend. Aus zahlreichen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass viele Kopf-Hals-Tumorpatienten in der Anamnese im Rahmen der Primärdiagnostik dissimulieren und zu großen Teilen unzuverlässige Angaben zu Tabak- und Alkoholkonsum tätigen. Auch unter Verwendung sehr umfangreicher epidemiologischer Erfassungsinstrumente konnte die bestehende retrospektiv-immanente Unschärfe nicht überwunden werden. Im Falle der Assoziation mit HPV16 gilt dieser Auslöser lediglich für den Oropharynx. Dennoch sollte auch bei p16-positiven Oropharynxkarzinomen die Panendoskopie obligater Diagnostikbestandteil bleiben, da insbesondere in Deutschland überwiegend kombinierte Risikofaktoren-Konstellationen vorliegen. Zweitkarzinome können synchron oder metachron auftreten. Synchrone Zweitkarzinome können zum Zeitpunkt der Manifestation des Oro-, Hypopharynxkarzinoms klinisch bereits bei der Hals-Nasen-Ohrenärztlichen Untersuchung auffallen oder man wird durch die spezifische Symptomatik darauf aufmerksam. Zum Ausschluss bzw. zur Aufdeckung klinisch okkultierter Zweitkarzinome und ihrer Vorstufen ist die Panendoskopie geeignet und durch Bildgebung nicht ersetzbar. Sie gehört daher nach Publikationslage und überwiegender Expertenmeinung vor einer therapeutischen Entscheidung eines histologisch nachgewiesenen Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinoms zu den obligat durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen.

Durchführung der Panendoskopie

Die Panendoskopie wird in der Regel zusammen mit der Endoskopie der erwarteten Tumorregion, die auch eine Gewebeprobe (Biopsie) beinhaltet, durchgeführt. Als wichtiger Schritt wird im Rahmen der Panendoskopie die Palpation der Mundhöhle, insbesondere Zunge, Zungengrund und der erreichbaren Pharynxregion in Narkose während der anfangs bestehenden maximalen Muskelrelaxation betrachtet. Hierdurch bekommt der Operateur einen guten dreidimensionalen Eindruck der Tumorausdehnung. Die Panendoskopie adressiert den gesamten oberen Luft- und Speiseweg, d.h. es wird die gesamte Mundhöhle, der gesamte Naso-, Oro- und Hypopharynx und der Kehlkopf inspiziert. Zusätzlich erfolgt eine Endoskopie des Tracheobronchialsystems und des Ösophagus (oft finden sich Zweitkarzinome im distalen Ösophagus). Die Inspektion der Mundhöhle und des Oropharynx kann auf direktem Wege ohne Endoskop erfolgen, wobei die Beurteilung der Schleimhaut, des Zungengrundes, des Hypopharynx und des Larynx mit einem Endoskop vorgenommen werden sollte. Üblicherweise werden hierzu Laryngoskope, wie z.B. das sogenannte "Kleinsasserrohr", eingesetzt. Die Endoskopie des Tracheobronchialsystems kann mit starren Endoskopen mit unterschiedlichen Winkeln erfolgen. Auch die Ösophagoskopie kann mit einem starren, vorzugsweise pneumatischen Ösophagoskop durchgeführt werden. Aufgrund der möglichen Komplikationen, wie beispielsweise Perforation der Ösophaguswand, insbesondere am Übergang vom Sinus piriformis in den Ösophagus hinein, aber auch distal davon, wird von manchen Autoren empfohlen, die Ösophagoskopie mit einem flexiblen Endoskop durchzuführen. Nachteil eines flexiblen Endoskops, insbesondere im Hypopharynx, ist die mangelnde Aufspannbarkeit dieser Region. Daher ist für die Inspektion des Postcricoid-Bereichs die starre Endoskopie von Vorteil. Auch die Tracheobronchoskopie kann flexibel optisch vorgenommen werden.

Beim Vorliegen eines Hypopharynxkarzinoms mit Larynxbeteiligung ist die im Rahmen der Panendoskopie zusätzlich durchgeführte Mikrolaryngoskopie von besonderer Bedeutung, um die Ausdehnung des Primärtumors definieren zu können. Insbesondere oberflächliche Schleimhautveränderungen, die durch die Bildgebung nicht erfasst werden können, sind hierdurch gut zu erkennen. Der Sinus piriformis ist oft in der

Schnittbildgebung komprimiert, sodass bei bestehendem Umgebungsödem oft die genaue Tumorausdehnung nicht exakt bestimmt werden kann. Das endoskopische „Aufspannen“ dieser Region ist von großem zusätzlichen diagnostischen Nutzen. Zusätzlich kann durch die prätherapeutisch durchgeführte Mikrolaryngoskopie festgestellt werden, ob sich der gesamte Kehlkopf endoskopisch einstellen lässt, um bei der definitiven Therapie möglicherweise eine transorale laserchirurgische Resektion vornehmen zu können. In diesen Situationen kann auch eine Mappingbiopsie sinnvoll sein.

Der im Rahmen der Panendoskopie incl. Palpation erhobene Befund der Primärtumorausdehnung wird in ein vorgefertigtes Pictogramm eingetragen bzw. eingezeichnet. Es empfiehlt sich, die Resektabilität zu prüfen und dies auf dem Dokument einzutragen (Mittellinienüberschreitung Zungengrund etc.). Im Falle einer gegebenen Resektabilität sollte das genaue operative Vorgehen festgelegt werden (transorale Einstellbarkeit, Notwendigkeit der Rekonstruktion, Welche Art der Rekonstruktion etc.).

7.5 Biopsie

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Biopsien soll die Probeentnahme aus dem Randbereich des Tumors und wenn möglich zentral aus dem Tumorgrund erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die Entnahme einer Gewebeprobe und deren histopathologische Untersuchung mit Nachweis/Ausschluss eines malignen Tumors bzw. einer Vorläuferläsion ist für das Einleiten einer tumorspezifischen Therapie eine unabdingbare Voraussetzung (S1-BDP). In Analogie zur S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.5, ist vergleichbar beim Oro- und Hypopharynxkarzinom zu verfahren, allerdings sind Exzisionsbiopsien hier deutlich seltener sinnvoll möglich. Die Biopsie wird in der Regel im Rahmen der Panendoskopie durchgeführt. Es wird grundsätzlich empfohlen, eine für die weitere Behandlung relevante Bildgebung vor der Entnahme einer Gewebeprobe vorzunehmen, da es durch die Biopsie zu Gewebsreaktionen kommen kann, die eine Beurteilung bei der Bildgebung erschwert bzw. verfälscht.

Die Entnahme der Gewebeprobe soll bei makroskopisch eindeutig identifizierbaren fortgeschrittenen Tumoren präferentiell aus dem Randbereich des Tumors, also der Progressionszone entnommen werden und keinesfalls nur aus dem nekrotischen Zentrum. Das Erfassen von Tumorgrundanteilen aus nicht-nekrotischen Arealen ist allerdings – wo machbar – ebenfalls wünschenswert. Die übliche Form der Biopsiegewinnung bei makroskopisch eindeutigen, fortgeschrittenen Tumoren ist die Inzisionsbiopsie mit Mikroscherchen oder einer scharfen Zange (Blakesley). Eine Exzisionsbiopsie sollte ausschließlich bei umschriebenen Läsionen ohne Tiefeninfiltration durchgeführt werden. Dieses Verfahren bietet sich insbesondere bei älteren Patienten an, um möglichst bei in sano Resektion (R0) einen zweiten Eingriff in Narkose zu vermeiden. Schleimhautareale, die verdächtig sind auf das Vorliegen einer Vorläuferläsion, sollten ebenfalls bioptisch abgeklärt werden (siehe auch weiter oben). Eine sogenannte Bürstenbiopsie ist nicht empfehlenswert. Eine Fotodokumentation des

Tumors während der Panendoskopie in Narkose und vor der Probeentnahme ist empfehlenswert und bei der späteren Therapieentscheidung von großem Nutzen. Bei unerwartet negativem Histologiebefund soll die Biopsie mindestens einmal wiederholt werden. Die histomorphologisch anzugebenden Parameter sind oben dargelegt, die Beschreibung des R-Status ist nur bei der Exzisionsbiopsie sinnvoll.

7.5.1 Nachweis HPV16, p16

P16-immunhistologie kann in vielen Szenarien als Surrogatmarker einer HPV-Infektion bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-/Halsbereiches genutzt werden [216] (siehe ausführliche Erklärungen in Kap. 4.3.3 und 6.2). Es wurde vorgeschlagen, dass ein Fall dann als positiv gewertet werden sollte, wenn mehr als 70% der Tumorzellen p16 in zumindest moderater Stärke nukleär und zytoplasmatisch exprimieren, allerdings wurden auch leicht abweichende Cutoffs vorgeschlagen [93], [94]. Unterschiedliche p16-Antikörper zeigen leicht unterschiedliche Positivitätsraten, ergeben aber insgesamt vergleichbare Expressionsbilder. Die Interobserver-Variabilität in der Auswertung scheint eher gering zu sein [94].

Ein HPV-Nachweis mittels molekularer Methoden (Extrakt-basiert mittels PCR/Array oder in situ mittels Hybridisierung zum Nachweis von HPV DNA/RNA) kann konfirmativ in Fällen mit unklarer p16-Färbung oder sonstigen Einschränkungen der Prädiktivität (siehe hierzu auch Kapitel 4.3.3) einer p16 Immunhistologie für ein HPV-Assoziation eingesetzt werden. Die zur Verfügung stehende Vielfalt an molekularen Methoden ist groß, eine einzelne kann hier nicht als besonders herausragend sensitiv empfohlen werden. Die jeweils eingesetzte Methode sollte regelmäßig in Ringversuchen überprüft werden. Das Mitführen positiver Kontrollen erscheint wünschenswert.

7.5.2 Nachweis PD-L1

PD-L1-Positivität (programmed cell death ligand 1) spielt eine Rolle bei der Stratifizierung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/Halsregion für eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bestimmung im Rahmen der Primärdiagnostik ist sinnvoll, kann aber nach aktueller Zulassungslage lediglich im Rahmen der Diagnostik eines Rezidivs bzw. einer Fernmetastasierung als obligat empfohlen werden. Da oft Fernmetastasen nicht bioptisch gesichert werden können, ist der PD-L1-Status, der im Rahmen der Primärdiagnostik gewonnen wurde, ein wertvoller Marker für die einzuleitende Erst-, oder Zweitlinien Therapie.

Von vier etablierten unterschiedlichen PD-L1-Scoringalgorithmen sind zurzeit für Plattenepithelkarzinomen der Kopf-/Halsregion zwei zulassungsrelevant: der CPS (combined positive score) und der TPS (tumor positive score).

CPS beschreibt den Anteil der PD-L1-positiven Tumor- und Immunzellen (Lymphozyten und Makrophagen) im Verhältnis zu allen Tumorzellen, multipliziert mit 100. Der Wert wird als reine Zahl, also nicht in %, angegeben.

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1-positive Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen)}}{\text{Gesamtzahl vitaler Tumorzellen}} \times 100$$

TPS ist der Anteil der Tumorzellen, die PD-L1-positiv sind. Der Wert wird in % angegeben.

PD-L1-positive Tumorzellen

TPS (%) =

 x 100

Gesamtzahl vitaler Tumorzellen

Beide Variablen sind rechnerisch nicht ineinander überführbar und sollten daher beide diagnostisch bei der Frage nach dem PD-L1-Status angefordert werden.

Die Angabe des IC-Scores (Immunzell Score: IC gibt den Anteil der Fläche des Tumors in Prozent an, der durch PD-L1-positive tumorinfiltrierende Immunzellen, wie Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten, dendritische Zellen, besetzt ist) und des TAP (Tumor Area Positive)-Scores können, wenn auch aktuell weniger relevant, erwogen werden, da sich die Studienlage bzgl. der Immuncheckpointblockade schnell ändert und zukünftige Zulassungen schwer vorauszusehen sind. Die Auswertung nach IC- oder TAP-Score spielt derzeit für eine Therapieentscheidung beim Oro-, Hypopharynxkarzinom in der Erst- bzw. Zweilinie keine Rolle.

Die Austauschbarkeit verschiedener Assaysysteme zur PD-L1 Messung wurde lange diskutiert, aber scheint letztlich breit in unterschiedlichen Entitäten möglich zu sein. Auch die Auswertervariabilität ist nach aktueller Studienlage akzeptabel [217]. Die Teilnahme an Qualitätssicherungsprogrammen scheint diesbezüglich geboten.

7.6

Wächterlymphknoten

7.19	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Es kann keine Empfehlung für die SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung beim Oro- und Hypopharynxkarzinom ausgesprochen werden.	
	Starker Konsens	

In Analogie zur S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.6. [2], kann auch beim Oro- und Hypopharynxkarzinom keine Empfehlung für die Eignung der SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung ausgesprochen werden. Als Wächterlymphknoten werden diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die im Lymphabflussgebiet eines malignen Tumors an erster Stelle dem Tumor am nächsten liegen. Sind in diesen Lymphknoten bereits Tumorzellen mit dem Lymphfluss verschleppt worden und haben zu einer Metastase geführt, finden sich wahrscheinlich auch weitere Metastasen in nachgeschalteten Lymphknoten. Finden sich dagegen in dem entnommenen Wächterlymphknoten keine Metastasen, besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass weitere Lymphknotenmetastasen vorliegen. Insofern ist dieses Verfahren beim cN0-Hals von besonderer Bedeutung, da man sich dadurch den Verzicht auf eine elektive Neck dissection erhofft. Die sentinel Lymphknoten Technik ist beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom und beim Melanom eine klinisch etablierte Technik.

Im Kopf-Hals-Bereich gilt in erster Linie die Mundhöhle als wichtiger Primärtumorort, der für eine sinnvolle SNB in Frage kommt. Eine erste Konsensusleitlinie liegt vor [218], in der das hohe Potential der SNB beschrieben, aber noch keine Empfehlung für die klinische Routine gegeben wurde. Auch die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom 007-100OL, Version 3.4, Kap. 8.3, empfiehlt nicht die routinemäßige Durchführung der SNB: Es besteht keine belastbare Evidenz aus klinisch kontrollierten Studien für die Eignung der SLN-Biopsie als Methode zur Vermeidung einer elektiven Halslymphknotenausräumung. In der umfassendsten und aktuellsten Metaanalyse von Liu et al. [219], die zudem mit nur einem geringen Verzerrungsrisiko bewertet wird, werden 66 Studien mit 3566 Patienten mit Zungenkrebs (also auch ein Teil mit Oropharynxkarzinomen) analysiert und die Sensitivität der SLN-Biopsie hinsichtlich der Aufdeckung von Lymphknotenmetastasierung mit 0,87 [0,85-0,89] angegeben (bei Einschluss aller Studien einschließlich der Validierungsstudien mit unmittelbar folgender Neck Dissection). Betrachtet man nur die Studien, bei denen Patienten mit negativem SLN nachbeobachtet wurden und die falsch-negativen über den Verlauf detektiert wurden, liegt die Sensitivität bei 0,85 [0,82-0,88]. In den bisherigen Ergebnissen ist die SLN-Biopsie aber hinsichtlich des Überlebens nach konventionellen Neck dissections bei kleinen Plattenepithelkarzinomen (T1/T2) gleichwertig [220], [221]. Hinsichtlich postoperativer Lebensqualität und Funktionalität ergeben sich Vorteile für die SLN-Biopsie [222], wie auch hinsichtlich niedrigerer Komplikationsraten [221]. Die SLN-Biopsie kann nach der S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden. Bei positivem Sentinel-Lymphknoten und bei nicht sicherer Detektion soll eine komplettierende Neck Dissection durchgeführt werden.

In neueren Arbeiten, die primär Oro- und Hypopharynx im Blick haben, sticht eine Metaanalyse von van den Bosch et al [223] hervor. In einer gepoolten Analyse von 19 Studien und 377 Patienten wurde die Sensitivität und der „negative predictive value“ auf 0.93 (95% CI: 0.86-0.96) und 0.97 (95% CI: 0.94-0.98) geschätzt. Die Genauigkeit der SNB rechtfertigt nach Ansicht der Autoren einen Platz in der Diagnostik von Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen. Allerdings fehlen randomisierte Studien zur weiteren Verifizierung. Weitere Metaanalysen unterstreichen die hohe Sensitivität und Spezifität beim Oro- und Hypopharynxkarzinom [224], was aber bislang noch nicht zu weiteren Empfehlungen in Leitlinien geführt hat. Wahrscheinlich auch deshalb, da für viele Autoren die elektive selektive Neck dissection mit sehr geringer Morbidität nicht als Nachteil gesehen wird. Auch konnten Werner et al [225] zeigen, dass die SNB am sichersten bei mehreren entnommenen detektierten Lymphknoten (bis zu drei) ist, sodass der angenommene Vorteil gegenüber der selektiven Neck dissection schrumpfte.

7.7 Patienteninformation/Aufklärung

7.20	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Dieses Kapitel wird mit geringen Spezifikationen bzw. Aktualisierungen in Analogie zur S3-Leitlinie Larynxkarzinom 017-076OL, Kap.6.7, ausgeführt.

Im Hinblick auf das Selbstbestimmungsrecht des Menschen ist es allein die Entscheidung des mündigen Patienten, ob eine bestimmte medizinische Behandlung vom Arzt durchgeführt werden soll oder nicht. Die Behandlung durch den Arzt wird also erst dadurch gerechtfertigt und damit straffrei, wenn der Patient zuvor in sie eingewilligt hat. Die Aufklärung des Patienten darüber, was mit ihm mit welchen Mitteln und mit welchen Risiken und Folgen geschehen soll, ist Voraussetzung für das informierte Einverständnis des Patienten in die Therapie [226] [227]. Sie ist rechtlich zwingend vorgeschrieben (BGB, MBO, ...) und allein ärztliche Aufgabe. Die Aufklärung muss so rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann (§630e Abs.2 Nr.2 BGB). In Deutschland gilt seit 2013 das Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (sog. Patientenrechtegesetz; [228]). In dem Gesetz wurden die bislang in verschiedenen Gesetzestexten verstreuten Normen in ein Gesetz zusammenfasst. Unter dem neuen Paragraphen §630a BGB ist insbesondere der Behandlungsvertrag übersichtlicher geregelt. Ferner wurde geregelt, dass der Patient umfassend über alle für die Behandlung relevanten Umstände, beispielsweise Diagnose, Erfolgsaussichten, Risiken und Therapie sowie diverse Behandlungsalternativen, informiert und aufgeklärt werden muss. Insbesondere in Bezug auf die Anamnese hat auch der Patient eine Mitwirkungspflicht [227], [228]. Gesetzlich festgelegt wurde auch die an bestimmte Umstände, z.B. ein entstandenes gesundheitliches Risiko, geknüpfte Verpflichtung des Behandelnden über eigene Fehler, aber auch Fehler anderer Behandelnder, aufzuklären. Auch wenn die Beweislastumkehr zu Lasten des Behandelnden weiter nur im Zusammenhang mit einem groben Behandlungsfehler zum Tragen kommt, werden durch das Gesetz zahlreiche Beweiserleichterungen für den Patienten gesetzlich

geregelt. So muss der Behandelnde beweisen, dass er keinen Fehler gemacht hat, wenn z.B. ein beherrschbares Risiko vorlag, Fehler bei Aufklärung oder deren Dokumentation gemacht wurden oder dem Behandelnden schlichtweg die Eignung für die durchgeführte Maßnahme fehlte, bspw. im Zuge einer Anfängeroperation [226].

Ein Patient, der mit der Diagnose eines Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinoms konfrontiert wird, muss diese Situation verarbeiten. Hierzu ist das Aufklärungsgespräch durch den behandelnden Arzt von großer Bedeutung. Für die Auseinandersetzung mit der Diagnose „Karzinom“ benötigt der Patient ausreichend Zeit. Daher erfolgt die Aufklärung in der Regel nicht in einem einzigen Gespräch, sondern als ein, den Krankheitsverlauf begleitender Prozess. Neben dem Patienten spielen auch die Angehörigen eine große Rolle, die natürlich nur bei Zustimmung durch den Patienten über die Erkrankung in vollem Umfang informiert werden sollten, da sie den Patienten in seinem häuslichen Umfeld unterstützen werden. Nach der Übermittlung der Diagnose ist der Patient häufig nicht in vollem Umfang aufnahmefähig. Vieles, was man ihm in der ersten Phase erklärt, wird oftmals nicht richtig verstanden, insbesondere die Konsequenzen, die aus einer Behandlung, sei es eine Operation oder eine Strahlen- bzw. Chemotherapie, hervorgehen. Aus diesem Grund ist es wichtig, auch die Angehörigen über die Folgen einer Therapie zu unterrichten. Die gemeinsame Aufklärung von Patient und Angehörigen erleichtert die Kommunikation in Partnerschaft und Familie. Dies sollte dem Patienten vermittelt werden.

Da bei einem Oro-, Hypopharynxkarzinom mehrere Funktionen, wie Stimmbildung, Schlucken und Atmung beeinträchtigt sein können, müssen dem Patienten dezidiert die möglichen Störungen, die nach einer spezifischen Therapie entstehen können, detailliert erklärt werden. Dieses erste Aufklärungsgespräch mit dem Patienten und seinen Angehörigen ist wichtig, damit er die Entscheidung über die für ihn richtige Therapie treffen kann. Häufig wird sich jedoch der Patient nach der Empfehlung des behandelnden Arztes richten, umso mehr ist es wichtig, die Folgen einer entsprechenden Behandlung aufzuzeigen. Da die meisten Patienten keine Vorstellung von der Anatomie des oberen Aerodigestivtraktes haben, sind die Erklärungen unter Zuhilfenahme von Schemazeichnungen dem Patienten eindrücklich näher zu bringen. Viele Patienten müssen sich auch der Ernsthaftigkeit der Erkrankung bewusstwerden, dies trifft insbesondere auch auf kleinere Karzinome zu, deren Behandlung nur zu geringen Funktionsbeeinträchtigungen führen würden. Um dem Patienten ein breites Bild der Therapieoptionen nach Beschluss im interdisziplinären Tumorbord darzulegen, ist es prinzipiell ratsam, neben der Beratung durch einen HNO-Chirurgen auch einen Strahlentherapeuten (und bei entsprechender Therapieoption einen internistischen Onkologen) hinzuzuziehen, der die Beratung flankieren kann.

Der Patient muss grundsätzlich über die Erfolgsaussichten aufgeklärt werden. Wenn Angaben zu Heilungswahrscheinlichkeiten gemacht werden, sollten diese bei Möglichkeit als absolute (und nicht als relative) Häufigkeiten angegeben werden [229], [230]. Auch über wahrscheinliche Risiken und Folgen einer Nicht-Therapie sollte aufgeklärt werden.

Bei den Tumorboardsitzungen ist durchaus auch die Anwesenheit des Patienten möglich (aber nicht obligat), so dass in seiner Gegenwart die Vor- und Nachteile verschiedener Therapieoptionen einschließlich der Erfolgsaussichten besprochen werden können. In die Aufklärung des Patienten sollte zusätzlich ein Vertreter der Selbsthilfegruppen mit einbezogen werden. Sehr hilfreich ist, wenn der Kontakt zu einem Patienten vermittelt werden kann, der eine vergleichbare Therapie durchlaufen hat. Dadurch wird dem Patienten die Situation nach der Therapie klar und er kann sich

eine bessere Vorstellung von den funktionellen Beeinträchtigungen aber auch von den rehabilitativen Möglichkeiten machen.

Hat sich der Patient zu einer im interdisziplinären Tumorboard empfohlenen Therapie bzw. sinnvollen Alternative entschieden, muss natürlich darüber dezidiert aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte vom Operateur selbst oder von einem Arzt vorgenommen werden, der hinreichende Erfahrungen auf dem Gebiet der entsprechend vorgeschlagenen Therapie besitzt. Für den Patienten ist von besonderer Bedeutung, über die Prognose bzgl. Stimmbildung, Atmen und Schlucken sowie sichtbarer - und damit u.U. stigmatisierender - Veränderungen an Gesicht und Hals nach der therapeutischen Maßnahme informiert zu werden. Zusätzlich ist von Bedeutung, ob ein permanentes Tracheostoma oder eine vorübergehende Tracheotomie durchgeführt wird, sowie, ob eine Trachealkanüle getragen werden muss. Bei Operationen im Oro- und Hypopharynxbereich ist neben der möglichen Beeinträchtigung der Schluckfunktion und Stimmbildung auch die Aspiration ein nicht unerhebliches Problem, über das der Patient aufgeklärt werden muss. Zur Aufklärung des Patienten sollten entsprechend illustrierte, standardisierte Aufklärungsbögen als Unterstützung der mündlichen Aufklärung herangezogen werden, die in allen Fällen obligat ist. Zur Dokumentation der mündlichen Aufklärung des Patienten ist die handschriftliche Eintragung wichtiger Komplikationen in den Aufklärungsbögen unabdingbar. Nach dem Patientenrechtegesetz muss dem Patienten eine Kopie des Aufklärungsbogens mitgegeben werden (Gesetz zur Verbesserung Patientenrechte). Die Aufklärungsinhalte orientieren sich nach der Art der Behandlung, die Aufklärung über eine primäre Strahlentherapie obliegt dem Radio-Onkologen. Die Aufklärung über die chirurgische Behandlung wird vom Hals-Nasen-Ohrenarzt durchgeführt.

Bei der Primärtumor Behandlung muss eine entsprechende Differenzierung vorgenommen werden, die sowohl die transoralen laserchirurgischen Eingriffe beinhalten als auch die transzervikalen Eingriffe. Ferner ist die exakte Lokalisation des Tumors zu berücksichtigen. Neben der Behandlung des Primärtumors muss der Patient auch über die Behandlung der Lymphabflusswege aufgeklärt werden. Dem Patienten muss die Notwendigkeit einer elektiven Neck dissection ebenso wie die einer therapeutischen Neck dissection in vollem Umfange dargelegt werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass nach erfolgter Primärtumorbehandlung unter Berücksichtigung der dann vorliegenden histologischen Befunde Änderungen der Therapieempfehlungen möglich sind. Über diese ist dann erneut aufzuklären. Ferner ist bei einer Teilresektion des Kehlkopfes, die in manchen Fällen notwendige temporäre Tracheotomie mit dem Patienten ausführlich zu besprechen. Da bei ausgedehnten Tumoren neben der operativen Behandlung in vielen Fällen insbesondere auch bei einer nachgewiesenen Lymphknoten-Metastasierung eine adjuvante Therapie in Form einer Radiochemotherapie notwendig ist, muss der Patient auch darüber informiert werden. Es muss ihm insbesondere dargelegt werden, weswegen trotz der operativen Exstirpation des Tumors die adjuvante Therapie in Form einer Bestrahlung und einer Chemotherapie notwendig ist. Die zur Strahlentherapie begleitende Chemotherapie hat sich in den letzten Jahren etabliert, wobei die Patienten über den Nutzen dieser zusätzlichen Behandlung detailliert informiert werden müssen mit Darlegung der entsprechenden Nebenwirkungen.

Der aufklärende Arzt sollte auch beachten, wie der Patient die Aufklärungsinhalte psychisch verarbeiten kann. Irrationalen „subjektiven Krankheitstheorien“ sollte er entgegenwirken.

Trotz wahrheitsgetreuer Aufklärung kann auch bei ungünstiger Prognose Hoffnung vermittelt werden, ggfs. durch Informationen über palliative Behandlungsmöglichkeiten.

Psychoonkologisch erfahrene Mitarbeiter können bei psychisch belasteten Patienten und/oder deren Angehörigen hilfreich sein.

Bei klinischen Studien muss der Patient im Vorfeld eingehend über die Inhalte der Studie informiert werden und es muss ihm selbstverständlich freistehen, ob er für eine entsprechende Studie zur Verfügung steht. Auch bei geplanter Gewebsasservation im Rahmen von Tumorbiobanken ist eine ausführliche Information des Patienten notwendig. Hierbei muss der behandelnde Arzt dem Patienten die Vorteile einer solchen Biobank für zukünftige Forschungsprojekte darlegen. Es muss dem Patienten auch erklärt werden, dass dadurch weitere zukünftige Forschungsprojekte ermöglicht werden. Da die Mehrzahl der Oro-, Hypopharynxkarzinome durch Noxen wie Rauchen- und Alkoholabusus entstehen, ist dem Patienten dieser Zusammenhang deutlich zu erklären, insbesondere bzgl. seines Verhaltens nach der Therapie. Die Aufklärung des Patienten umfasst zudem die Möglichkeiten der funktionellen Rehabilitation z.B. durch logopädische Maßnahmen und die ggf. als sinnvoll erachtete PEG-Anlage.

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus sollen die weiterbehandelnden Ärzte über die für die Therapiewahl ausschlaggebenden Gründe informiert werden. Dies betrifft nicht nur Informationen über Art und Umfang des behandelten Tumors sondern auch Informationen über Entscheidungsfindungen durch das Tumorboard und den Patienten.

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

Das folgende Kapitel setzt sich mit der aktuellen Evidenz der verschiedenen Ansätze der Primärtherapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms auseinander. Die Generierung der bestmöglichen aktuellen Evidenz zu den Therapieempfehlungen wurde in den Mittelpunkt der de-novo Recherchearbeit gestellt. Hierbei wurde der Fokus neben Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Therapieansprechen gleichermaßen auf die Funktionalität und Lebensqualität gerichtet. Das Kap. 8 orientiert sich also maßgeblich an den im Rahmen der Leitlinienarbeit erstellten Evidenztabellen, die im Anhang einzusehen sind. Neben den wenigen randomisierten prospektiven Studien wurden auch die zahlreichen größeren, nicht-randomisierten retrospektiven Studien/Fallserien und die Registerstudien in die Tabellen aufgenommen. Es hat sich gezeigt, dass insbesondere für die chirurgische Primärtherapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms (im Gegensatz zu definitiver Radiochemotherapie oder zur Erst- und Zweitlinientherapie im Rezidiv- bzw. Metastasierungsstadium) prospektive kontrollierte Studien mit definiertem Standard- und Prüfarm aufgrund der großen Stadien-, Lokalisations-, bzw. chirurgisch technischen Heterogenität mit größeren Fallzahlen nur schwer umsetzbar sind. Randomisierte Studien zum primär chirurgischen Vorgehen im Vergleich zur definitiven Radio- oder Radiochemotherapie bei Oropharynxkarzinomen wurden ausschließlich für Patienten mit lokal begrenzten Erkrankungen in Frühstadien (cT1-2 cN0-1) mit sehr kleinen Fallzahlen durchgeführt [231], [232] und haben dementsprechend nur eine geringe Aussagekraft.

Beim Hypopharynxkarzinom liegt nur eine randomisierte Studie mittlerer Größe (n=194) aus den 1990er-Jahren vor, in welcher bei lokal fortgeschrittener Erkrankung eine Laryngektomie gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie mit einer Induktionschemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie bei Ansprechen auf die Chemotherapie oder einer Laryngektomie gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie bei nicht Ansprechen auf die Chemotherapie verglichen wurde [233]. Insofern müssen gerade für diese Entität Registerstudien mit sehr großen Fallzahlen (beispielsweise Yoshida et al.2020: 4473 Patienten aus National Cancer Data Base, NCDB [234]) und retrospektive Fallserien berücksichtigt werden.

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Der Patient soll ausführlich und mehrfach über seine Erkrankung, Behandlungsmöglichkeiten und Folgestörungen informiert werden.	
	Starker Konsens	

8.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Patienten mit einem Oro- und Hypopharynxkarzinoms sollten zur Feststellung des Zahnstatus vor Behandlungsbeginn durch einen erfahrenen Zahnarzt untersucht werden.	
	Starker Konsens	

8.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Therapiepausen über die geplanten Wochenendpausen hinaus sollten während der Strahlentherapie vermieden werden.	
	Starker Konsens	

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Therapieempfehlungen für das Oro- und Hypopharynxkarzinom werden auf Basis der 8. Edition der TNM-Klassifikation (Kap. 6.4, Tab. 2-5) zusammengestellt. Aufgrund der Unterscheidung von p16-positiv und -negativ beim Oropharynxkarzinom verbergen sich mitunter hinter den gleichen Stadien unterschiedliche T- und N-Kategorien, die in den jeweiligen Überschriften formuliert werden.

Die generellen Therapiestrategien beim Oropharynxkarzinom unterscheiden sich in Abhängigkeit des p16-Status trotz der wesentlich besseren Prognose bei HPV/p16-positiven Tumoren nicht. Allerdings zeigen Registerstudien (beispielsweise [235]), dass bei HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen die Ergebnisse von Radiochemotherapien noch bei relativ hoher Tumorlast bis hin zu cT3-Tumoren (Stad. I,II, nicht Stad. III) mit beidseitigem Lymphknotenbefall (N2) dem primär chirurgischen Vorgehen (+/- Radio- oder Radiochemotherapie) in Bezug auf alle wichtigen onkologischen und funktionellen Endpunkten gleichwertige sind, was bei HPV/p16-negativen Tumoren nur bei kleinerer Tumorlast (cT1-2 cN0) gut dokumentiert ist (siehe Evidenztabelle PICO-2). Die Unterschiede in der TNM-Klassifikation führen dazu, dass sowohl cT3cN2 (p16+) als auch cT2cN0 (p16-) dem Stadium II entspricht und sich die Therapieempfehlungen zwischen HPV/p16+ und HPV/p16- nicht unterscheiden. Die unterschiedliche Klassifikation der HPV/p16-positiven Tumoren kann also zu Verwirrung führen, was im folgenden Beispiel noch einmal verdeutlicht wird: Ein 1,5 cm großes p16-positives Tonsillenkarzinom mit 3 ipsilateralen 2-4 cm großen Halslymphknotenmetastasen würde nach der 8. Edition der TNM-Klassifikation als cT1 cN1 cM0 und damit Stadium I klassifiziert werden. Die identische Tumorausdehnung wird im Falle von p16-Negativität als cT1 cN2b cM0, Stadium IVa klassifiziert. Da p16 das Tumorstadium von IVa auf I reduziert, würde aber dennoch in beiden Fällen nach aktueller Evidenzlage die Maximaltherapie, also entweder eine primär operative Therapie mit adjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin oder eine primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin empfohlen werden. Die durch p16-Positivität "downgestagten" Oropharynxkarzinome laufen also Gefahr, rein klassifikatorisch unterschätzt zu werden (Ausführliche Erklärungen in Kap. 6).

Die Empfehlungen zur Primärtherapie des Hypopharynxkarzinoms werden separat ausgewiesen.

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

P16 kategorisiert nach TNM-Stadien unterschiedlich in der T- und N-Verteilung. Innerhalb Stadium II werden bei p16-Positivität auch T3-Tumore klassifiziert, bei p16-Negativität lediglich T2-Tumore. pN2 ist im Falle der p16-Positivität bei T2-Tumoren noch Stadium II zuzurechnen, andernfalls bereits Stadium IV. Bei p16-Negativität ist für Stadium II pN0 gefordert. Der ECS (+) fließt lediglich in die TNM-Betrachtung bei p16-Negativität ein, hat jedoch p16-unabhängig große Bedeutung für die Therapieentscheidung.

8.6	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖	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.	
	[232] , [236] , [231] , [237] , [238] , [239] , [235]	
	Starker Konsens	

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖	[232] , [236] , [231] , [237] , [238] , [239] , [235]	
	Starker Konsens	

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖	[235]	
	Starker Konsens	

8.1.1 Operative Therapie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Im Falle eines primär chirurgischen Vorgehens sollte ein transorales Verfahren der Primärtumorsektion (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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[240] , [219] , [241] , [242] , [243] , [244]	
	Starker Konsens	

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Indikation zur primären operativen Therapie des Oropharynxkarzinoms wird weltweit heterogen betrachtet. Traditionell besteht im deutschsprachigen Raum eine Bevorzugung des primär chirurgischen Vorgehens bei gegebener sinnvoller R0-Resektabilität (siehe auch Kap. 6.6 chirurgischer Sicherheitsabstand). Im internationalen Spiegel werden primär operative Therapien bezüglich Effektivität, Funktionalität und Spättoxizität als mit primärer Radio- bzw. Radiochemotherapie vergleichbar angesehen. Insbesondere bei sehr frühen Stadien (cT1N0, p16-unabhängig) steht die Chirurgie mit alleiniger Bestrahlung auf gleicher Empfehlungsstufe, obgleich große prospektive randomisierte Studien zu dieser Fragestellung ausstehen.

Manche Autoren ziehen aus prinzipiellen Überlegungen monomodale Therapien (also alleinige Chirurgie oder alleinige Bestrahlung) einem multimodalen Vorgehen vor. Gemeint ist, dass wenn nach Chirurgie eine adjuvante Bestrahlung als notwendig erachtet wird, eine alleinige Bestrahlung vorgezogen werden sollte (1 vs. 2 Modalitäten), um eine Kumulation der verschiedenen modalitätsabhängigen Toxizitäten/Komorbiditäten zu reduzieren. Ähnlich wird argumentiert, dass im Falle einer notwendigen postoperativen Risikokonstellation mit notwendiger adjuvanter Radiochemotherapie nicht besser einer primären Radiochemotherapie der Vorzug gegeben werden sollte (2 vs. 3 Modalitäten). Cheraghlou et al. [\[245\]](#) führten eine Registerstudie mit 4443 Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom aller Tumorstadien auf Basis der National Cancer Data Base, klassifiziert nach der aktuellen 8th TNM-Edition, durch (Evidenztafel PICO-2, registerbasierte Studien). Bei Patienten

im Stadium I der Erkrankung war die Behandlung mit definitiver alleiniger Strahlentherapie im Vergleich zu einer Radiochemotherapie (Hazard Ratio [HR], 1,798; $P = 0,029$) oder einer Operation mit adjuvanter Strahlentherapie (HR 2,563; $P = 0,002$) oder Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie (HR, 2,427; $p = 0,001$) mit einem signifikant verringerten Überleben verbunden. Keinen signifikanten Unterschied gab es nach einer primären Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Operation mit adjuvanter Strahlentherapie. Bei Patienten im Stadium II der Erkrankung wurde im Vergleich zur Behandlung mit Radiochemotherapie bei Patienten, die mit einer einzigen Modalität (entweder Operation [HR, 2,539; $P = 0,009$] oder Strahlentherapie [HR, 2,200; $P = 0,030$]) behandelt wurden, ein signifikant schlechteres Überleben festgestellt. Die primäre Radiochemotherapie und die Operation gefolgt von adjuvanter Radiochemotherapie waren gleichwertig. Bei Patienten im Stadium III der Erkrankung war die Triple-Modality-Therapie (Chirurgie + adj. Radiochemotherapie) im Vergleich zur Behandlung mit alleiniger definitiver Radiochemotherapie mit einem signifikant verbesserten Überleben (HR 0,518; $P = 0,024$) verbunden. Ähnliche Ergebnisse zugunsten des trimodalen Vorgehens wurden auch für das fortgeschrittene p16-negative Oropharynxkarzinom beobachtet (retrospektive Kohorte mit 131 Patienten; [246]). Die bisherigen Daten zeigen also, dass die Betrachtung „Mono- schlägt Multimodal“ zumindest für das Oropharynxkarzinom nicht übertragbar ist.

Generell ist in den letzten 20 Jahren ein Trend zur transoralen Resektion (gegenüber klassischen offenen Zugängen) + Neck-Dissection + adjuvanter Radio- (Chemo-) Therapie zu beobachten. Techniken der transoralen Chirurgie (TOS), einschließlich der transoralen Lasermikrochirurgie (TLM) und der transoralen Roboterchirurgie (TORS) wurden in retrospektiven Vergleichen mit konventioneller Chirurgie oder primärer Radiochemotherapie als schonende, minimal invasive Verfahren mit guten spätfunktionellen Ergebnissen propagiert ([247]; [248]; [249]; [250]; [251]; [252]; [253]; [254]).

Um die aktuelle beste Evidenz in der vergleichenden Betrachtung transoraler (TORS, TLM, TOS) versus offener Operationsverfahren herauszuarbeiten, wurde die PICO-Frage-4 gestellt (*Evidenztabelle PICO-4: Primäre transorale chirurgische Therapieverfahren vs. offene klassische Chirurgie*). Hierbei wurden lediglich retrospektive, überwiegend nicht randomisierte Vergleichsstudien und systematische Reviews/Metaanalysen für verschiedene Kopf-Hals-Lokalisationen (Larynx, Oro- und Hypopharynx) unterschiedlicher Tumorgößen (überwiegend T1-2) mit niedriger, bzw. sehr niedriger Evidenz gefunden. Die Endpunkte waren unterschiedlich (Mortalität [241], [243], [244], 2-Jahres DFS [241], 3-Jahres DFS [255], [243], Rezidive [255], [243], [244], Tracheostomie postoperativ [243], Schluckfunktion 1 Woche und 1 Jahr [244], intraoperativer Blutverlust [244], [241], [241], [256], Komplikationen [257], Dauer Krankenhausaufenthalt [241], [241], [243], PEG nach 1 Monat und 1 Jahr [256]). Aus den Metaanalysen geht hervor, dass TORS im Vergleich zur offenen Chirurgie ein besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) und ein verringertes Risiko für eine freie Lappenrekonstruktion haben könnte. TORS war im Vergleich zur offenen Chirurgie mit weniger tumorpositiven Resektionsrändern (R1), einer geringeren Zahl an Rezidiven, weniger intraoperativer Tracheotomien, einem kürzeren stationären Aufenthalt und einer kürzeren Dauer der postoperativen nasalen Sonden-Ernährung verbunden [240], [240], [258]. Die TORS erscheint im Vergleich zu den invasiveren Techniken der konventionellen Chirurgie als weniger zeitaufwändig und mit weniger Zugangsmorbidität behaftet zu sein ([253]; [259]).

Die bisher einzigen prospektiven randomisierten Studien, die TOS (transorale Techniken, wie TORS, TLM etc.) direkt mit einer Radiochemotherapie verglichen haben,

sind die ORATOR 1 (Phase II; T1-2 N0-2-Tumoren; 34 Patienten pro Arm, 88 % p16-positiv) und ORATOR 2 Studien (ORATOR 1; Nicholas AC et al. [236]; [231]; ORATOR 2, Palma DA et al. [232]) (ORATOR: Oropharynx Radiotherapy versus Transoral Robotic Surgery, Evidenztabelle PICO-3). Der primäre Endpunkt der ORATOR 1-Studie adressierte die Lebensqualität bezogen auf die Schluckfunktion (MD Anderson Dysphagia Inventory; MDADI-Score) nach einem Jahr, wobei ein klinisch bedeutsamer Unterschied bei einer Differenz von mehr als 10 Punkten definiert wurde. In der ORATOR 2 Phase-2-Studie wurden TOS + Neck dissection + reduzierter adjuvanter Bestrahlungsdosis (Deeskalationsarm) mit einer definitiven Radiochemotherapie bei T1-2 N0-2 Oropharynxkarzinomen (100% p16-positiv) mit dem Endpunkt „Overall survival“ verglichen. Es erfolgten eine 1:1-Randomisierung und eine Stratifikation nach dem Raucherstatus (< 10 Pack Years, ≥ 10 Pack Years). Patienten im Strahlentherapiearm wurden mit einer reduzierten Strahlendosis von 60 Gy bestrahlt, angelehnt an das Studienprotokoll der Phase-II-Studie NRG-HN002 [260] ORATOR 2 musste wegen inakzeptabler hoher Grad-V-Toxizitäten in der TOS-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden [232].

Die mediane Nachbeobachtungszeit der ORATOR-1-Studie in der jüngsten Publikation aus 2022 [231] betrug 45 Monate. Im kombinierten MDADI-Score (Dysphagie) war das funktionelle Ergebnis nach Radiotherapie im Vergleich zur TORS + ND insbesondere im 1. Jahr nach der Therapie signifikant besser. Mit längerer Nachbeobachtungszeit (maximal 5 Jahre) nahm der Unterschied deutlich ab, war formal aber in 3 von 5 Teilbeurteilungen sowie im Gesamt-Score statistisch noch signifikant zugunsten der Radiotherapie. Klinisch sind die Unterschiede allerdings als weniger bedeutsam einzustufen, so dass angesichts der kleinen Fallzahl eine Überlegenheit der Strahlentherapie nicht als gesichert eingestuft werden kann. Die Ergebnisse zeigen, dass die primäre transorale Chirurgie oder das primäre nicht-chirurgische Vorgehen bei den Stadium-I-II Oropharynxkarzinomen relevante Therapieoptionen darstellen.

Die Studie wird aus chirurgischer Sicht kritisch betrachtet: Insbesondere die OP-Technik wird ursächlich für die hohe Komplikationsrate der ORATOR-Studien verantwortlich gemacht. Zech et al. haben hierzu aus deutscher HNO-ärztlicher Perspektive mit langjährigem Hintergrund zur transoralen Lasermikrochirurgie (TLM) eine wertvolle Interpretation geliefert, die im Folgenden näher zitiert werden soll [261]: Die hohe Komplikationsrate der ORATOR2-Studie (sowie auch der vorherigen Studie ORATOR) [262], [236], [232] könnte die Folge des ungewöhnlichen operativ-technischen Vorgehens der Chirurgen aus Kanada und Australien sein, vergleicht man das operative Vorgehen mit anderen Studien. Insbesondere der im Studienprotokoll geforderte Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm entspricht nicht dem klinischen Standard und wurde bereits in mehreren Kommentaren zur Studie kritisiert [263], [264], [265]. Experimente an Körperspenderpräparaten zeigten, dass bei radikalen Tonsillektomien häufig ein Sicherheitsabstand von über 2 mm aufgrund der begrenzten Dicke des oberen Schlundsnürers (Musculus constrictor pharyngis superior), der das Tonsillenbett von der Karotisscheide trennt [266], nicht möglich ist. MRT-Ausmessungen des Muskels bestätigen eine mittlere Dicke von 2,4 mm (Standardabweichung = 0,8 mm) [267]. In der aktuell rekrutierenden „Best-of“-Studie EORTC-1420 (NCT02984410) wird dies berücksichtigt, und als tiefer Absetzungsrand tonsillär nicht der Sicherheitsabstand, sondern die Integrität des M. constrictor pharyngis superior als Qualitätsmerkmal einer onkologisch sauberen radikalen En-bloc-Tonsillektomie bei Oropharynxkarzinomen im niedrigen Stadium definiert [268]. In der „Best-of“-Studie EORTC-1420 (NCT02984410) und der E3311-Studie gilt ferner ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 mm als R0-Resektion. Dies begründen die

Autoren mit äquivalenter lokaler Kontrolle nach Resektion bei einem Sicherheitsabstand von 3 mm im Vergleich zu 5 mm bei dieser Lokalisation [269]. In den aktuellen NCCN (National Comprehensive Cancer Network) -Richtlinien [135] werden mitunter sogar oropharyngeale Sicherheitsabstände von 1,5–2 mm (unabhängig vom HPV-Status) als akzeptabel angesehen, obgleich generell nach NCCN und in der vorliegenden Leitlinie die 5 mm als aktueller internationaler Konsens (siehe Kap.6) und damit Empfehlung gegeben werden. In der klinischen Praxis entscheiden sich manche HNO-ärztliche Chirurgen in den USA nach Resektion kleiner HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome und knappem Resektionsrand bereits genauso häufig für ein abwartendes Verhalten [270], [271] wie für eine Adjuvanz/Nachresektion, wie es primär in den NCCN-Leitlinien empfohlen ist. Prospektive Daten zu dieser Art der Deeskalation fehlen allerdings bisher, sodass diese Diskussion hier lediglich dargestellt wird, aber (noch) nicht in eine abweichende Empfehlung in der vorliegenden Leitlinie münden kann.

Ein in dem Studienprotokoll der ORATOR2-Studie geforderter Sicherheitsabstand von über 1 cm, geforderte Nachresektion bei knappen Resektionsrändern und die zusätzlichen zirkumferenziellen Randschnitte stellen daher ein im Vergleich zur gängigen klinischen Praxis außergewöhnlich radikales operatives Vorgehen und in keiner Weise ein gängiges (konsentiertes) Therapiekonzept dar. Dieser Eindruck wird durch die hohe Rate an Tracheotomien im Operationsarm noch verstärkt (65 %). In der retrospektiven Analyse transoraler Resektionen am Universitätsklinikum Köln bei T1-T4-HPV-positiven und -negativen Oropharynxkarzinomen war beispielsweise nur in 12 % der Fälle eine Tracheotomie notwendig [272]. Die Kombination der vermeintlich Carotis-nahen Exzisionen und ein Verbot der Anwendung regionaler und freien Lappenplastiken zur Defektdeckung in den ORATOR-Studien scheint also eine sehr plausible Erklärung für die beiden OP-bedingten Todesfälle (fulminante Blutung und zervikale Osteomyelitis) zu sein [273]. Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie mit der Arbeitsgemeinschaft für Onkologie warnen daher davor, die Ergebnisse der ORATOR2-Studie unkritisch auf die klinische Praxis zu übertragen (Zech et al. LRO2023).

Die ungewöhnlich hohe Rate (post-)operativer Komplikationen der transoralen Chirurgie in beiden ORATOR-Studien wird durch die Ergebnisse der aktuell noch rekrutierenden großen Phase-III-Studien „PATHOS“ und EORTC-1420 überprüft (NCT02215265, NCT02984410), an denen sich auch viele deutsche Zentren auf dringende Empfehlung der IAG-KHT beteiligen. Im Vergleich zu den ORATOR-Studien wurden operative Qualitätsstandards und Maßnahmen zur Qualitätskontrolle im Studienprotokoll dieser Studien implementiert [274]. Angesichts der geplanten Anzahl von über 1000 Patienten sind hier verlässlichere Daten zur Morbidität und Mortalität der transoralen Chirurgie zu erwarten.

Die Bestrebungen der ORATOR-Autoren, operative Risiken und insbesondere die Blutungswahrscheinlichkeit durch die Empfehlung zur Ligatur der A. carotis externa bzw. ihrer Äste bei lateral gelegenen Tumoren zu minimieren, sind anzuerkennen, da sie die Nachblutungsraten reduzieren können, werden aber generell nicht gefordert (allerdings in dieser Leitlinie empfohlen, soweit im Rahmen der Neck dissection ein guter Zugang zu den relevanten Gefäßen besteht). Laccourreye et al. konnten bei 514 transoral operierten Patienten mit lateral gelegenen Oropharynxtumoren 3,6 % Nachblutungen ausweisen, von denen 1,5% nach Entlassung aus der Klinik im häuslichen Umfeld auftraten. Die Blutungen traten überwiegend in der ersten Woche, aber auch bis zur dritten und nicht mehr nach der vierten Woche auf. Eine prophylaktische Unterbindung der Carotis externa bzw. ihrer Äste im Rahmen des

Primäreingriffes wurde nicht durchgeführt und schlussfolgernd von den Autoren auch nicht empfohlen [275]. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen Salassa und Hinni [276] nach einer umfangreichen retrospektiven Untersuchung von 701 Patienten nach transoraler Tumorchirurgie in den Jahren 1996 – 2006, die insgesamt zu 1,4 % postoperative Nachblutungen zwischen dem 0. und 17. Tag zeigten. Drei Patienten (0,4 %) dieses Kollektivs hatten katastrophale lebensbedrohliche Blutungen, wobei zwei dieser Patienten verstarben. Als Hauptblutungsursache wurden in vier Fällen die Lingualarterie, die obere Kehlkopfarterie in zwei Fällen, sowie die A. facialis in zwei Fällen identifiziert. Empfohlen wird von den Autoren zur Prävention potenzieller Blutungen nach transoraler Tumorchirurgie, dass zuerst im Falle des Blutungsauftritts transoral mittels Elektrokaustik oder vaskulären Clips bei Arterien Durchmesser über 2 mm vorgegangen werden sollte. Eine prophylaktische Unterbindung der Tonsillenzuströme aus der A. Carotis externa bzw. der A. carotis externa selbst wird auch hier nicht empfohlen. Eine deutsche Arbeit aus dem Jahre 2004 von Esriti und Mann aus der HNO-Universitätsklinik Mainz untersuchte die Blutungen im Rahmen von laserchirurgischer transoraler Tumorentfernung im HNO-Bereich [277]. In dem Kollektiv von 223 Patienten wurden insgesamt 97 Oropharynxkarzinome behandelt. Bei insgesamt 6 % dieser Patienten wurden Nachblutungen beobachtet, wobei bei Oropharynxkarzinomen 10 % verzeichnet wurden. Bei insgesamt fünf Patienten traten schwere Nachblutungen auf, von denen zwei die Ligatur der Arteria carotis externa und eine die Ligatur der Arteria lingualis erforderlich machten. Auch von den Mainzer Kollegen wurde nicht die prophylaktische Unterbindung des A. carotis externa-Stromgebietes gefordert. Von Pollei et al. wurde eine umfangreiche Analyse von insgesamt 906 Patienten, die in den Jahren 1994-2012 transoral wegen eines Oropharynxkarzinoms operiert wurden, durchgeführt [278]. Hier wurde eine postoperative Nachblutungsrate von 5,4 % beschrieben. 76,3 % dieser Nachblutungen erforderten eine operative Revision. Ernsthafte Blutungsepisoden waren selten und traten bei 1,1 % der Patienten auf. Eine prophylaktische Unterbindung des A. carotis externa-Stromgebietes wurde bei 15,6 % der Patienten durchgeführt. Dies wurde insbesondere bei höheren Tumorstadien als notwendig erachtet. Die Nachblutungsrate korrelierte mit zunehmendem Tumorstadium. Die Autoren stellten fest, dass die prophylaktische Unterbindung der A. carotis externa-Zuflüsse keinerlei Vorteil gegenüber den nicht prophylaktisch unterbundenen Patienten bei nicht unterschiedlicher Nachblutungsrate zeigte. Auch in der Gruppe der prophylaktisch unterbundenen Patienten kam es in einem Fall zu einer lebensbedrohlichen Nachblutung. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der hohen Nachblutungsgefahr insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien mit intraoperativ freiliegenden Gefäßen im Falle einer gleichzeitig durchgeführten Neck dissection eine Unterbindung des Carotis externa-Stromgebietes erfolgen könnte. Aktuell wird die prophylaktische Unterbindung der zuführenden Gefäße vor transoraler Resektion zwar nicht als absolutes "Muss" betrachtet, ist aber gängige Praxis an vielen Kliniken, um das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu reduzieren.

Die nicht-transorale konventionelle Chirurgie mit klassischen Zugängen von außen wird aktuell bei den Stadium-I-II-Tumoren zunehmend seltener eingesetzt. Insbesondere transmandibuläre Zugänge werden aufgrund der höheren Zugangsmorbidität im Kontext des alternativen Zugangsspektrums (transzervikal lateral, suprahyoidal) nur noch sehr selten für die Resektion eines Oropharynxkarzinoms notwendig. Bezüglich der einzelnen Operationstechniken des Primärtumors wird aufgrund der hohen Komplexität aus Resektions- und Rekonstruktionstechniken auf die bestehenden Operationslehren verwiesen [279]; [280]; [281] [282]

Die Frage nach „chirurgischer Therapie – Deeskalation“ bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen ist aktuell unbeantwortet.

8.1.2 Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Eine Deeskalation der Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte bei primärer und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16 positiven Oropharynxkarzinomen innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[299] , [300]	
	Starker Konsens	

Die Strahlentherapie hat sich in den letzten 20 Jahre technisch bedeutsam weiterentwickelt. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) steht in Deutschland flächendeckend zur Verfügung. Für die IMRT werden in den meisten Instituten Rotationsverfahren (Volumetric Arc Therapy: VMAT) eingesetzt, die es noch besser als eine IMRT mit festen Einstrahlwinkeln ermöglichen, den hochdosiert bestrahlten Bereich auf das eigentliche Zielvolumen zu begrenzen. Der Nutzen dieser neuen Technologie für den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren wurde in einer randomisierten Studie [\[283\]](#) und Fallserien gut dokumentiert [\[284\]](#), [\[285\]](#) [\[286\]](#). Die IMRT vermindert im Vergleich zu älteren 3D-konformalen Strahlentherapie die akuten (Mucositis, Xerostomie) als auch die späten Nebenwirkungen (Fibrose, Xerostomie, Schluckfunktion). Die Dosiswirkungsbeziehungen für die Strahlentherapie und deren Volumenabhängigkeiten in Bezug auf das langfristige funktionelle Ergebnis, insbesondere die Schluckfunktion, sind inzwischen gut verstanden [\[287\]](#) [\[288\]](#) [\[289\]](#), so dass eine weitere Optimierung der Strahlentherapie im Sinne einer auf die Schluckfunktion optimierte Strahlentherapie (Swallowing Sparing IMRT) sich immer mehr durchsetzt, nachdem auch in einer randomisierten Studie der Nutzen im Vergleich zur einer Standard-IMRT nachgewiesen werden konnte [\[290\]](#). Zur Umsetzung dieser Technik ist es wichtig, die Konturierungen der Risikoorgane [\[291\]](#) [\[292\]](#) und der Zielvolumina [\[293\]](#) [\[294\]](#) [\[295\]](#) nach den aktuellen internationalen Standards durchzuführen. Die empfohlenen Dosen in den Zielvolumina sollten zur besseren Schonung der Risikoorgane nicht unterschritten werden. Die IMRT-Techniken sind sowohl bei der primären Radio- oder Radiochemotherapie als auch bei der adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie als Standard anzusehen. Eine qualitativ hochwertige Schnittbildgebung (CT oder MRT) vor Beginn der Primärtherapie ist Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige Bestrahlungsplanung.

Unterbrechungen der Strahlentherapie bei primärer oder adjuvanter Bestrahlung über die geplanten Pausen an den Wochenenden hinaus, führen zu einer verminderten Wirksamkeit der Strahlentherapie durch Repopulierung noch verbliebener Tumorstammzellen und sind daher zu vermeiden [\[296\]](#) [\[297\]](#) [\[297\]](#). Ist es dennoch zu Unterbrechungen der Strahlentherapie gekommen, ist es möglich durch 2x tägliche Bestrahlungen in einem Abstand von >6h bei unveränderter Einzeldosis verlorenen Zeit wieder aufzuholen. Dieses Vorgehen führt im Gegensatz zu einer Anhebung der Gesamtdosis nicht zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von späten Nebenwirkungen.

Auch im Intervall nach einer chirurgischen Resektion bis zum Beginn der Radio- oder Radiochemotherapie kommt es zur Repopulierung von Tumorstammzellen. Wenn das Intervall zwischen der Tumorsektion und dem Beginn der Strahlentherapie 6 Wochen überschreitet, kommt es nach einer Metaanalyse der verfügbaren Daten [298] zu einem deutlichen Anstieg der Rückfallraten (Odds ratio: 2,89; 95% VB 1,60 – 5,21). Es ist also durch geeignete organisatorische Maßnahmen zu gewährleisten, dass dieses Intervall möglichst nicht überschritten wird.

8.1.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[234]	
	Starker Konsens	

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Die primär nicht-operative Therapie bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Stadium I cN1 (>1 LK <=3 cm) bei HPV/p16+ bzw. Stadium II (UICC 8. Ausgabe) sollte als Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[234], [235]	
	Starker Konsens	

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Beim HPV/p16-positiven und -negativen Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein. 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.	
	Starker Konsens	

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[302], [301], [303] ⊕⊕⊕⊕: Subgruppe p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.17	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.18	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationalen Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.19	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Primäre Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16 + Oropharynxkarzinome

Nach primärer Radiochemotherapie bei Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinome werden in randomisierten Studien [\[301\]](#) [\[302\]](#) [\[303\]](#) [\[234\]](#) [\[235\]](#) und den großen Registerdatenbasen 5 Jahresüberlebensraten um die 90% im Stadium I, um die 80% im Stadium II und um die 70% im Stadium III (8. UICC Klassifikation) beobachtet. Die ganz überwiegende Anzahl der Patienten haben dabei eine konventionell fraktionierte oder leicht akzelerierte Strahlentherapie mit 70-72 Gy innerhalb von 6-7 Wochen in Kombination mit einer Cisplatin-haltigen simultanen Chemotherapie erhalten.

Die guten Ergebnisse, insbesondere in den Stadien I-II, haben die Frage aufkommen lassen, ob eine Deeskalation der Therapie ohne Einbußen beim Überleben möglich ist, um die Toxizität der Therapie zu senken. Dabei wurden verschiedenste Strategien getestet: In 3 größeren randomisierten Studien [\[301\]](#) [\[302\]](#) [\[303\]](#) wurde getestet, ob eine wöchentliche Gabe von Cetuximab ebenso effektiv ist wie 3 Applikationen von 100 mg/m² Cisplatin (2 Studien) oder 6-7 wöchentliche Applikationen von 40 mg/m² Cisplatin zur Strahlentherapie. Die Studien zeigten eine signifikante und klinisch relevante Unterlegenheit von Cetuximab im Überleben und der lokoregionären Rückfallrate. Außerdem war die Therapie mit Cetuximab insgesamt nicht weniger toxisch als die Cisplatingabe. Damit bleibt die simultane Gabe von Cisplatin zur Strahlentherapie auch bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen die Standardtherapie.

Yom et al. [\[260\]](#) verglichen in einer randomisierten Phase II Studie bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen im Stadium I-II (8. UICC Klassifikation) eine alleinige leicht akzelerierte intensitätsmodulierte Strahlentherapie (60 Gy in 5 Wochen) mit einer konventionell fraktionieren intensitätsmodulierte Strahlentherapie (60 Gy in 6 Wochen) in Kombination mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin. Dabei zeigte sich in Arm mit der

alleinigen Strahlentherapie eine signifikant erhöhte lokoregionäre Rückfallrate. In allen anderen onkologischen Endpunkten inklusive der Toxizität zeigten sich keine Unterschiede. In den Registerdaten [234] [235] zeigte sich, dass bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-II auch das Überleben signifikant schlechter ist, wenn die simultane Chemotherapie während der Strahlentherapie nicht appliziert wurde. Nur bei Patienten ohne Lymphknotenbefall war in den Stadien I-II die alleinige Radiotherapie ebenso effektiv wie die Radiochemotherapie [239] [234]. Hier eröffnet sich ein gewisser Spielraum für die Einsparung der simultanen Chemotherapie in den Stadien I cN0, obwohl Daten von randomisierten Studien noch ausstehen.

In zwei kleinen Phase II Studien wurde bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in den Stadien II und III zunächst eine Induktionstherapie appliziert. Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie wurden die Gesamtdosen der nachfolgenden Radio- oder Radiochemotherapien um 16-25 Gy reduziert. Das PFS bei den mit reduzierter Dosis bestrahlten Patienten lag in beiden Studien nach 3 Jahre noch oberhalb von 80%. Aufgrund der kleinen Fallzahlen von n=20 [299] bzw. n = 62 [304] lassen sich daraus aber keine Therapieempfehlungen ableiten.

Zusammenfassend bleiben damit bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen Deeskalationen der Gesamtdosis der Strahlentherapie oder der simultanen Therapie mit Cisplatin in den Stadien I-III Studienfragestellungen. Entsprechen der 3 größeren randomisierten Studien (zusammen 1321 Patienten), die ausschließlich HPV/p16+ Patienten mit Oropharynxkarzinomen in den Stadien I-III (8. UICC- Klassifikation) eingeschlossen haben, ist die konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy in IMRT-Technik in Kombination mit 3 x 100 mg/m² Cisplatin oder 40 mg/m² wöchentliches Cisplatin parallel zur Strahlentherapie das am besten untersuchte Therapiekonzept. In anderen Studien wurden auch leicht akzelerierte Fraktionierungen der Strahlentherapie mit 70-72 Gy innerhalb von 6 Wochen mit ebenfalls guten Ergebnissen [8] benutzt. Der Nutzen einer akzelerierten Strahlentherapie ist bei HPV/p16+ Patienten mit Oropharynxkarzinomen jedoch ungesichert.

Für Patienten mit Oropharynxkarzinomen, die z.B. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht für Cisplatin geeignet sind, gibt es Ergebnisse aus einer Reihe von randomisierten Studien, die Carboplatin in Kombination mit 5-FU [305] [306], [307] [308] [309] [306] [305], Mitomycin C in Kombination mit 5-FU [310], [311] oder wöchentliches Docetaxel [312] simultan zur Strahlentherapie im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie getestet haben. Bei einem Teil dieser Studien wurden einige Patienten auch mit Tumoren der Mundhöhle, des Larynx und Hypopharynx eingeschlossen. Für beide simultan zur Strahlentherapie applizierten Kombinationschemotherapien konnte ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle gezeigt werden. Für eine Monochemotherapie mit Carboplatin [313] [314] [307] [315] liegen nur Studien mit ≤80 Patienten im Radiochemotherapiearm vor und für eine Monotherapie mit Mitomycin C [316] [317] [318] parallel zur Strahlentherapie ergaben sich keine signifikanten Vorteile. Der HPV/p16 Status der Oropharynxkarzinome wurde in keiner dieser Studien bestimmt, sodass unbekannt ist, ob der gezeigte Nutzen auch vom HPV/p16-Status der Tumoren abhängt. Wöchentliche Applikationen von Carboplatin und Paclitaxel, simultan zur Strahlentherapie, wurden in einer Reihe von nicht randomisierten Phase-II-Studien und einigen retrospektiven Kohortenstudien untersucht [319], [320], [321], [322], [323], [324], [325]. Oropharynxkarzinome stellten jeweils die Hauptgruppe der behandelten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs dar, wobei keine Unterscheidung nach HPV/p16-Status gemacht wurde. Die nicht randomisierten retrospektiven Studien

weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit von Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu einer wöchentlichen Therapie mit 40mg/m² Cisplatin parallel zur Strahlentherapie hin. Für die alleinige Gabe von Paclitaxel gibt es dagegen nur sehr wenige Daten [326]. Cetuximab in Kombination mit alleiniger Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie [327] mit der alleinigen Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx (63%), Larynx und Hypopharynx getestet. Dabei konnte ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben und bei der lokoregionären Rückfallrate gezeigt werden. Der p16 Status wurde bei 182 Oropharynxkarzinomen (66%) nachträglich bestimmt. Dabei zeigte sich, dass der Nutzen von Cetuximab weitgehend auf die p16 positiven Tumoren beschränkt war [328].

Primäre Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- Oropharynxkarzinome

Ergebnisse von randomisierten Studien zum Effekt einer zusätzlich zur Strahlentherapie applizierten Chemotherapie für Patienten mit ausschließlich HPV/p16-Oropharynxkarzinomen liegen bisher nicht vor, da aufgrund vieler Studien die simultane Radiochemotherapie bereits als Standardtherapie eingesetzt wurde, bevor die unterschiedliche Biologie von HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen bekannt war. Einer Auswertung dieser Studien bei Oropharynxkarzinomen ist daher nicht erfolgt. Die Radiotherapie wurde in insgesamt 107 randomisierten Studien (19.805 Patienten) mit der Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie verglichen. Das letzte Update der MACH-NC Metaanalyse [329] aus dem Jahr 2021 zeigt, dass nur die simultane Radiochemotherapie zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und des PFS führt, wohingegen weder eine Induktionschemotherapie noch eine adjuvante Chemotherapie zu einem diesbezüglichen Nutzen führen. In 58 randomisierten Studien wurde bei 14.401 Patienten die Radiotherapie mit einer simultanen Radiochemotherapie verglichen. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten hatten cisplatinhaltige simultane Chemotherapie bekommen. Dabei zeigte sich ein absoluter Überlebensvorteil von 6,5% (95% CL 4,6-8,4%) nach 5 Jahren und von 3,6% (95% CL 1,8-5,4%) nach 10 Jahren. 34,7% dieser Patienten hatte Oropharynxkarzinome. Der Nutzen der zusätzlich zur Strahlentherapie applizierten simultanen Chemotherapie war bei Oropharynxkarzinomen gleich groß (HR 0,82) wie bei Plattenepithelkarzinomen des Larynx (HR 0,81), Hypopharynx (HR 0,88) und der Mundhöhle (HR 0,82) [329]. Daher geht man davon aus, dass der Nutzen der simultanen Chemotherapie bei HPV/p16- und HPV16+ in gleicher Weise vorhanden ist. Die verfügbaren Registerdaten bestätigen diese Einschätzung [330]. Diese gilt insbesondere für die HPV/p16-Oropharynxkarzinome in den Stadien III-IVb, wohingegen der Nutzen der zusätzlichen simultanen Chemotherapie in den Stadien I-II nicht gut dokumentiert ist [330]. Zu beachten ist, dass nur 9,1% der Patienten in der MACH-NH Metaanalyse älter als 70 Jahre alt waren, nur 5,4 einen ECOG $\geq$ 2 hatten und nur 5,4% in den Stadien I-II (UICC 7. Ausgabe) therapiert wurden. Während in der MACH-NH Metaanalyse Patienten die über 70 jährigen Patienten keinen Vorteil von der simultanen Chemotherapie hatten, sind in den Registerdatenbanken der der NCDB- und der SEER auch bei den über 70-jährigen Patientin Überlebensvorteile dokumentiert [331] [332]. Diese Patientengruppe bei fehlenden Kontraindikationen für eine simultane Chemotherapie auszuschließen, erscheint daher nicht gerechtfertigt.

Für Patienten, die eine Kontraindikation für Cisplatin haben, konnte in randomisierten Studien auch ein Überlebensvorteil für die simultane Applikation von Carboplatin und 5-FU [305] [306] [307] [308] [309] [306] [305] oder Mitomycin und 5-FU [310] [311] oder wöchentlich Docetaxel [312] simultan zur Strahlentherapie im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie nachgewiesen werden. Für eine Monotherapie mit Carboplatin [313] [314] oder Mitomycin C [316] [317] [307] [315] liegen nur Studien

mit ≤ 80 Patienten im Radiochemotherapiearm vor und für eine Monotherapie mit Mitomycin C [316] [317] [318] parallel zur Strahlentherapie ergaben sich keine signifikanten Vorteile. Wöchentliche Applikationen von Carboplatin und Paclitaxel, simultan zur Strahlentherapie, wurden in einer Reihe von nicht randomisierten Phase II Studien und einigen retrospektiven Kohortenstudien untersucht [319], [320], [321], [322], [323], [324], [325]. Oropharynxkarzinome stellten jeweils die Hauptgruppe der behandelten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs dar, wobei keine Unterscheidung nach HPV/p16-Status gemacht wurde. Die nicht randomisierten, retrospektiven Vergleichsstudien weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit von Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu einer wöchentlichen Therapie mit 40mg/m² Cisplatin parallel zur Strahlentherapie hin. Für die alleinige Gabe von Paclitaxel gibt es dagegen nur sehr wenige Daten [326]. Ein Nutzen von Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht ableiten [327] [328] [333].

Die Strahlentherapie sollte wie bei den HPV/p16 negativen Oropharynxkarzinomen in IMRT-Technik mit möglichst guter Schonung der Speicheldrüsen, des Schluckwegs und der Mundhöhle erfolgen, ohne die Dosis in den Zielvolumina zu reduzieren. Die Standardfraktionierung bei einer simultanen Chemotherapie ist die konventionelle Fraktionierung mit 5x2 Gy pro Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 70 Gy. Eine akzelerierte Strahlentherapie mit der Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf 6 Wochen oder weniger hat in Kombination mit simultaner Chemotherapie nach den Ergebnissen von 2 randomisierten Studien kein Nutzen gebracht [334] [306]. Hyperfraktionierte Strahlentherapien mit 2 Fraktionen pro Tag 5x pro Woche mit Einzeldosen von 1,2-1,25 Gy bis zu Gesamtdosen von 74,4- 80,4 in Kombination mit simultaner Chemotherapie wurden in mehreren randomisierten Studien [335] [336] [337] mit alleinigen hyperfraktionierten Strahlentherapien verglichen. Die zusätzliche Chemotherapie verbesserte auch in Kombination mit der hyperfraktionierten Strahlentherapie das Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle. In den randomisierten Studien zur alleinigen Strahlentherapie, die verschiedene Fraktionierungen der Strahlentherapie miteinander verglichen haben, erwies sich nur die hyperfraktionierte Strahlentherapie, wie in den o.g. Studien beschrieben, bezüglich des Gesamtüberlebens als signifikant überlegen, wohingegen akzelerierte Bestrahlungsschemata nur eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrolle, aber keinen Überlebensvorteil bewirkten [338]. Bisher wurden hyperfraktionierte Strahlentherapien in Kombination mit simultaner Chemotherapie nicht mit konventionell fraktionierten Strahlentherapien mit simultaner Chemotherapie verglichen. Damit bleibt unklar, ob eine hyperfraktionierte Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie möglicherweise noch effektiver ist als eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie in Kombination mit simultaner Chemotherapie, wie von einer Netzwerkmetaanalyse vorhergesagt [339]. Im Falle einer alleinigen Strahlentherapie bei Kontraindikationen zu einer simultanen Chemotherapie ist eine hyperfraktionierte Strahlentherapie eine gute Option, wobei allerdings nicht gesichert ist, ob Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder sehr alte Patienten, die sich nicht für eine simultane Chemotherapie eignen, von einer hyperfraktionierte Strahlentherapie einen Vorteil haben. Bei allen aufgeführten Studien zur Fraktionierung der Strahlentherapie ist zu beachten, dass nur ungefähr ein Drittel der Patienten Oropharynxkarzinome hatte und der HPV/p16-Status unbekannt war. Allerdings ergab sich in den Studien kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte der Fraktionierungen zwischen Plattenepithelkarzinomen der Oro-, Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle.

8.1.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.	
	Starker Konsens	

8.21	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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 • 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.	
	Starker Konsens	

8.22	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.23	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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	
	Starker Konsens	

8.24	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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: • G1-G2 (HPV/p16 neg.) • L0 • V0 • Pn0 • R0 >5 mm	
	Starker Konsens	

8.25	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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 und die adjuvante Bestrahlung befallener Lymphknotenlevel mit Kapseldurchbruch sollte mit 66 Gy in Einzeldosen von 2,0 - 2,2 Gy erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationalen Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.27	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Postoperative Radiotherapie

Der Effekt einer postoperativen Radiotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Strahlentherapie wurde in randomisierten Studien nicht untersucht. Allerdings zeigten die Ergebnisse von Kohortenstudien und prospektiven Registerdaten bei Patienten mit mehr als einem tumorbefallenen Lymphknotenbefall, extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten (ECE) oder mit nur knapp im Gesunden resezierten Tumoren (<5mm) eine sehr klare Überlegenheit der adjuvanten Strahlentherapie, so dass auf die Durchführung randomisierter Studien verzichtet wurde ([340], [341], [342], [343]). In diesen Untersuchungen waren Plattenepithelkarzinome vom Larynx, Oro- und Hypopharynx und der Mundhöhle enthalten. Der HPV/p16 Status war in keinem der untersuchten Kollektive bekannt. Die untersuchten Kollektive wurden überwiegend in den westlichen Ländern zwischen 1970 und 1998 therapiert bzw. im asiatischen Raum im Zeitraum von 1990-2008. Nach den vorliegenden Daten zur geringen Häufigkeit von HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in diesen Ländern im Untersuchungszeitraum, kann davon ausgegangen werden, dass die Oropharynxkarzinome in diesen Studien ganz überwiegend HPV/p16- waren [344], so dass diese Daten im Wesentlichen für HPV/p16- Oropharynxkarzinome gelten. Soliman et al. 2022 [345] werteten die Daten von 15.036 Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen, die zwischen 2010 und 2017 in der National Cancer Database (USA) dokumentiert wurden und nach einer primär chirurgischen Therapie ganz überwiegend in den Stadien I und II eine adjuvante Strahlentherapie oder keine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten. Patienten, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten, wurden dabei ausgeschlossen. Die adjuvante Strahlentherapie führte in der „Propensity Score Matched“ Analyse zu einem signifikanten Überlebensvorteil von absolut ca. 8% nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv und bei 10% für Patienten mit Risikofaktoren (R1-Resektion, ECE, LVI, Blutgefäßinvasion). Das Gesamtüberleben mit postoperativer Strahlentherapie lag mit 90% bzw. 87% nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv bzw. bei Patienten mit Risikofaktoren deutlich über den berichteten Werten in den alten Daten für Patienten mit Oropharynxkarzinomen mit unbekannten HPV/p16 Status ([340], [341], [342], [343]). Die verfügbaren Daten sprechen dafür, dass bei Oropharynxkarzinomen eine adjuvante Strahlentherapie unabhängig vom HPV/p16 Status die lokoregionäre Rückfallrate senkt und das Überleben verbessert, sofern mehr als ein regionärer Lymphknoten befallen ist oder der Primärtumor nur knapp im Gesunden (<5mm) reseziert wurde. Für Patienten mit pT3/pT4 Tumoren, Lymphknotenbefall mit ECE oder R1 Resektion sind für HPV/p16+ Oropharynxkarzinome keine belastbaren Daten zu Therapieergebnissen ohne adjuvant Strahlentherapie vorhanden, da international Konsens besteht, dass diese Patienten, genauso wie die mit bei HPV/p16- Tumoren, eine adjuvante Strahlentherapie benötigen [346].

Postoperative Radiochemotherapie

Der Stellenwert einer zusätzlichen simultan zur Strahlentherapie verabreichten cisplatinhaltigen Chemotherapie wurde in 3 größeren randomisierten Studien untersucht, wobei neben Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle eingeschlossen wurden [347], [348], [349]. Der HPV/p16 Status wurde in diesen Studien nicht bestimmt. Es kann aber auch in diesen Kollektiven aus den o.g. Gründen davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Anzahl der Oropharynxkarzinome in diesen Studie HPV/p16- waren. Die Ergebnisse der Studien zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit Nachweis einer ECE an den befallenen Lymphknoten oder einer R1 Resektion (in diesen Studien definiert mit Resektion <5mm im Gesunden) einen Überlebensvorteil von einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie hatten. In einer Analyse basierend auf dem NCDB-Register [350] wurde die Ergebnisse eine adjuvanten Radiochemotherapie mit denen eine adjuvanten alleinigen Radiotherapie bei 1127 Patienten mit HPV/p16+ und 424 Patienten mit HPV/p16- Oropharynxkarzinomen, die intermediäre Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwiesen, (mindestens einer der folgenden Faktoren: pT3-T4, ≥ 2 tumorbefallene Lymphknoten, befallene Lymphknoten in Level IV oder V, Lymphgefäßinvasion) ausgewertet. In den „Propensity Score Matched“ Kohorten der HPV/p16+ und HPV/p16- Tumoren konnte für die zusätzliche platinhaltige Chemotherapie kein Nutzen in Bezug auf das Überleben gezeigt werden. Andere Endpunkte wurden nicht untersucht. Damit ist beim Vorliegen dieser intermediären Risikofaktoren eine alleinige adjuvante Radiotherapie zu bevorzugen.

Obwohl der Lymphknotenbefall mit ECE bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen nicht in der N-Klassifikation und in der Stadieneinteilung berücksichtigt wird, zeigen die Ergebnisse aus verschiedenen Registerstudien, dass der Nachweis von ECE an den Lymphknoten bei Oropharynxkarzinomen unabhängig vom HPV/p16 Status mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate und einem schlechteren Überleben verbunden ist ([351], [352], [353], [354]). Wenn bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie appliziert wurde, ist die Rückfallrate beim Vorhandensein von ECE aber nur noch minimal erhöht und nur noch größeren Kollektiven nachweisbar. Die verfügbaren Daten aus den Registerstudien zeigen dabei übereinstimmend keinen Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie [351], [352], [353]. Ergebnisse von randomisierten Studien liegen dazu nicht vor. Daten zum Rückfallmuster nach adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen weisen darauf hin, dass die schlechtere Prognose bei Patienten mit ECE an den Lymphknoten fast ausschließlich durch eine höhere Fernmetastasierungsrate bedingt ist [355]. Scheinbar reicht die Intensität der simultan zur Radiotherapie applizierten platinhaltigen Chemotherapie nicht aus, um die Fernmetastasierung zu reduzieren. Die vorhandenen Registerdaten weisen also darauf hin, dass auch bei Lymphknotenbefall mit Nachweis von ECE bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen eine alleinige adjuvante Strahlentherapie ausreichen könnte und möglicherweise auf die zusätzliche Chemotherapie verzichtet werden kann.

Im Gegensatz dazu zeigen die verfügbaren Registerdaten einen klaren Vorteil für eine simultan zur adjuvanten Strahlentherapie applizierte platinhaltige Chemotherapie bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen bei Nachweis einer ECE an den Lymphknoten ([351], [352], [353]).

Weniger gut dokumentiert ist der Einfluss von positiven (<1 mm) oder knappen Resektionsrändern (<5 mm) auf die Rückfallrate und das Überleben bei Oropharynxkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV/p16 Status. In den dazu verfügbaren Daten aus Registerstudien zeigt sich bei HPV/p16- Oropharynxkarzinomen ein größerer negativer Einfluss auf die Rückfallrate und das Überleben als bei HPV/p16+ Tumoren [354]. Unabhängig vom HPV/p16 Status unterscheiden sich die Rückfallraten im Falle von positiven (<1mm) im Vergleich zu knappen (<5 mm) Resektionsrändern nicht signifikant, auch wenn ein Trend zugunsten der größeren Resektionsränder zu erkennen ist [356], [270]. Erst bei tumorfreien Resektionsrändern von ≥ 5 mm werden die Unterschiede größer und zum Teil statistisch signifikant, sofern größere Kollektive untersucht wurden [356], [342]. Unabhängig davon, ob keine adjuvante Therapie erfolgt ist oder eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie, sind die Therapieergebnisse bei den HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen in Bezug auf die Rückfallrate und das Überleben signifikant besser ([356], [354]). In einem großen Kollektiv der NCDB [357] war bei Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen mit nachgewiesenen positiven Resektionsrand ebenso wie beim Nachweis von ECE an den befallenen Lymphknoten oder wenn beide Risikofaktoren vorlagen, das Überleben nicht unterschiedlich, ob die Patienten eine adjuvante alleine Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie erhalten hatten. Ergebnisse von randomisierten Studien liegen nicht vor. Zusammenfassend ist damit der Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen adjuvanten Strahlentherapie bei positiven oder knappen Resektionsrand bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen im Gegensatz zu HPV/p16- Oropharynxkarzinomen nicht gesichert anzusehen. Allerdings waren in den zuvor beschriebenen Kollektiven Patienten mit HPV/p16+ Oropharynxkarzinome mit lokal fortgeschrittener Erkrankung (pT3-4 oder pN2-3), die zusätzlich noch ECE an den befallenen Lymphknoten oder nur knapp im Gesunden reseziert wurden, deutlich unterrepräsentiert, so dass in diesen Fällen ein relevanter Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie keinesfalls ausgeschlossen werden kann. Wird die Indikation für eine postoperative Radiochemotherapie gestellt, ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die eine signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine Verbesserung des Überlebens gezeigt haben ([347], [348], [349]). In einer randomisierten japanischen Studie (n=261) wurden 3x 100 mg/m² Cisplatin im Abstand von 3 Wochen mit wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin simultan zur postoperativen Strahlentherapie verglichen [358]. Dabei konnte die Nicht-Unterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Oropharynxkarzinomen (11%) war allerdings klein.

Für Patienten, die z.B. wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion kein Cisplatin erhalten können, gibt es für die postoperative Radiochemotherapie nur wenige Daten. Für Mitomycin C liegen Daten von zwei randomisierten Studien vor, die nur einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteil gezeigt haben [318], [359]. Die wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen [312]. In einer kleinen Subgruppe dieser Studie erfolgte die Therapie auch in der postoperativen Situation. Dabei zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten Überleben für die kombinierte Therapie. Für Carboplatin + 5-FU und Carboplatin + Paclitaxel, liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien in der postoperativen Situation vor. Es erscheint allerdings plausibel, im Analogschluss aus der Wirksamkeit dieser Kombinationen bei der primären Radiochemotherapie (siehe 8.3.1), diese Kombinationen auch in der postoperativen Situation einzusetzen. Für den Einsatz von Cetuximab in der postoperativen Situation gibt es keine Daten, die einen Nutzen nahelegen.

Für Patienten mit mittleren Rückfallrisiko (Kein ECE und Resektion ≥ 5 mm im Gesunden) wurden bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten in den klinischen Studien und den Registerdaten 60 Gy (5x 2 Gy pro Woche) in der Region des ehemaligen Primärtumors und der befallenen Lymphknoten unabhängig von HPV/p16 Status appliziert. In den angrenzenden nicht befallenen Lymphknotenregionen wurden elektiv 45-50 Gy mit 5x 1,8-2,0 Gy pro Woche verabreicht. Für die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel gibt es einen internationale Konsensus, der als Standardvorgabe gewertet werden kann [295]. Bei HPV/p16+ Oropharynxkarzinomen wurden in kleineren Phase II Studien auch niedrigere Dosen von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung [300] oder nur 30 Gy mit 2x1,5 Gy pro Tag untersucht [360], sofern eine R0 Resektion und kein ECE an den Lymphknoten vorlag. In der erstgenannt Phase II Studie [360] wurden 208 Patienten zwischen 60 Gy und 50 Gy randomisiert. Das PFS nach 3 Jahren lag bei 50 Gy ebenso wie bei 60 Gy bei 90%. Auch in der einarmigen Studie mit nur 30 Gy lag das PPF auch bei knapp 90%. Die Fallzahlen in den genannten Studien ist aber noch als zu klein anzusehen, um eine Dosisreduktion generell empfehlen zu können. Bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko (ECE oder Resektion < 5 mm im Gesunden bzw. R1) wurden in der Studie von Moore et al. 2020 [360] 36 Gy mit 2x täglich 1,8 Gy in Kombination mit Docetaxel bei 22 Patienten appliziert, ohne dass eine auffällig erhöhte Rückfallrate berichtet wurde. In der Studie von Ferris et al. [300] wurden dagegen bei hohem Rückfallrisiko 66 Gy in konventioneller Fraktionierung in Kombination mit simultanen Cisplatin gegeben. Eine Deeskalation der Strahlendosis unter die empfohlene Dosis von 66 Gy (5x2 Gy pro Woche) bleibt unabhängig vom HPV/p16 Status der empfohlene Standard in der Hochrisikosituation. Für die elektive adjuvante Bestrahlung benachbarter, nicht befallenen Lymphknotenstationen werden auch in der Hochrisikosituation 45-50 Gy (5x1,8-2,0 Gy pro Woche) angeraten. IMRT-Techniken sind auch bei der postoperativen Strahlentherapie als Standard einzustufen.

8.1.5 **Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie**

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Für die Primärtherapie des Oropharynxkarzinoms werden generell weder Induktionskonzepte, noch adjuvante, rein medikamentöse Therapiekonzepte empfohlen. In großen Metanalysen konnten keine Vorteile durch Addition dieser Konzepte generiert werden. Zukünftig ist abhängig von der Entwicklung der viel versprechenden Studienlage vorstellbar, dass durch den Einsatz von Checkpointinhibitoren neoadjuvante und adjuvante Konzepte Einzug in die klinische Praxis der Primärtherapie halten werden [\[361\]](#), [\[362\]](#), [\[363\]](#).

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

8.29	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	Es gibt Hinweise, dass Patienten mit HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen im Stadien 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.	
	[235] , [364]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit HPV/p16-positiven im Stadien 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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖	[245] , [365]	
	Starker Konsens	

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 1a	[2] , [366] , [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.13)	
	Starker Konsens	

8.2.1 Operative Therapie

Die operative Therapie wurde ausführlicher in Kapitel 8.1.1 dargestellt. Mit besonderem Fokus auf die fortgeschrittenen Oropharynxkarzinome (p16- pos. Stadium III, p16-neg. Stadium III und IVa) fehlen gänzlich randomisierte Studien, die eine primär operative Therapie mit einer Radiochemotherapie direkt vergleichen. Insofern helfen für die Einordnung Registerstudien, wenngleich von einem geringeren Evidenzgrad ausgegangen werden muss. Cheraghlou et al. ([235]; Evidenztabelle PICO 2, registerbasierte Studien) führten eine Registerstudie mit 4443 Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom aller Tumorstadien auf Basis der National Cancer Data Base (NCDB, Daten aus 2009-2013), klassifiziert nach der aktuellen 8th TNM-Edition, durch. Einschränkend muss angemerkt werden, dass in dieser Studie keine Daten zum Raucherstatus und zur Anwendung gekommene jeweiligen chirurgischen Verfahren berücksichtigt wurden, aber der stadienabhängige Modalitätsvergleich mit am besten herausgearbeitet wurde. Bei Patienten im Stadium III (n=450) der Erkrankung war die "Triple-Modality"-Therapie (Chirurgie + adj. Radiochemotherapie) im Vergleich zur Behandlung mit alleiniger definitiver Radiochemotherapie mit einem signifikant verbesserten Überleben (HR 0,52; P = 0,024) verbunden. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben der Stadium III-Patienten nach Radiochemotherapie betrug 71,9% und nach Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie 84,9%. Ähnliche Ergebnisse zugunsten des trimodalen Vorgehens wurden auch für das fortgeschrittene p16-negative Oropharynxkarzinom beobachtet (retrospektive Kohorte mit 131 Patienten; [246]).

Amani et al führten ebenfalls aus der NCDB (2009 – 2011) eine Registerstudie mit 3952 Patienten (2454 p16-pos.) und etwas weniger aussagekräftigeren Fokus durch ([368]). Der T3-T4-Anteil wurde mit 20,8% und als Referenzgruppe wurde die alleinige chirurgische Therapie (selten relevant) angegeben. Sämtliche bi- und trimodalen Ansätze waren besser als die alleinige Chirurgie, die lediglich mit alleiniger Strahlentherapie vergleichbar war. Schlussgefolgert wurde, dass bimodale Therapien vorteilhaft bei HPV-positivem Oropharynxkarzinom erschienen. Bei HPV-negativen Patienten war eine postoperative Chemotherapie mit Bestrahlung mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens verbunden, während bei HPV-positiven Patienten kein signifikanter Vorteil beobachtet werden konnte ([368]; Fazit PICO 3-Auswertung). Kamran et al., 2018 ([364] Evidenztabelle PICO-3) kommen in einer Registerstudie (NCDB 2004-2013; 22.676 Patienten; Subset 6872 mit HPV-Status; 73,3% HPVpos.; 31,7% T3-T4) einer Propensity-gemachten Kohorten für HPVpos. Patienten zu dem Schluss, dass Patienten, die primär chirurgisch behandelt werden, ein besseres 3-Jahres-Überleben, besonders in der Subgruppe der (HPV)-negative Patienten (p=0,06), als nach primärer Radiochemotherapie haben. Bei HPVpos. Status war dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,38). Zu einem ähnlichen Schluss kamen weitere, in der PICO-3 Tabelle dargestellte Registerstudien ([369], [238], [370], [239]).

Zusammengefasst sprechen sich die Mehrzahl der Autoren auf Basis der Registerstudien bei Stadium III und IVa, p16neg. Oropharynxkarzinomen für die primäre Chirurgie, gefolgt von adjuvanter Radio-, bzw. Radiochemotherapie als Therapie der ersten Wahl aus. Für die p16pos. Patienten ergeben die Registerstudien kein einheitliches Bild, obgleich die größte Registerstudie an 450 HPVpositiven Stad.III-Patienten [235] eine signifikante Überlegenheit der primären Chirurgie + adjuvanter Radiochemotherapie ausweist. Da alle Registerstudien nicht nach Rauchstatus adjustiert haben, sollte die aktuelle Datenlage mit der gebotenen Zurückhaltung bewertet werden. In der Gesamtbetrachtung ist das primär chirurgische Vorgehen aktuell in der angesprochenen Patientengruppe zu favorisieren, soweit eine R0-

Resektion möglich und ein sinnvolles funktionelles Ergebnis zu erwarten ist. Die Hinweise zu den jeweiligen chirurgischen Techniken wurden bereits in Kap. 8.1.1 gegeben.

8.2.2 Strahlentherapie

Bezüglich des Begleittextes zur Strahlentherapie im Allgemeinen verweisen wir auf die Ausführungen in Kap. 8.1.2.

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Eine Deeskalation der Gesamtdosis der Strahlentherapie sollte bei primärer und adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinomen innerhalb von klinischen Studien erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖	[371] , [299]	
	Starker Konsens	

8.2.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

Bezüglich der Ausführungen zur primären Radio-, bzw. Radiochemotherapie verweisen wir auf den Begleittext Kap.8.1.3.

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[234] , [235] , [330] ⊕⊕⊖⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ ⊕⊕⊖⊖: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.34	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 1a ⊕⊕⊕⊕	[2] , [235] , [366] , [367] , [372] , [373] 1a: In der Subgruppe p16 negativ (S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)) ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.35	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Beim HPV/p16- positiven Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[303] , [301] , [302] ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.36	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Beim HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinom soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
	Starker Konsens	

8.37	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖	[302] , [301] , [303] , [328] , [374] ⊕⊕⊕⊕: In der Subgruppe HPV/p16 positiv ⊕⊖⊖⊖: In der Subgruppe HPV/p16 negativ	
	Starker Konsens	

8.39	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.40	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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 [295] .	
	Starker Konsens	

8.41	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.42	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.2.4 **Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie**

Bezüglich der adjuvanten Therapie verweisen wir auf den Begleittext Kap. 8.1.4.

8.43	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die postoperative Strahlentherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.	
	Starker Konsens	

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[340] , [368]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 1b ⊕⊕⊖⊖	[353] , [352] , [351] , [347] , [375] , [348] , [2] , [349] 1b: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.39) ⊕⊕⊖⊖: In Subgruppe HPV/p16 positiv	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.47	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.48	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.2.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter definitiver Radio- oder Radiochemotherapie soll bei HPV/p16- negativen Oropharynxkarzinomen nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1++	[376] , [377] , [378] , [1] 1++: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021(8.29)	
	Starker Konsens	

8.50	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Für die Primärtherapie des Oropharynxkarzinoms werden generell weder Induktionskonzepte noch adjuvante, rein medikamentöse Therapiekonzepte empfohlen. In großen Metanalysen konnten keine Vorteile durch Addition dieser Konzepte generiert werden. Zukünftig ist abhängig von der Entwicklung der viel versprechenden Studienlage vorstellbar, dass durch den Einsatz von Checkpointinhibitoren neoadjuvante und adjuvante Konzepte Einzug in die klinische Praxis der Primärtherapie halten werden [\[361\]](#), [\[362\]](#), [\[363\]](#).

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

Bei einem bereits bei der Erstdiagnose fernmetastasierten Tumorleiden muss man eine strenge Abwägung der begrenzt kurativen Therapiemöglichkeiten und der sehr eingeschränkten Prognose im interdisziplinären Tumorboard diskutieren. Die Behandlungsangebote werden unter dem Oberbegriff der palliativmedizinischen Behandlung subsummiert (siehe auch Kap. 9). Da die Prinzipien in diesen Tumorstadien für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oro- (p16-pos. und -neg.), Hypopharynx und des Larynx gleichermaßen gelten, wird zur weiterführenden Behandlungsempfehlung auf die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0, Kap. 8.9. verwiesen, in der das Thema mitsamt Empfehlungen ausführlich beschrieben und konsentiert wurde [\[1\]](#).

8.4 Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien I und II

Allgemeine Vorbemerkungen

Bei der Therapie des Hypopharynxkarzinoms sind wichtige chirurgisch-anatomische Besonderheiten neben der rein deskriptiven Anatomie (Kap. 3) zu berücksichtigen. Diese betreffen die nachbarschaftlichen Beziehungen zum Larynx, Ösophaguseingang, der zervikalen Gefäßscheide und der prävertebralen Faszie. Da die Hypopharynxschleimhaut gut vaskularisiert bzw. von einem dichten Lymphgefäßnetz durchdrungen ist und keine natürliche Barriere zum Ösophagus besteht, können sich Karzinome ungeachtet der Tumorbilogie erheblich schneller ausbreiten als beispielsweise in der Glottis, die durch das Larynxknorpelskelet natürlich eingekesselt ist. Zusätzlich geht man davon aus, dass Hypopharynx und Ösophagus phylogenetische Gemeinsamkeiten aufweisen und sich daher auch Ähnlichkeiten in der onkologischen Betrachtung ergeben. Dies hängt mit dem gemeinsamen embryonalen Vorläufer, dem Vorderdarm zusammen [379]. In diesem Zusammenhang soll eine weitere wichtige Beobachtung zur Feldkanzerisierung von Hypopharynxkarzinomen beschrieben werden, die nach sehr guten Überlebensraten (60%; außerhalb dieser Studie <10%) von T4b Hypopharynxkarzinomen mit Infiltration des oberen Ösophagus nach radikaler Laryngohypopharyngoösophagektomie [380], also der Resektion des Hypopharynx mit gesamtem Ösophagus mit konsekutivem Magenhochzug als Ösophagusersatz und adjuvanter Strahlentherapie mit 60 Gy in konventioneller Fraktionierung, gemacht wurden. In einer umfangreichen molekularen Charakterisierung (SELDI-TOF Proteomics) wurde eine Gruppe von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen mit einer Gruppe von Nicht-Krebspatienten verglichen. In beiden Gruppen wurden mehrere Proben in Hypopharynx und Ösophagus untersucht. In der Analyse konnte eine Gruppe von 45 aberrant exprimierten Proteinen gefunden werden, die nur bei den Krebspatienten nachweisbar waren. In einem Teil der Krebs-Patienten konnten auch in der vermeintlich gesunden Ösophagusschleimhaut entlang der Speiseröhre vergleichbare Expressionsmuster dieser Signatur gefunden werden. Die 5-Jahresüberlebensraten dieser Patienten zeigte, dass die Signatur sich als prädiktiv für eine vorhandene Feldkanzerisierung im Ösophagus erwies. Alle Patienten mit Hypopharynxkarzinom und der benannten Signatur im Ösophagus waren verstorben und 80% der Patienten ohne diese Signatur im Ösophagus haben überlebt [381]; [6].

Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx verhalten sich also ähnlich aggressiv wie die des Ösophagus. Es gibt eine enge phylogenetische Verbindung zwischen Hypopharynx und Ösophagus, die sich von Oropharynx und Larynx streng abzugrenzen scheint. Insbesondere die oben beschriebenen Beobachtungen zur Feldkanzerisierung beim Hypopharynxkarzinom unterstreichen die wichtige Bedeutung der Ösophagoskopie im Rahmen der diagnostischen Panendoskopie (siehe auch Kap. 7) und sensibilisieren für eine therapeutische Betrachtung des Hypopharynxkarzinoms als eigene Entität. Darüber hinaus kommt es beim Hypopharynxkarzinom sehr früh zu lokoregionären Metastasen und die Stadienverteilung bei Erstdiagnose tendiert gegenüber anderen Kopf-Hals-Entitäten zu mehrheitlich fortgeschrittenen Stadien (>80% Stadien III,IV bei Erstdiagnose [382]). Die vergleichsweise schlechte Prognose nimmt mit zunehmendem Patientenalter weiter ab [383]. In einer jüngeren Registerstudie (SEER 1780 Patienten) konnte als prognostisch ungünstig dargestellt werden: ältere Patienten mit höherer T-Kategorie, fortgeschrittener N-Kategorie, Hypopharynx-Hinterwand-Befall, multiple Fernmetastasierung und keine sinnvoll mögliche chirurgischen Therapien mit Ziel R0-Resektion (Inoperabilität) des Primärtumors [382].

Bemerkenswert ist auch der Hinweis auf eine Subgruppe von 21% bei Patienten mit HPV/p16-positiven Hypopharynxkarzinomen in einer Registerstudie (NCDB, 2004 - 2016; 9314 Patienten), die gegenüber den nicht-HPV-assoziierten Patienten ein signifikant besseres Therapie-unabhängiges Gesamtüberleben aufwiesen (HR zu sterben war 0,60, $p < 0,0001$) [384]. Der HPV/p16-Status findet bisher in der Therapie von Hypopharynxkarzinomen in Ermangelung weiterführender Daten keine Berücksichtigung.

Nach William Wei werden drei Wachstumstypen des Hypopharynxkarzinoms beschrieben:

- „clear margins“ (ca. 70% der Fälle)
- „submucosal spread“ (ca. 30% der Fälle)
- „submucosal spread and skip lesions“ (submuköse Ausbreitung und Abtropfmetastasen unterhalb des Tumors im oberen Ösophagus, eher selten).

Daher werden von manchen Autoren für das Hypopharynxkarzinom andere Resektionsrand-Sicherheitsabstände gefordert, die die obligaten 5 mm der anderen Kopf-Hals-Lokalisationen weit übersteigen. Wei fordert beispielsweise für ein Hypopharynxkarzinom 2 cm tumorfreie Resektionsränder nach oben, 3 cm nach unten und 2 cm nach lateral (Übersicht [5]). International konnte sich diese Betrachtung jedoch nicht durchsetzen, sodass auch für das Hypopharynxkarzinom als "saubere" Resektionsränder die 5mm Sicherheitsabstand von der Tumorfont angesehen werden (Kap. 6.6).

Als primäre Therapien für lokalregionär begrenzte Hypopharynxkarzinome sind die primär chirurgische Therapie +/- adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie und die primäre Radio- oder Radiochemotherapie etabliert. Direkte randomisierte Vergleiche zu beiden prinzipiellen Therapieverfahren wurden nie durchgeführt. Die verfügbaren Registerdaten zeigen unabhängig vom Therapieverfahren in allen lokoregionär begrenzten Tumorstadien eine schlechtere Prognose als bei Oropharynxkarzinomen. Für T1N0 -T2N0 Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx zeigen sich zwischen einer primär operativen und einer primär nicht operativen Therapie keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben und der lokoregionären Rückfallrate [12] [384].

8.4.1 Operative Therapie

8.51	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	Es gibt keine Hinweise, dass transorale Therapieverfahren (TLM, TORS) gegenüber offenen transzervikalen Operationsverfahren beim T1 und T2 Hypopharynxkarzinom bezüglich Tumorrezidivrate und Überleben unterlegen sind.	
	[12] , [384] , [241]	
	Starker Konsens	

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕	[384]	
	Starker Konsens	

Wegen des bei Diagnosestellung häufig bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums kommt – im Gegensatz zum Larynxkarzinom – bei Karzinomen des Hypopharynx nur vergleichsweise selten eine organerhaltende Chirurgie in Betracht ([\[385\]](#); [\[386\]](#)). Patienten mit Hypopharynxkarzinomen befinden sich darüber hinaus häufig klinisch in einem ungünstigen Allgemeinzustand aufgrund umfangreicher Komorbiditäten [\[387\]](#). Häufig bestehen ein langjähriger, schwerer Nikotin- und Alkoholabusus, eine chronische Bronchitis, COPD, Fehlernährung, Leberfunktionsstörung und eine konsekutive Beeinträchtigung der Blutgerinnung. Die Prognose eines Hypopharynxkarzinoms über alle Stadien hinweg ist europaweit von allen Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs am ungünstigsten (5-Jahresüberleben < 20%, [\[388\]](#)). Eine sorgfältige präoperative Risikoabschätzung ist daher vor therapeutischen Überlegungen, insbesondere primär chirurgischen Maßnahmen, erforderlich und eine postoperative Intensivüberwachung daher oft einzuplanen.

Fortschritte in der offenen Kehlkopfchirurgie und der TLM haben mittlerweile bei einem Teil der Patienten mit Hypopharynxkarzinomen onkologisch sichere R0-Tumorresektionen bei akzeptablen Funktionseinschränkungen ermöglicht. Es zählt zu den Grundprinzipien der onkologischen Chirurgie, dass eine vollständige, histologisch überprüfbare R0-Resektion (>5mm) gewährleistet werden muss. Wenn dies im Rahmen eines beabsichtigten operativen Eingriffs (etwa einer TLM oder TORS) nicht zuverlässig möglich ist, müssen primär alternative Therapieoptionen (offene erweiterte Teilresektionen und Rekonstruktion, Laryngektomie oder nicht-chirurgische Therapieoptionen) gewählt werden. Ob eine vollständige Tumorresektion möglich sein wird, lässt sich bei Hypopharynxkarzinomen nur durch die Zusammenschau des

endoskopischen Befundes (im Rahmen der diagnostischen Panendoskopie durch einen erfahrenen Tumorchirurgen) und einer aussagefähigen Bildgebung (in der Regel MRT, CT) und präoperativen Schluckdiagnostik durch FEES beurteilen (siehe auch Kap. 7). Prinzipiell haben neben der TLM ([389], [390], [391], [392], [386], [393], [394], [395], [396], [397]) auch die TORS ([241]; [240]) weltweit Einzug in die Therapie des Hypopharynxkarzinoms gehalten.

Für eine TLM besonders geeignet sind Patienten mit kleineren Tumoren der medialen Wand des Sinus piriformis und der Postcricoidregion, die auf der knorpeligen Unterlage noch verschieblich sind, sowie kleinere und oberflächlich wachsende Tumoren der lateralen Wand des Sinus piriformis und der Hypopharynxhinterwand. Bei Tumoren im Bereich des Apex des Sinus piriformis und des Oesophagusmundes sind organerhaltende Operationen in der Regel nicht durchführbar. Bei 228 konsekutiven Patienten mit Hypopharynxkarzinomen, die an einer TLM-Klinik mit erfahrenen Operateuren behandelt wurden, konnte eine operative Behandlung nur bei 136 Patienten (60% aller Patienten) erfolgen. Von diesen 136 Patienten mussten 90 mittels einer totalen Laryngektomie operiert werden. Unter den 46 organerhaltend operierten Patienten wurden jeweils 23 mit einer offenen partiellen Pharyngektomie und 23 auf transoralem Weg laserchirurgisch operiert. Somit konnten also 34% aller operierten Patienten und 20% aller 228 Patienten der gesamten Serie organerhaltend operiert werden, davon die Hälfte, also lediglich 10 % aller Patienten, durch einen transoralen laserchirurgischen Zugang [386]. Auch wenn diese Daten bereits älter sind, hat sich nach Ansicht der Autoren bis heute an der operationstechnischen Betrachtung der TLM beim Hypopharynxkarzinom nichts geändert.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass nur etwa 20 % aller Patienten mit Hypopharynxkarzinom kehlkopferhaltend operiert werden können. Von diesen wiederum ist etwa die Hälfte laserchirurgisch und die andere Hälfte mittels offener partieller Pharyngektomie operabel.

Bei Heranreichen des Tumors an die Resektionsränder ist eine Nachresektion anzustreben, um ein R0-Ergebnis zu erlangen, wie bereits in Kap 6.6. ausgeführt, hat eine Nachresektion insbesondere bei der TLM des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms keinen negativ prognostischen Einfluss [133].

Zur hohen Validität der TLM gibt es umfangreiche Mitteilungen aus der Literatur. Die Indikationen zur organerhaltenden TLM im Hypopharynx reichen von T1- bis zu T4a-Tumoren mit guten Ergebnissen: Steiner et al. publizierten lokale Kontrollraten über fünf Jahre von 84% pT1; 70% pT2; 75% pT3; 57% pT4a; rezidivfreies 5-Jahres-Überleben 73% für die Stadien I und II, 59% für das Stadium III, 47% für das Stadium IVa [396]. Eckel et al. zeigten in großen Kollektiven nach 5 Jahren ein (unkorrigiertes) Überleben von 59,3% und eine lokale Kontrollrate von 73,3%, wobei nach dieser Zeit 76,5% aller Patienten einen funktionierenden Larynx zeigten [386]. Rudert et al. zeigten ein unkorrigiertes Überleben von 48% und ein krankheitsspezifisches Überleben von 58% (71% in Stadien I und II) [398]. Bei sorgfältig ausgesuchten Patienten mit frühen Hypopharynxkarzinomen führt die transorale Laserchirurgie (in Verbindung mit einer ein- oder beidseitigen) Neck Dissection und ggf. einer postoperativen Radiotherapie zu sehr guten onkologischen und funktionellen Resultaten.

Im Rahmen der PICO 4-Analyse (Evidenztabelle PICO 4) sind wir auf die bislang weltweit einzige vergleichende Studie zu TORS versus offene Chirurgie aufmerksam geworden, in der ausschließlich Hypopharynxkarzinome behandelt wurden [241]. Bei n=56 Patienten verteilten sich die Tumorstadien wie folgt: T1-T2 80%, T3 16%, T4 14%

(Männeranteil 98%, mittleres Alter 64,7 Jahre). Die Evidenz ist sehr niedrig, da es sich um eine retrospektive Studie ohne Matching und vermehrt T1-Tumore in der Interventionsgruppe (TORS) und damit Imbalance zwischen Intervention- und Kontrollgruppe handelt. Das 2-Jahres-DSF zeigte keinen Unterschied in beiden Gruppen (Relatives Risiko: 1.08; CI 95% 0.83 - 1.41), bei geringerem intraoperativen Blutverlust und kürzerem Krankenhausaufenthalt in der TORS-Gruppe.

Die transorale Resektion (vorzugsweise TLM) von Hypopharynxkarzinomen zunächst einmal "zu versuchen", um dann gegebenenfalls den Eingriff unvollständig abbrechen oder unter Zurücklassung von Tumorresten zu beenden, sollte vermieden werden und daher immer die Legitimation für eine Umstellung der Operation zur Laryngektomie besprochen und eingeholt werden. Es empfiehlt sich daher, bei jedem einzelnen Patienten im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards das therapeutische Verfahren vorab im Detail zu planen und festzulegen, wobei natürlich die individuelle Situation und die speziellen Wünsche der betroffenen Patienten zu berücksichtigen sind. Eine nachgezogene Radiatio kann nicht als angemessene Vervollständigung einer unvollständigen Tumorresektion gelten.

Bezüglich der funktionellen Beeinträchtigung ist vorab insbesondere das Ausmaß der postoperativ zu erwartenden Schluckbeeinträchtigung abzuschätzen. Dabei sind insbesondere die Fragen zu klären, ob

- angesichts des geplanten Resektionsausmaßes mit einer vorübergehenden oder länger andauernden Aspiration gerechnet werden muss,
- die klinische Gesamtsituation des Patienten erwarten lässt, dass eine vorübergehende Aspiration toleriert werden kann, und
- gegebenenfalls ein temporäres Tracheostoma oder eine PEG-Versorgung erforderlich sein werden.

Mit schwerwiegenden stimmlichen Beeinträchtigungen ist bei der transoralen Resektion von Hypopharynxkarzinomen dagegen in der Regel nicht zu rechnen, und auch schwerwiegende Atemwegsobstruktionen sind bei atraumatischer Operationstechnik und perioperativer Absicherung mit Antibiotika und Steroiden in der Regel nicht zu erwarten.

Manche ungünstig gelegene T2-Hypopharynxkarzinome bleiben den klassischen transzervikalen, also offenen Techniken vorbehalten. Hierzu verweisen wir auf Kap. 8.5.1.

8.4.2 Strahlentherapie

Die Prinzipien der Radio- und Radiochemotherapie beim Hypopharynxkarzinom bezüglich der technischen Durchführung, der Konturierung von Zielvolumina und Risikoorganen unterscheiden sich nicht von denen des HPV/p16-negativen Oropharynxkarzinoms (siehe 8.1.2).

8.4.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.53	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.54	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Wenn im Stadium II bei Hypopharynxkarzinomen eine Radiochemotherapie indiziert wird, sollte eine Cisplatin-basierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie appliziert werden.	
	Starker Konsens	

8.55	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.56	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei einer primären 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.	
	Starker Konsens	

8.57	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Registerdaten aus den USA [\[384\]](#), Kanada [\[399\]](#) und den Niederlanden [\[12\]](#) zeigen übereinstimmend, dass sich die Therapieergebnisse in Bezug auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben bei Plattenepithelkarzinomen des Hypopharynx in den Stadien T1-2 N0 nicht signifikant in Abhängigkeit davon, ob eine primär operative Therapie, eine primäre Radiotherapie oder eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt wurde, unterscheiden. Dementsprechend werden in den aktuellen Empfehlungen der ESMO- und der NCCN-Leitlinie auch alle genannten Therapiemöglichkeiten ohne Präferenz aufgeführt [\[400\]](#). Insbesondere bei größeren T2-Tumoren (z.B. postcricoidal), bei denen chirurgisch eine primäre Laryngektomie notwendig wäre, ist ein Organerhalt mittels einer primären Radiochemotherapie oder einer Induktionstherapie mit nachfolgender Radiotherapie im Falle eines guten Ansprechens auf die Induktionstherapie oder Laryngektomie bei schlechtem Ansprechen, wie unter 8.5.2. ausführlicher dargestellt, interdisziplinär zu diskutieren.

Für die Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie gelten die gleichen Grundsätze wie bei den HPV/p16-positiven Oropharynxkarzinomen (siehe 8.1.3), d.h. die Strahlentherapie erfolgte in den meisten Studien zur Radio- oder Radiochemotherapie mit 5 x 2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosen von 70 Gy im Bereich des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Leicht akzelerierte und auch hyperfraktionierte Bestrahlungsschemata mit biologisch äquivalenter Dosis ergeben ungefähr gleichwertige Ergebnisse (ausführlich in 8.1.3 beschrieben).

Ein Vorteil in Bezug auf das rückfallfreie Überleben oder Gesamtüberleben durch eine simultanen Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiochemotherapie

ist bei Plattenepithelkarzinomen des Pharynx, Larynx und der Mundhöhle in den Stadien I+II nicht gesichert. In dem Patientengut der MACH-NC Metaanalyse befanden sich nur 5,5% der Patienten in den Stadien T1N0 und T2N0 und nur 15,5% der Patienten hatten Hypopharynxkarzinome [329]. In einer früheren Auswertung der MACH-NC Metaanalyse wurden die Stadien I-II über alle Tumorlokalisation getrennt ausgewertet. Dabei zeigte sich für diese frühen Stadien kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie [366]. Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen ist dagegen ein Überlebensvorteil durch die zusätzlich zur Strahlentherapie simultan applizierte Chemotherapie gut dokumentiert [366], [329]. Ob Patienten mit größeren T2N0 Hypopharynxkarzinomen von einer Radiochemotherapie profitieren, kann keinesfalls ausgeschlossen werden. Falls eine Radiochemotherapie nach interdisziplinärer Diskussion für diese Fälle indiziert wird, gelten bezüglich der Auswahl der Chemotherapie die gleichen Kriterien wie bei den lokal fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen (siehe 8.5.3).

8.4.4 **Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie**

8.58	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.59	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.60	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Ergebnisse von randomisierten Studien zum Stellenwert eine Radio- oder Radiochemotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie stehen für Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx ebenso wenig zur Verfügung wie bei Oropharynx- und Larynxkarzinomen oder Tumoren der Mundhöhle. Das gilt sowohl für die Stadien T1-2N0 als auch für lokal fortgeschrittene Tumoren. Die Ergebnisse von systematischen Übersichtsarbeiten und Registerstudien [340], [341], [342] weisen jedoch auf eine Verbesserung des rückfallfreien und des Gesamtüberlebens hin, sofern Risikofaktoren vorliegen, wobei die Subgruppen der Hypopharynxkarzinome in den Stadien T1-2N0 sehr klein waren. Als Risikofaktoren wurde in den Registerstudien der knappe Resektionsrand (<5 mm, N+ und ECE) identifiziert, wohingegen andere Faktoren, wie G3, L1, V1 nicht untersucht wurden. Bei T1-2N0 Karzinomen, die ≤5 mm im Gesunden reseziert wurden, ist nach den verfügbaren Daten wahrscheinlich ein Nutzen durch eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie gegeben. Für Patienten mit anderen Risikofaktoren (G3, L1, V1) kann ein Nutzen weder ausgeschlossen noch bestätigt werden.

Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Pharynx, Larynx und der Mundhöhle konnte in mehreren randomisierten Studien eine Verbesserung des rückfallfreien Überlebens [347], [348], [349]) und in der Metaanalyse [401] auch des Gesamtüberlebens für Patienten gesichert werden, bei denen die Resektion ≤5mm im Gesunden erfolgte. Allerdings wurden in diesen Studien keine Patientin mit T1-T2 N0 Tumoren behandelt, so dass der Nutzen einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie zur postoperativen Strahlentherapie unbekannt ist.

8.4.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Neoadjuvante Therapiekonzepte kommen bei T1N0 und T2N0 Hypopharynxkarzinomen nicht zur Anwendung. Eine Ausnahme stellen die "großen" T2-Karzinome dar, die nicht mehr sinnvoll kehlkopferhaltend reseziert werden können und daher in Alternative zu einer primären Laryngopharyngektomie mit einem Larynx-Organerhaltprotokoll behandelt werden können (Kap. 8.5.3).

8.5 Hypopharynx-Karzinome in den UICC Stadien III und IV

8.61	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence ⊕⊖⊖⊖	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.	
	[402] , [403]	
	Starker Konsens	

8.62	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Hypopharynxkarzinome in den Stadien cT3 cN0-cN3 cN0 sollen entweder mit einer primären Resektion +/- einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie oder mit einer primären Radio- oder Radiochemotherapie behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊖⊖⊖	[403] , [402]	
	Starker Konsens	

8.63	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	

8.64	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Bei Patienten mit cT4a cN0-cN3 cM0 Hypopharynxkarzinomen gibt es Hinweise aus Krebsregisterdatenbanken für ein besseres Gesamtüberleben nach einem primär chirurgischen Vorgehen.	
	Starker Konsens	

8.65	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.66	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Ist im Stadium cT4a cN0-cN3 cM0 eine R0-Resektion eines Hypopharynxkarzinoms wahrscheinlich nicht erreichbar, soll eine primäre Radiochemotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [2] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.34)	
	Starker Konsens	

Als primäre Therapien für lokalregionär begrenzte Hypopharynxkarzinome sind die primär chirurgische Therapie +/- adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie und die primäre Radio- oder Radiochemotherapie etabliert. Direkte randomisierte Vergleiche zu beiden prinzipiellen Therapieverfahren wurden nie durchgeführt. Die verfügbaren Registerdaten zeigen, unabhängig vom Therapieverfahren, in allen lokoregionär begrenzten Tumorstadien eine schlechtere Prognose als bei Oropharynxkarzinomen. Für T1N0 -T2N0 Plattenepithelkarzinome des Hypopharynx zeigen sich zwischen einer primär operativen und einer primär nicht operativen Therapie keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben und der lokoregionären Rückfallrate [\[12\]](#) [\[384\]](#). Bei T4 (N0/N+) Tumoren zeigt sich in den Registerdaten dagegen ein signifikanter Überlebensvorteil für eine primäre chirurgische Therapie, gefolgt von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie, im Vergleich zu einer primären Radiochemotherapie. Bei Hypopharynxkarzinomen im Stadium T4a wird daher in den internationalen Leitlinien (EHNS-ESMO-ESTRO) wie auch in dieser Leitlinie eine primär

chirurgische Therapie, gefolgt von adjuvanter Radio-, bzw. Radiochemotherapie der Vorzug gegeben [400].

Als wesentliches Kriterium für die höhere Effektivität primär chirurgischer Therapieverfahren wurde neben der fortgeschrittenen Tumorausdehnung die Knorpelinfiltration der Cartilago cricoidea und thyroidea identifiziert. Auf die komplexe Anatomie und die besondere Kompetenz in der Interpretation der Bildgebung des Hypopharynxkarzinoms wurde hingewiesen [404], [405] [406]. Alternativ kommen als zweite Wahl in dieser Situation die nicht-chirurgischen Modalitäten für den Larynx-Organerhalt und der nachgeschalteten Option der Salvagechirurgie in Betracht, insbesondere, wenn eine primäre Laryngektomie abgelehnt wird [407]. Primär ablativ-chirurgische (Laryngopharyngektomie) und nicht-chirurgische Therapieverfahren werden analog zum Larynx lediglich für das T3N0-3 Hypopharynxkarzinom (also ohne Knorpelinfiltration) als gleichwertige Optionen angesehen. Bei T4b-Situationen beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten in der Regel auf nicht-chirurgische Therapieverfahren. Insgesamt ist bei der Wahl der geeigneten Therapie bei Hypopharynxkarzinom-Patienten die schlechte Prognose bei fortgeschrittenen Stadien, das hohe Maß an bestehenden Komorbiditäten und die meist späte Erstdiagnose in bereits fortgeschrittenen Stadien zu berücksichtigen.

8.5.1 Operative Therapie

8.67	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Eine Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie durchgeführt wird, wirkt sich negativ auf die Prognose aus, weil häufiger Stomarezidive auftreten können.	
	Starker Konsens	

8.68	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Vor einer geplanten totalen Laryngopharyngektomie sollte auf eine Tracheotomie verzichtet werden. Im Falle einer Dyspnoe kann im Rahmen der Erstdiagnostik ein transorales Tumorebulking zur Vermeidung einer Tracheotomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Manche T3 Hypopharynxkarzinome sind prinzipiell auch über transorale Verfahren, vorzugsweise durch TLM sicher zu resektieren. Hierzu verweisen wir auf Kap. 8.4.1. Die überwiegende Mehrheit der Stadium III und IV Hypopharynxkarzinome wird im Falle eines chirurgischen Vorgehens offenen transservikalen Techniken vorbehalten sein:

Transservikale Kehlkopf- und Hypopharynxteilresektion

Diese Resektionen stellen Ausnahmesituationen mit strenger Indikation dar, weil sie für die betroffenen Patienten eine langwierige Rehabilitationsphase von Monaten bis Jahren nach sich ziehen können. Dabei wird bei einseitig transglottisch wachsenden Kehlkopftumoren eine Hemilaryngektomie mit einer Teilresektion des Hypopharynx

(mediale und/oder laterale Sinus piriformis-Wand) kombiniert. Das Kehlkopfskelett kann, je nach Ausmaß der Resektion mit einem Rippenknorpeltransplantat aufgebaut und der Hypopharynx mit einem Unterarmtransplantat rekonstruiert werden. Der Aufbau eines weiten Sinus piriformis mit einem dünnen Unterarmtransplantat erhält dem rekonstruierten Kehlkopf die Flexibilität und ermöglicht so eine Elevation während des Schluckaktes. Diese nach vorn oben gerichtete Bewegung des Larynx mit gleichzeitiger Öffnung des Ösophaguseingangs ist die Voraussetzung für eine aspirationsfreie Nahrungsaufnahme [5]; [408]; [409]; [410]; [411]; [280]; S3-Larynx Kap. 7.5 [2]. Auch der Laryngotracheallappen (LTF) als lokaler Gewebetransfer, sollte hier Erwähnung finden [412]. Durch die Verwendung eines laryngotrachealen Zugangs zur Hypopharynx Tumorexzision kann der kontralaterale LTF zur Rekonstruktion des Hypopharynxdefekts verwendet werden. Das kontralateral unbeteiligte laryngotracheale Gewebe bleibt zwar erhalten, dies scheint jedoch die Tumorrezidivrate nicht zu erhöhen. Hiermit kann auch die Verwendung komplizierter regionaler oder freier Lappen reduziert werden. 75% der Hypopharynxdefekte könnten nach Chu et al. aus Teipei mit diesem Lappen ohne andere Lappen rekonstruiert werden. Postoperative Komplikationen sind selten, wobei nur 2% der Patienten eine pharyngoösophageale Stenose und 5% eine pharyngokutane Fistel aufweisen [413].

Pharyngolaryngektomie

Die Pharyngolaryngektomie ist als Primärtherapie immer noch wichtiger Bestandteil der therapeutischen Optionen bei Karzinomen in fortgeschrittenen Stadien. Prinzipiell wird bei noch ausreichend Restgewebe des Hypopharynx der Direktverschluss des Pharynx angestrebt. Auch wird zur Stimmrehabilitation in primärer Technik der Einsatz einer Stimmprothese empfohlen (ausführliche Darstellung in S3-LL Larynxkarzinom [2]). Die ideale Methode zur Hypopharynxrekonstruktion sollte möglichst folgende Eigenschaften aufweisen: einzeitiges Vorgehen, hohe Erfolgsrate des Gewebetransfers, geringe Entnahmemorbidität, geringe Fistel- und Stenoseraten, Wiederherstellung der Sprech- und Schluckfähigkeit, erreichbar erfolgreiche Rekonstruktion in einem stark bestrahlten Bereich und Verträglichkeit der postoperativen Strahlentherapie (Übersicht [413]).

Die komplette, also zirkuläre Hypopharynxresektion macht grundsätzlich die Rekonstruktion des Speiseweges erforderlich. Dafür wird als Methode der ersten Wahl das Unterarmtransplantat eingesetzt. Wichtig ist, das Transplantat ausreichend breit zu planen, um ein möglichst weites "Rohr" modellieren zu können. Zur Vorbeugung postoperativer Stenosen sollte die untere Anastomose mit dem Ösophaguseingang durch Dreiecksaustausch aufgelöst werden [409].

Eine weitere Variante der Stenoseprophylaxe bei gleichzeitiger Bildung eines sehr weiten Neohypopharynx wurde von Bootz et al. beschrieben [414]. Dabei wird das Unterarmtransplantat mit den Längsrändern U-förmig auf die prävertebrale Faszie genäht. Dadurch wird die Schrumpfung und Stenosierung auf ein Minimum reduziert. Alternativ kann die Rekonstruktion auch mit gestielten Lappen durchgeführt werden. Dieser bietet sich bei schlechter Gefäßlage nach umfangreicher Resektion und im Rahmen von Salvageresektionen nach erfolgter primärer Radiochemotherapie an. Die Stimmrehabilitation erfolgt mit Stimmprothesen, die unterhalb der kaudalen Anastomose in die Ösophagusvorderwand platziert werden.

Alternativ wird der Jejunumtransfer als Ersatz nach zirkulärer Laryngopharyngektomie empfohlen. Aufgrund der segmentalen Blutversorgung des Jejunums können auf Basis einer einzigen Gefäßarkade bis zu 20 cm Jejunum entnommen werden. Der Transfer

des Gefäßgekröses mit dem Jejunum ist ein weiterer Vorteil dieses Lappens, da er die Ausfüllung aller Toträume und die Abdeckung aller wichtigen Gefäßstrukturen ermöglicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Ösophagusdehnung ("kleine" T4b) haben freie Jejunallappen eine Gesamterfolgsrate von 90 – 100%. Darüber hinaus sind die Fistel- und Strikturraten akzeptabel gering [415], [416]. Klinische Erfahrungen mit dem Jejunallappen haben eine hohe Rate an erfolgreicher Wiederherstellung der Schluckfunktion mit früherer Rehabilitation und Wiederherstellung des Schluckens im Vergleich zu anderen rekonstruktiven Methoden gezeigt. Einige Patienten können jedoch aufgrund einer unkoordinierten Peristaltik während des Schluckens unter intermittierender Dysphagie leiden. Auch die Stimmrehabilitation ist ein großes Problem bei diesem viszeralen Transfer [417]. Eine tracheoösophageale Punction mit Stimmprotheseneinlage führt im Durchschnitt zu einer weniger zufriedenstellenden Stimme als mit Hautlappen erzielt wird. Übermäßige Schleimproduktion neigt dazu, die Prothese zu verstopfen und führt zu einer typisch feuchten Stimme, der es an Volumen mangelt [417]. Der freie Jejunallappen erfordert auch eine Laparotomie, um das Transplantat zu entnehmen. Die Notwendigkeit einer intraabdominellen Operation setzt den Patienten einer zusätzlichen abdominellen Morbidität und sogar Mortalität aus [418], [417], [418]. Adhäsionen, Darmblutungen, Darmverschluss und Anastomosen- oder abdominale Wunddehiscenz gehören zu den möglichen Komplikationen, die in Summe in den letzten Jahren eine Zurückhaltung gegenüber dem Jejunumtransfer erzeugt haben.

Eine nur noch sehr selten zur Anwendung kommende Alternative der Stimmrehabilitation ist der Aufbau eines Sprechsiphons mit gleichzeitiger Rekonstruktion des Speiseweges aus überlangen Jejunumsegmenten und wurde ebenfalls von Remmert et al. beschrieben [419], [420]. Das Verfahren eignet sich wegen des notwendigen Baueingriffs vorrangig für jüngere Patienten und hat den Vorteil einer sehr kurzen Rehabilitationszeit von wenigen Wochen zur Wiedererlangung der Schluck- und Stimmfunktion ([2] Kap. 7.5).

Prätherapeutische Tracheotomie

Bei der Erstdiagnose eines Hypopharynxkarzinoms mit relevanter Larynxbeteiligung kann bereits eine erhebliche Dyspnoe bestehen, die nicht selten eine prätherapeutische Tracheotomie erforderlich macht (Analogie Kap. 7.1 [2]. Patienten mit ausgedehnten Larynxkarzinomen werden oft zur Notfallbehandlung in die Klinik eingewiesen. Als Notfallmaßnahme wird nicht selten eine primäre Tracheotomie durchgeführt. Aus retrospektiven Betrachtungen ist bekannt, dass sich die Tracheotomie, die vor einer Laryngektomie oder einer Teillaryngektomie notwendig wird, negativ auf die Prognose auswirken kann [421], [422], [423], [424]. Insbesondere werden in solchen Fällen häufiger Rezidive im Tracheostomabereich beschrieben, die sowohl durch Operation als auch durch Bestrahlung schwierig zu behandeln sind. Tritt ein Rezidiv im Bereich des Tracheostomas auf, verschlechtert sich die Prognose bezüglich des Überlebens wesentlich [425], [425], [426]. Wird eine Laryngektomie als primäre Therapieoption in Erwägung gezogen, sollte bei einer Dyspnoe der Eingriff zeitnah durchgeführt werden, um eine prätherapeutische Tracheotomie zu verhindern, oder der Patient sollte bis zur Laryngektomie intubiert bleiben (Ausnahmefälle). Ferner kann versucht werden, die Tracheotomie z.B. durch endoskopisches Tumorbulking bei der ersten Untersuchung in Narkose zu vermeiden. Wird die Entscheidung zur primären Strahlentherapie gestellt, ist die prätherapeutische Tracheotomie unumgänglich, wobei zur Verhinderung eines Rezidivs im Tracheostomabereich dieser ins Strahlenfeld einbezogen werden sollte [427].

Pharyngolaryngektomie + Ösophagusresektion + Magenhochzug

Die eingangs erwähnte sehr radikale und umfangreiche Operation bei T4b Hypopharynxkarzinomen mit Ösophagusinfiltration ist nur in sehr wenigen Fällen möglich und sinnvoll. Die operationsbedingte Mortalität ist in dieser Patientengruppe aufgrund der hohen Komorbiditäten besonders hoch. Die Literatur berichtet über eine Mortalität zwischen 5% und 25% zusammen mit einer Gesamtinzidenz von Komplikationen zwischen 26% und 55% [428], [428], [429], [429], [430] [431]. Insofern sollte daher der Magenhochzug Ausnahmesituationen vorbehalten bleiben (Alternative: Coloninterponat). Auf jeden Fall ist ein in der Ösophaguschirurgie hoch versiertes chirurgisches Partnerteam von essentieller Bedeutung für den Operationserfolg [380].

8.5.2 Strahlentherapie

Die prinzipiellen Betrachtungen der aktuellen wissenschaftlichen Einordnung des Hypopharynxkarzinoms wurde bereits dargelegt (Kap. 8.1.2). Für die Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen gelten die gleichen Grundsätze wie bei den HPV/p16-negativen Oropharynxkarzinomen (siehe 8.1.3), d.h. die Strahlentherapie erfolgte in den meisten Studien zur Radio- oder Radiochemtherapie mit 5 x 2 Gy pro Woche bis zu Zielvolumendosen von 70 Gy im Bereich des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Leicht akzelerierte und auch hyperfraktionierte Bestrahlungsschemata mit biologisch äquivalenter Dosis ergeben ungefähr gleichwertige Ergebnisse (ausführlich in 8.1.3 beschrieben).

8.5.3 Primäre Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.69	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die primär nicht operative Therapie bei Patienten mit Stadium III-IVb Hypopharynxkarzinom (UICC 8. Ausgabe) soll als Radiochemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.70	Evidenzbasiertes Statement	2024
Level of Evidence 1a	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.	
	[366] , [367] , [372] , [373] , [2] , [329] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.9)	

8.71	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Beim Hypopharynxkarzinom im Stadium III-IVb soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	
Level of Evidence 1a	[366] , [367] , [2] , [329] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.14)	
	Starker Konsens	

8.72	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Konsens	

8.73	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.74	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.75	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Primäre Radiochemotherapie

Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Pharynx, Larynx und der Mundhöhle zeigte sich in der MACH-NC Metaanalyse [329], basierend auf 34 randomisierten Studien mit 6788 Patienten, für die simultane Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie ein absoluter Überlebensvorteil von 6,5% nach 5 Jahren ($p < 0,001$). Bei 4650 Patientin war die Tumorlokalisierung bekannt. 756 Patienten dieser Gruppe hatten lokal fortgeschrittene Hypopharynxkarzinomen in den Stadien III-IVb (M0). In dieser Subgruppe war der Nutzen der simultanen Radiochemotherapie in Bezug auf das Überleben gegenüber einer alleinigen Radiotherapie etwas geringer (Hazard Ratio 0,88, 95% Konfidenzintervall 0,75-1,04) als bei Oropharynxkarinomen (Hazard Ratio 0,81, 95% Konfidenzintervall 0,71-0,95) und statistisch formal nicht signifikant. Allerdings zeigt sich in unabhängigen Auswertungen von Registerdaten [384] [399] [12] ein signifikanter Überlebensvorteil von 10-15% zugunsten der simultanen Radiochemotherapie bei den lokal fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen. Der Vorteil war bei Patienten unter 60

Jahre am höchsten und bei über 70-jährigen kaum noch nachweisbar. Für eine Induktionschemotherapie oder eine adjuvante Chemotherapie ergab sich der dagegen in der MACH-NC Metaanalyse [329] kein Vorteil. Die Induktionschemotherapie kann davon unbenommen aber eingesetzt werden, sofern chirurgisch eine primäre Laryngektomie notwendig wäre, um einen Larynx-Organerhalt in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Induktionschemotherapie zu erreichen, wie unter 8.5.2. ausführlicher dargestellt.

Der Überlebensvorteil für eine simultane Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie ist am besten gesichert für die simultane Applikation von Cisplatin-haltigen Chemotherapien zur Strahlentherapie [329]. Dabei bestehen die meisten Erfahrungen für $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin und wöchentlichem Cisplatin (40 mg/m^2) sowie für Cisplatin in Kombination mit 5-FU.

Für Patienten, bei denen Cisplatin z.B. wegen einer schlechten Nierenfunktion nicht infrage kommt, konnte in randomisierten Studien, in denen auch Patienten mit Hypopharynxkarzinomen behandelt wurden, ein Überlebensvorteil für die simultane Applikation von Carboplatin in Kombination mit 5-FU [305] [306] [308] [309], Mitomycin C in Kombination mit 5-FU [310] [311] oder wöchentlichem Docetaxel [312] simultan zur Strahlentherapie im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie nachgewiesen werden. Für eine Monochemotherapie mit Carboplatin [313] [314] [307] [315] liegen nur Studien mit ≤ 80 Patienten im Radiochemotherapiearm vor und für eine Monotherapie mit Mitomycin C [316] [317] [318] parallel zur Strahlentherapie ergaben sich keine signifikanten Vorteile. Wöchentliche Applikationen von Carboplatin und Paclitaxel simultan zur Strahlentherapie wurden in einer Reihe von nicht-randomisierten Phase II Studien und einigen retrospektiven Kohortenstudien untersucht [319], [320], [321], [322], [323], [324], [325]. Hypopharynxkarzinome stellten jeweils nur einen kleineren Anteil der behandelten Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs dar. Die nicht randomisierten, retrospektiven Vergleiche weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit von Carboplatin + Paclitaxel im Vergleich zu einer wöchentlichen Therapie mit 40 mg/m^2 Cisplatin parallel zur Strahlentherapie hin. Für die alleinige Gabe von Paclitaxel gibt es dagegen nur sehr wenige Daten [326]. Ein Nutzen von Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie bei Hypopharynxkarzinomen lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht ableiten [327], [328], [333].

Bei der simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin und anderen Chemotherapien wird im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie nicht nur die meist gut beherrschbare Hämatotoxizität, sondern auch die Ausprägung der akuten Mucositis mit den damit verbundenen Schluckbeschwerden erhöht. Andere typische akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie, wie die Hautreaktion, die Xerostomie und der Geschmacksverlust werden durch die simultane Chemotherapie weniger stark erhöht, allerdings summieren sich die Einzeleffekte, so dass eine Radiochemotherapie insgesamt deutlich anstrengender für die Patienten ist [432]. Eine Erhöhung der Rate an Spätfolgen der Strahlentherapie durch eine zusätzliche Chemotherapie ist weniger gut dokumentiert und in einzelnen Studien meist als nicht signifikant oder grenzwertig signifikant beschrieben worden [336] [433] [434] [435]. Aufgrund der unterschiedlichen Weise der Dokumentation der Spätfolgen kann eine valide Metaanalyse dieser Daten nicht sinnvoll durchgeführt werden. Dennoch bestehen wenig Zweifel, dass auch die späten Nebenwirkungen durch die zusätzliche Chemotherapie erhöht sind [432]. Die Arbeitsgruppe um J.A. Langendijk [436] konnte in prospektiven, systematischen Analysen [437] unter Berücksichtigung der individuellen Dosisverteilung [438] der Strahlentherapie nachweisen, dass die Rate von langfristigen Schluckstörungen nach

einer kombinierten Radiochemotherapie signifikant höher als nach einer alleinigen Radiotherapie ist [439] [440]. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte aber auch nachweisen, dass diese negativen Effekte sich zumindest teilweise wieder durch die Anwendung moderner Strahlentherapietechniken, wie der „swallowing sparing IMRT“, wieder reduzieren lassen [287]. Für die Subgruppe der Hypopharynxkarzinome sind die zuvor beschriebenen Effekte allerdings schlecht dokumentiert, obwohl Schluckstörungen aufgrund der Lokalisation der Tumoren besonders häufig zu erwarten sind.

8.76	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 1a	[366], [373], [2], [372], [367] 1a: S3 Leitlinienadaptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.28)	
	Starker Konsens	

8.77	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Larynx-Organerhalt

Die Thematik der Larynxorganerhaltungsprogramme wurde in den 90er Jahren durch erste große randomisierte Studien in USA und Europa mit Einführung von definitiven nicht-operativen Protokollen anstelle einer Laryngektomie, die im Falle eines Versagens eine Salvage-Laryngektomie nach sich gezogen haben, angestoßen. Zur Historie und die maßgeblich für das fortgeschrittene Larynxkarzinom etablierten Therapieoptionen verweisen wir auf die S3-Leitlinie Larynxkarzinom [2].

Für den Organerhalt des fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinoms als Alternative zur Pharyngolaryngektomie gibt es nur wenige randomisierte Studien (Phase III: EORTC 1996 [233]; EORTC 2009 [441]), (Phase II: TREMLIN [442]; DELOS II: [443]). Die erste große randomisierte Studie und einzige, die direkt ein nicht-chirurgisches mit dem chirurgischen Therapieverfahren verglich, wurde von der EORTC initiiert und rekrutierte 202 Patienten mit unvorbehandelten, operablen Hypopharynx- (78%) und

Larynxkarzinomen (22%) [233]. Die Patienten wurden in einen experimentellen Studienarm mit bis zu drei Zyklen Induktionstherapie mit Cisplatin/5-FU und nachfolgender standardfraktionierter Strahlentherapie bis zu einer Gesamtdosis von 70 Gy und in einen Standardarm mit partieller Pharyngolaryngektomie und postoperativer Strahlentherapie randomisiert. Patienten im experimentellen Arm, die eine partielle Remission nach dem ersten Zyklus Induktionstherapie entwickelten, erhielten einen zweiten und dritten Zyklus. Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der Induktionstherapie eine komplette Remission entwickelten, wurden der Strahlentherapie zugeführt. Patienten, die weniger als eine partielle Remission nach dem ersten Zyklus und weniger als eine komplette Remission nach dem dritten Zyklus entwickelten, wurden der Pharyngolaryngektomie ohne vorheriger Strahlentherapie zugeführt. Eine komplette Remission nach Induktionstherapie entwickelten 54% der Patienten im Bereich des Primärtumors und 43% im Bereich des Primärtumors und der lokoregionären Lymphabflusswege. Nach fünf Jahren bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen beiden Studienarmen (30% versus 35% im chirurgischen Arm). Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten mit funktionellem Larynx betrugen 42% und 35%. Bei den Patienten, die nach der Induktionstherapie eine komplette Remission erreichten und nachfolgend nur eine Strahlentherapie erhalten hatten, war ein funktioneller Larynx nach 5 Jahre noch bei 58% der Patienten vorhanden. Zu beachten ist, dass nur 6% der eingeschlossenen Patienten einen T4 Tumor hatten (T3: 75%, T2: 19%), so dass aus dieser Studie keine valide Aussage getroffen werden kann, ob das Induktionskonzept auch Patienten mit T4 Tumoren ohne Überlebensnachteil im Vergleich zu einer primär operativen Therapie +/- Radio- oder Radiochemotherapie angeboten werden kann.

Das Risiko einer Fernmetastasierung war in dem Induktionstherapiearm signifikant geringer (25 % versus 36 %). In der zweiten genannten EORTC-Studie wurden ein alternierendes mit einem sequentiellen Chemotherapieprotokoll mit Standardarm des zuvor beschriebenen Protokolls verglichen. Bei 450 Patienten zeigte sich kein Unterschied der beiden Arme [441]. Eine Studie zum Direktvergleich primäre simultaner Radiochemotherapie und primäre Laryngektomie wurde bislang nicht durchgeführt.

Wird ein funktioneller Larynxerhalt mittels Induktionstherapie angestrebt, hat sich ein Taxan-haltiges Chemotherapieprotokoll als vorteilhaft erwiesen (Taxan, Platin, 5FU: TPF) [444], [445]. Bei hohen Ansprechraten und guter Selektionsmöglichkeit sind meist nur noch wenige Salvage-Operationen nötig. Durch die zusätzliche Applikation von Docetaxel bei der Induktionstherapie konnte in einer randomisierten Studie auch die Larynxerhaltrate 3 Jahre nach Therapie von 57,5% auf 70,3% ($p=0,03$) gesteigert werden [444].

Dieser Effekt wurde auch in der DeLOS-II-Studie bestätigt, allerdings ohne additiven Wert von Cetuximab zur Induktion für Organerhalt und Gesamtüberleben. Bei 30% der Patienten nach fehlendem Ansprechen auf die Kurzinduktion (1 Zyklus TPF/TP und anschließende endoskopische Responseeinschätzung) wurde eine frühe Laryngektomie vor Bestrahlung durchgeführt, die zu vergleichsweise geringen Toxizitäten/Komplikationen bei sehr gutem 2-Jahresüberleben führte [443]. In der DeLOS-II Studie wurden von 170 Patienten 50% Hypopharynxkarzinome mit 69% Stadium IV-Tumoren eingebracht. Das 2 Jahresüberleben betrug 70% bei 49% Kehlkopferhalt ("laryngectomy free survival").

Weiterhin modifizieren sich die Induktionstherapien in Richtung weniger toxischer Substanzen, 5-FU wird teilweise ersetzt. Aus der randomisierte Phase II TREMLIN-

Studie ergaben sich Hinweise, dass man mit Cetuximab simultan zur nachfolgenden Strahlentherapie gleich gute Ergebnisse erreichen kann wie mit simultaner Gabe von Cisplatin bei anderem Toxizitätsprofil (stärkere kutane Toxizität, weniger Hämato- und Nephrotoxizität), welches für einen Teil der Patienten von Vorteil sein kann [\[442\]](#).

Die Kritiker von Organerhaltungsprogrammen führen die hohe funktionseinschränkende Spättoxizität, die höhere nicht-tumorbedingte Sterblichkeit und die vergleichsweise hohen Komplikationsraten im Falle der Notwendigkeit einer Salvage-Chirurgie an. Die Protagonisten führen dagegen die bei adäquater Patientenselektion hohe Rate des Organerhalts, die Möglichkeit der Salvage-Chirurgie als kurative Option und den fehlenden Überlebensnachteil an. Die sorgfältige individuelle Beratung des Patienten ist daher in dieser Situation von besonderer Bedeutung. In der S3-Leitlinie Kehlkopfkrebs wurde die Möglichkeit des primär nicht-operativen Larynxorganerhalt als Alternative zur Laryngektomie aufgenommen und sollte als realistische Therapieoption den Patienten in der Beratung nicht vorenthalten werden. Für das Hypopharynxkarzinom wird diese Empfehlung analog zum Larynxkarzinom übernommen.

8.5.4 Adjuvante Strahlentherapie +/- Kombination mit medikamentöser Tumorthherapie

8.78	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie soll bei Hypopharynxkarzinomen • 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.	
	Starker Konsens	

8.79	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Eine postoperative Radiochemotherapie soll • bei R1 oder Resektionsrand <5mm im Bereich der Mukosa in den nicht vom Knorpel umgebenen Tumoranteilen oder • bei extrakapsulärem Tumorwachstum an den Lymphknoten erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.80	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad A	Sofern die Indikation zu einer adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wurde, soll die Chemotherapie mit einem simultanen cisplatinhaltigen Schema erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[348], [375], [2], [446] 1b: S3 Leitlinienadoptierung - Larynxkarzinom, Version 1.1 2019 (7.39)	
	Starker Konsens	

8.81	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.82	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. Die zu bestrahlenden elektiven Lymphknotenlevel sollten sich nach dem aktuellen internationale Konsensus richten.	
	Starker Konsens	

8.83	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.84	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die postoperative Strahlen-, bzw. Strahlenchemotherapie sollte möglichst früh nach Abschluss der Wundheilung innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen nach der Operation begonnen werden.	
	Starker Konsens	

8.85	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Die Stimm- und Schluckfunktion sollte prätherapeutisch bei larynxerhaltender Therapie untersucht und dokumentiert werden.	
	Starker Konsens	

Postoperative Radiotherapie

Die Indikation und Durchführung der adjuvanten Radio- und Radiochemotherapie unterscheiden sich im Prinzip nicht von denen des HPV/p16-negativen Oropharynxkarzinoms (siehe 8.1.4).

Der Effekt einer postoperativen Radiotherapie im Vergleich zu keiner adjuvanten Strahlentherapie wurde in randomisierten Studien nicht untersucht. Ergebnisse von Kohortenstudien und prospektive Registerdaten weisen darauf hin, dass bei Patienten mit mehr als einem tumorbefallenen Lymphknotenbefall, bei extrakapsulären Tumorwachstum an den Lymphknoten (ECE) oder mit nur knapp im Gesunden resezierten Tumoren (<5mm) eine sehr klare Überlegenheit der adjuvanten Strahlentherapie besteht [340], [341], [342], [343]. In diesen Untersuchungen waren Plattenepithelkarzinome vom Larynx, Oro- und Hypopharynx und der Mundhöhle enthalten. Der Anteil von Hypopharynxkarzinomen lag dabei zwischen 12% und 43%. Die verfügbaren Daten sprechen dafür, dass bei Hypopharynxkarzinomen eine adjuvante Strahlentherapie die lokoregionäre Rückfallrate senkt und das Überleben verbessert, sofern mehr als ein regionärer Lymphknoten befallen ist oder der Primärtumor nur knapp im Gesunden (<5mm) reseziert wurde. Für Patienten mit pT3/pT4 Tumoren, Lymphknotenbefall mit ECE oder R1-Resektion sind für Hypopharynxkarzinome keine belastbaren Daten zu Therapieergebnissen ohne adjuvant Strahlentherapie vorhanden, da international Konsens besteht, dass diese Patienteneine adjuvante Strahlentherapie benötigen [346].

Für Patienten mit mittlerem Rückfallrisiko (Kein ECE und Resektion ≥ 5 mm im Gesunden) wurden bei der ganz überwiegenden Anzahl der Patienten in den klinischen Studien und den Registerdaten 60 Gy (5x 2 Gy pro Woche) in der Region des ehemaligen Primärtumors und der befallenen Lymphknoten unabhängig appliziert. In den angrenzenden, nicht befallenen Lymphknotenregionen wurden elektiv 45 - 50 Gy mit 5 x (1,8 - 2,0) Gy pro Woche verabreicht. Für die Auswahl der elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenlevel gibt es einen internationale Konsensus, der als Standardvorgabe gewertet werden kann [295]. IMRT-Techniken sind auch bei der postoperativen Strahlentherapie als Standard einzustufen.

Postoperative Radiochemotherapie

Der Stellenwert einer zusätzliche simultan zur Strahlentherapie verabreichten cisplatinhaltigen Chemotherapie wurde in 3 größeren randomisierten Studien bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx, Larynx und der Mundhöhle untersucht [347], [348], [349]). Die Rate von Hypopharynxkarzinomen lag in diesen Studien zwischen 10% - 20%. Subgruppenanalysen nach Tumorlokalisation sind aus diesen Studien nicht verfügbar. In den Registerstudien zum Hypopharynxkarzinom wurde der Effekt einer postoperativen Radiochemotherapie mit dem Effekt einer alleinigen postoperativen Radiotherapie nicht miteinander verglichen. Dennoch erscheint es plausibel, anzunehmen, dass die Ergebnisse der 3 randomisierten Studien auch für Hypopharynxkarzinome gelten, auch wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Effektgrößen leicht von denen der anderen Tumorlokalisationen abweichen könnten. Die Ergebnisse der Studien zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit Nachweis einer ECE an den befallenen Lymphknoten oder einer R1-Resektion (in diesen Studien definiert mit Resektion <5mm im Gesunden) einen Überlebensvorteil nach einer adjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie haben, so dass bei diesen Patienten eine postoperative Radiochemotherapie als Standard angesehen wird.

Wenn eine postoperative Radiochemotherapie indiziert ist, ist zu beachten, dass nur für Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU Ergebnisse von randomisierten Studien vorliegen, die eine signifikante Reduktion der Rückfallrate bzw. eine Verbesserung des Überlebens gezeigt haben [347] [348], [349]. In einer randomisierten japanischen Studie (n=261) wurden 3 x 100 mg/m² Cisplatin im Abstand von 3 Wochen mit

wöchentlich 40 mg/m² Cisplatin simultan zur postoperativen Strahlentherapie verglichen [358]. Dabei konnte die Nicht-Unterlegenheit der wöchentlichen Gabe von Cisplatin gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Hypopharynxkarzinomen lag in dieser Studie bei 34%.

Für Patienten, die z.B. wegen einer eingeschränkten Nierenfunktion keine Cisplatin erhalten können, gibt es für die postoperative Radiochemotherapie nur wenige Daten. Für Mitomycin C liegen Daten von zwei kleinen randomisierten Studien vor, die nur einen Trend in Richtung eines Überlebensvorteils gezeigt haben [318], [359]. Die wöchentliche Gabe von Docetaxel simultan zur Strahlentherapie wurde in einer randomisierten Studie mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen [312]. In einer kleinen Subgruppe dieser Studie erfolgte die Therapie auch in der postoperativen Situation. Dabei zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten Überleben für die kombinierte Therapie. Für Carboplatin + 5-FU und Carboplatin + Paclitaxel liegen keine Ergebnisse randomisierter Studien in der postoperativen Situation vor. Es erscheint allerdings plausibel, im Analogschluss aus der Wirksamkeit dieser Kombinationen bei der primären Radiochemotherapie (siehe 8.5.3), diese Kombinationen auch in der postoperativen Situation einzusetzen. Für den Einsatz von Cetuximab in der postoperativen Situation gibt es keine Daten, die einen Nutzen nahelegen.

Bei der postoperativen Radiochemotherapie wurden in den beschriebenen Studien in den Regionen mit dem höchsten Rückfallrisiko (Lymphknoten mit ECE und Arealen der knappen Resektion) mit 5 x 2 Gy pro Woche bis 66 Gy bestrahlt. Die angrenzenden Regionen und elektiv zu bestrahlenden Lymphknotenstationen erhielten zwischen 54 bis 60 Gy ebenfalls in konventioneller Fraktionierung [347] [348]. Die Häufigkeit von Grad III/IV Spätnebenwirkungen war dabei in der US Studie [347] nach Radiochemotherapie zwischen 1 - 6% als nach alleiniger Radiotherapie in verschiedenen Kategorien erhöht, wobei allerdings keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Zur Reduktion der Nebenwirkungen wird heute die postoperative Radio- oder Radiochemotherapie routinemäßig mit IMRT-Techniken durchgeführt.

8.5.5 Neoadjuvante und adjuvante medikamentöse Tumorthherapie

Die Induktionschemotherapie vor Radiotherapie hat einen festen Stellenwert in der organerhaltenden Therapie des nur durch Laryngopharyngektomie kurativ behandelbaren Hypopharynxkarzinoms. Die erste große randomisierte Studie und einzige, die direkt das nicht-chirurgische mit dem chirurgischen Therapieverfahren verglich, wurde von der EORTC initiiert und rekrutierte 202 Patienten mit unvorbehandeltem, operablen Hypopharynx- (78 %) und des Larynxkarzinomen (22 %) [233]. Wir sprechen also beim fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinom von Level IA Evidenz für ein Induktionsprotokoll. Dagegen hat die für das Larynxkarzinom empfohlene primäre Radiochemotherapie zum Larynxorganerhalt [373] in Analogie auch für das Hypopharynxkarzinom Bedeutung (RTOG 91-11 rekrutierte ausschließlich Larynxkarzinome), aber aufgrund einer fehlenden direkt vergleichenden Studie lediglich Level IVA Evidenz [400] (nähere Ausführungen Kap.8.5.3 und [2])

8.5.6 Hypopharynxkarzinom Stadium IVC

Bei einem bereits bei der Erstdiagnose fernmetastasierten Tumorleiden muss man eine strenge Abwägung der begrenzt kurativen Therapiemöglichkeiten und der sehr eingeschränkten Prognose im interdisziplinären Tumorboard diskutieren. Die Behandlungsangebote werden unter dem Oberbegriff der palliativmedizinischen Behandlung subsummiert. Da die Prinzipien in diesen Tumorstadien für

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oro- (p16-pos. und -neg.), Hypopharynx und des Larynx gleichermaßen gelten, wird zur weiterführenden Empfehlung auf die S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0, Kap. 8.9. verwiesen, in der das Thema mitsamt Empfehlungen ausführlich beschrieben und konsentiert wurde [\[1\]](#)

8.6 Neck-dissection

8.86	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.87	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Der Erhalt des N. accessorius bei der Neck-dissection führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität.	
	Starker Konsens	

Die Neck dissection ist fester Bestandteil der primär operativen Therapie des Oro- und Hypopharynxkarzinoms. Die Sentinel-Node Biopsie wird als Alternative zur elektiven Neck dissection in der N0-Situation bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen nicht empfohlen (siehe auch Kap. 7.6.). Die Neck dissection orientiert sich an der Klassifikation nach Robbins unter Berücksichtigung der Halslevel ([\[447\]](#); siehe auch Kap.6.5., Abb.4).

- Radikale (comprehensive) Neck dissection (RND): Resektion Level I-V incl. Resektion der Vena jugularis interna (VJI) des Musculus sternocleidomastoideus (M.SCCM) und des Nervus accessorius
- Modifiziert radikale Neck dissection (mRND) Resektion der Level I-V; Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen der RND (mRND Typ 1-3)
- Selektive Neck dissection (SND) Erhalt von einem oder mehreren LK-levels der RND; Erhalt der VJI, M.SCM und N.accessorius (neu: SND I-III; obsolet: supraomohyoidal ND)
- Extended Neck dissection

Veraltete Begriffe, wie „funktionelle“, oder „supraomohyoidale“ Neck dissection sollten nicht mehr verwandt werden.

Eine adäquate Dissektion sollte nach aktuellem ASCO-Konsens mindestens 18 Lymphknoten umfassen ([\[448\]](#)). Im Grundsatz wird zwischen einer elektiven Neck dissection und einer kurativen (definitiven) Neck dissection unterschieden. Die elektive Neck dissection wird bei einer cN0-Situation in Erwägung gezogen. Die Indikation zu einer elektive Neck dissection sollte auf dem Risiko einer okkulten Metastasierung im

entsprechenden Hals-Level basieren. Die kurative Neck dissection kommt in der N+-Situation zur Anwendung. Nach Robbins wird die radikale (comprehensive) von der selektiven Neck dissection unterschieden, wobei die einzelnen dissezierten Hals-Level bei letzterer angegeben werden sollen. Die Art der Neck dissection (radikal oder selektiv) wird gemäß des präoperativen klinischen Stagings (bei Oropharynx unabhängig von p16 und damit einhergehender unterschiedlicher N-Klassifikation) definiert und nach Empfehlung der NCCN-Guidelines (NCCN Guideline Version 2.2022) auf folgende Formel gebracht:

- cN0: Selective neck dissection
 - Oropharynx Level II–IV
 - Hypopharynx Level II–IV und Level VI, wenn notwendig
- cN1–cN2a–c: Selektive oder (modifiziert) radikale neck dissection
- cN3: (modifiziert) Radikale neck dissection (soweit sinnvoll R0-resektabel)

Bei Patienten mit lateralisiertem Oro,- bzw. Hypopharynxkarzinom, die sich gleichzeitig oder vor einer transoralen endoskopischen Kopf-Hals-Operation einer Neck dissection unterziehen, sollte eine Ligatur von gefährdeten, versorgenden Blutgefäßen durchgeführt werden, um die Schwere und Inzidenz postoperativer Blutungen zu reduzieren ([449], [450]).

8.6.1 Elektive Neck dissection

8.88	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit eindeutig lateral der Mittellinie gelegenen 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.	
	Starker Konsens	

8.89	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

8.90	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit eindeutig lateral der Mittellinie gelegenen 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.	
	Starker Konsens	

8.91	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei cN0-Hypopharynxkarzinomen mit mittelliniennaher Tumorlokalisierung oder Hinweisen auf eine tiefe Tumordinfiltration oder ab der Kategorie T2 soll im Falle eines primär chirurgischen Konzepts eine beidseitige elektive selektive Neck dissection (Level IIa, III, IV) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.92	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Indikationsstellung zur elektiven Neck dissection bei Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen in den Tumorstadien T1 und T2 bei klinisch negativem Lymphknotenstatus hängt maßgeblich von der erwarteten okkulten zervikalen Metastasierungsrate ab. Zur Bestimmung des klinischen N-Status kommen aktuell standardmäßig die Halslymphknotenultraschalluntersuchung, Computertomographie und/oder die Magnetresonanztomographie zum Einsatz. Die Detektionsgenauigkeit kann durch erweiterte Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (umfangreiche Darstellung Bildgebung in Kap. 7.3.) und/oder eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie erhöht werden [451], [452]. Untersuchungen zur Sentinel Lymphknotenbiopsie weisen darauf hin, dass diese im Hinblick auf das Patientenüberleben bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren in frühen Stadien bei klinisch negativem Halslymphknotenstatus der elektiven Neck dissection gleichwertig sein könnte [224], [453]; siehe auch Kap.7.6.). Aktuell stellt die elektive Neck dissection den Goldstandard für die Bestimmung des nodalen Status dar.

Derzeit gilt die Durchführung einer elektiven Neck dissection bei einer erwarteten okkulten Metastasierungsrate von 15% bis 20% als indiziert ([454], [455], [456], [457], [458], [459], [460]). Bei einer geringeren erwarteten okkulten Metastasierungsrate kann auch ein watchful waiting erfolgen; sollte dennoch eine Neck dissection durchgeführt werden, müssen der mögliche Patienten-Benefit und die erwartete Morbidität sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Relevante Komplikationen, welche in Betracht gezogen werden müssen, sind neben Blutungsereignissen vor allem sensorische oder motorische Nervenschädigungen (allen voran des N. accessorius), chronische Lymphödeme, Chylusfisteln und Wundheilungsstörungen ([461], [462], [463], [449], [450], [464], [465], [222], [466], [467]).

T1/2 cN0 Oropharynxkarzinom

Für Oropharynxkarzinome in den Frühstadien T1 und T2N0M0 reichen die in der Literatur beschriebenen Raten einer okkulten Lymphknotenmetastasierung von ca. 12 - 39% [456], [465], [468], [469], [470], [471], [472], [473], [474], [475], [476], [477], [478], [479]. Bemerkenswert ist dabei der Unterschied zwischen Patienten mit Tumorgröße T1 im Vergleich zu T2: Für T1-Tumore liegt das Risiko für okkulte Lymphknotenmetastasen bei unter 15%, während ab T2 Raten von circa 30% beschrieben werden. Letzteres entspricht den okkulten Metastasierungsrate bei Patienten mit Primärtumoren in den fortgeschrittenen Tumorgrößen T3 und T4. Bei eindeutig lateral der Mittellinie lokalisierten Primärtumoren ist zudem ein Unterschied hinsichtlich der Seitenverteilung der Metastasen festzustellen. Während ipsilateral stadienübergreifend bei Patienten mit T1 und T2 Oropharynxkarzinomen in 17 - 33% okkulte Metastasen festgestellt werden, liegt die Rate für kontralaterale okkulte

Metastasen bei 0 - 29% [458], [469], [475], [480], [481], [482], [448], [483], [484], [485], [486], [487], [488], [489], [490].

Bei Tumoren der Kategorie T1 werden in 0 - 20% der Fälle okkulte kontralaterale Metastasen festgestellt, bei T2-Tumoren in 5 - 35% der Fälle ([458], [470], [483], [490], [491]). Hierbei sind auch anatomische Unterschiede innerhalb des Oropharynx zu beachten: Bei Befall des Weichgaumens und des Zungengrundes liegen die Raten einer kontralateralen okkulten Metastasierung aufgrund der kreuzenden Lymphabflusswege höher als bei Tumoren im Bereich der Tonsille [448], [483], [492], [493], [494], [495], [496], [497]. Bereits im Stadium T1 werden bei Weichgaumenkarzinomen okkulte bilaterale Metastasierungsraten von ca. 14% beschrieben, bei Zungengrundkarzinomen von bis zu 20%. Ab Stadium T2 liegen die Raten bei Weichgaumenkarzinomen bei ca. 32%, bei Zungengrundkarzinomen bei ca. 35% [458], [448], [494], [496].

Deutliche Unterschiede bestehen auch hinsichtlich des Befalls der Lymphknotenlevel: Bei cN0-Status manifestieren sich okkulte Lymphknotenmetastasen vorwiegend in den ipsilateralen Leveln II und III. Die Verteilung nach Lymphknotenregionen stellt sich ipsilateral wie folgt dar: Level Ib: 0 - 9%, Level IIa: 26 - 75%, Level IIb: 5 - 14,9%, Level III: 0% - 41 %, Level IV: 0 % - 9%, Level V: 0 - 12% [456], [479], [483], [490], [498], [499], [500], [501]. Ein höheres T-Stadium, ein extrakapsuläres Wachstum, ein klinisch ipsilateraler Lymphknotenbefall, eine Lymphangiosis carcinomatosa oder ein Oropharynxkarzinom der Tonsille erhöhen die Wahrscheinlichkeit für den Befall des ipsilateralen Levels IIb [456].

Insgesamt metastasieren HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome in den Tumorstadien T1 und T2 häufiger lymphogen als nicht HPV-assoziierte Tumoren [502], [42]. Hinsichtlich des Einflusses der HPV-Assoziation auf das Vorliegen okkultter Metastasen liegen derzeit keine eindeutigen Daten vor: So beschreiben Shoustare und Kato et al. eine höhere Wahrscheinlichkeit von okkulten kontralateralen Metastasen im Vergleich zu nicht HPV-assoziierten Tumoren; im Gegensatz dazu beschreiben Shah, Amsbaugh und Tritter et al. geringere Metastasierungsraten [479], [495], [496], [498], [503].

Derzeit liegen zur behandelten Fragestellung keine randomisiert kontrollierten Phase III-Studien vor. Unter Berücksichtigung der o.g. Studienergebnisse ist eine elektive ipsilaterale selektive Neck dissection bei Patienten mit eindeutig lateral der Mittellinie gelegenen Oropharynxkarzinomen der Tonsille und der Rachenseitenwand immer, also bereits bei der Tumorgroße T1 indiziert. Bei Patienten im Stadium T2 sollte eine beidseitige elektive selektive Neck dissection erfolgen. Bei Patienten mit mittelliniennahen Tumoren, Weichgaumen- und Zungengrundkarzinomen wird bereits im Stadium T1 eine beidseitige selektive Neck dissection empfohlen. Dies gilt sowohl für Patienten mit HPV-positiven als auch mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen. Sowohl ipsilateral als auch kontralateral kann eine elektive selektive Neck dissection auf die Level II, III und IV beschränkt werden [448], [492], [504].

T1/2 cN0 Hypopharynxkarzinome

Hypopharynxkarzinome weisen unabhängig von der Ausdehnung des Primärtumors im Stadium cN0 eine hohe okkulte ipsilaterale Metastasierungsrate von 24 - 41% auf [466], [468], [505]. Bei Erstdiagnose ist bei den betroffenen Patienten jedoch selten ein cN0-Stadium festzustellen, in der Regel sind Halslymphknotenmetastasen bereits klinisch manifest. Bei Primärtumorgroße T1 liegt die okkulte kontralaterale Metastasierungsrate bei 8% [506]. Die Lokalisation des Primärtumors beeinflusst dabei die kontralaterale Metastasierungsrate deutlich: Bei T1 Tumoren der anterioren Wand des Sinus

piriformis, der lateralen Hypopharynxwand oder Hypopharynxhinterwand liegt die Rate bei ca. 5% [506], [507], während bei einer Infiltration der medialen Wand des Sinus piriformis bereits in ca. 13% der T1-Fälle okkulte kontralaterale Metastasen vorliegen. Ein Tumorbefall der Postkrikoidregion, der medialen Wand des Sinus piriformis, ein mittelliniennahes Tumorwachstum im Bereich der Rachenhinterwand oder eine Tumordinfiltration von über 1mm Tiefe erhöhen das Risiko einer kontralateralen Lymphknotenmetastasierung [506], [508], [509], [510], [511].

Bei Primärtumoren im Stadium T2 liegt die Rate einer okkulten kontralateralen Metastasierung bei bis zu 21% [512], [513]. Dies entspricht bereits der Rate für die fortgeschrittenen Tumorstadien T3 und T4 [506]. Die Verteilung okkulter Lymphknotenmetastasen nach Metastasierungslevel ist wie folgt: Level Ib: 3,8 %, Level IIa: 53,8 %, Level IIb: 7,7 %, Level III: 50%, Level IV: 19,2%, Level V: 7,7% [514].

Derzeit liegen zur behandelten Fragestellung keine Phase III-Studien vor. Unter Berücksichtigung der o.g. Studienergebnisse kann bei Patienten mit streng einseitiger Tumorlokalisation im Bereich der Hypopharynxseitenwand oder -hinterwand im Stadium T1 eine ipsilaterale elektive Neck dissection auf der tumorbefallenen Seite erfolgen. Bei mittelliniennaher Tumorlokalisation oder Hinweisen auf eine tiefe Tumordinfiltration oder ab der Kategorie T2 wird eine beidseitige elektive Neck dissection empfohlen. Sowohl ipsilateral als auch kontralateral sollte eine selektive Neck dissection der Level II, III und IV erfolgen. Neck dissectionen des Halslevel-VI werden im Hypopharynx nach Bedarf durchgeführt, um den Primärtumor und alle klinisch suspekten Halsknoten zu resektieren. Die elektive Dissektion hängt von der Ausdehnung und Lokalisation des Primärtumors ab.

8.6.2 Kurative Neck dissection

8.93	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei nodalpositivem Oro-, und Hypopharynxkarzinom sollte im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens stadienunabhängig eine mindesten ipsilaterale kurative Neck dissection durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.94	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Aufbauend auf dem grundsätzlichen lokoregionären Metastasierungsverhalten von Oro- und Hypopharynxkarzinomen in Kap. 8.6.1 und den aktuellen ASCO-Empfehlungen [448] ist in der N+-Situation die kurative Neck dissection als wesentlicher Bestandteil der definitiven Chirurgie indiziert. Bei einseitig nodalpositivem lateral gelegenen Oro- und Hypopharynxkarzinom sollte im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens stadienunabhängig mindestens eine ipsilaterale kurative Neck dissection durchgeführt werden. Sollte die Tumorlokalisation nahe der Mittellinie sein oder diese gar überschreiten, sollte auch bei einseitiger cN+-Situation eine bilaterale Neck dissection durchgeführt werden. Der Umfang einer kurativen Neck dissection im Rahmen eines primär chirurgischen Vorgehens bei nodalpositiven Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen soll von dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls der jeweiligen Halsseite abhängig gemacht werden. Das Mindestausmaß beinhaltet die selektive Neck dissection der Level IIa, III, IV und kann bis zur radikalen Neck dissection gesteigert werden [448].

Bei Patienten mit lateralisiertem Oro-, Hypopharynxkarzinom, die sich gleichzeitig oder vor einer transoralen endoskopischen Kopf-Hals-Operation einer Neck dissection unterziehen, sollte eine Ligatur von gefährdeten, versorgenden Blutgefäßen durchgeführt werden, um die Schwere und Inzidenz postoperativer Blutungen zu reduzieren. Patienten mit cN+-Krankheit, die entweder eine eindeutige extranodale Ausdehnung in das umgebende Weichgewebe oder eine Beteiligung der Halsschlagader oder des Hirnnervs aufweisen, sollte ein nicht-chirurgischer Ansatz angeboten werden. Patienten mit durch Biopsie nachgewiesenen Fernmetastasen sollten sich keiner routinemäßigen chirurgischen Resektion metastasierter zervikaler Lymphknoten unterziehen [448].

Bei einem fortgeschrittenem Hypopharynxkarzinom, das primär operativ behandelt wird, kann eine Level-VI-Dissektion (einschließlich prätrachealer Lymphknoten, Delphischer Lymphknoten und unilateraler oder bilateraler paratrachealer

Lymphknoten) und eine Hemithyreoidektomie bis hin zur totalen Thyreoidektomie indiziert werden.

8.6.3 Salvage Neck dissection

Der Begriff "Salvage-Chirurgie" wird international wie folgt eingeordnet: "*Salvage surgery is no longer limited to patients who failed radiotherapy or radiochemotherapy, but also includes patients who previously underwent surgical treatment for tumors located from the base of the skull to the lower neck areas (including thyroid cancer)*"[\[515\]](#). Dies bedeutet, dass auch nach alleiniger chirurgischer Therapie des Erstkarzinoms im Oro- oder Hypopharynx bei neu aufgetretenem Rezidiv/Zweittumor bzw. lokoregionären Metastasen im ehemaligen Resektionsgebiet die erneute Chirurgie als Salvage-Chirurgie bezeichnet wird. Die Salvage-Neck dissection wird näher in Kap. 9.1.1. im Rahmen der ausführlicheren Betrachtungen zur Salvage-Chirurgie ausgeführt.

Eine besondere Situation stellt die geplante Neck dissection nach definitiver Radiochemotherapie bei nodalpositiven Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen dar. Hier sollte eine Salvage-Neck dissection nur dann im unmittelbaren Nachgang der Primärtherapie erwogen werden, wenn die FDG-PET-CT sich als positiv erweist. Hintergrund und Empfehlungen wurden in Kap. 7.3. detailliert ausgeführt (siehe Empfehlungen 7.14 - 7.16, [\[201\]](#) [\[448\]](#)).

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

Während sich bei Patienten mit einem Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinom ein komplexes medizinisches Bild zeigt, lassen sich auch vielseitige pflegerische Handlungsbedarfe ableiten. Im gesamten Pflegeprozess, der den Pflegenden (*Wird in diesen Ausführungen von Pflegenden gesprochen, sind damit stets beruflich oder hochschulisch qualifizierte Pflegefachpersonen im Sinne des Pflegeberufgesetzes (PflBG) gemeint*) vorbehalten ist (§ 4 PflBG), treffen Tätigkeiten aufeinander, die sich an den Bedarfen der Betroffenen orientieren und für sie vorbeugend, erhaltend, fördernd, heilend, wiederherstellend oder lindernd sein können (§§ 5, 37 PflBG).

Neben diesem breiten Aufgabenspektrum entlang des gesamten Behandlungs- und Versorgungsprozesses ergibt sich unter dem Begriff der Gesundheitskompetenz (Health Literacy) für Pflegende auch der Bedarf, Betroffene in deren Suche, Verstehen, Bewertung und Anwendung von Gesundheitsinformationen [\[516\]](#) zu begleiten und zur Selbstständigkeit zu verhelfen.

Darauf basierend widmen sich nachfolgende Ausführungen weniger den grundlegenden pflegerischen Tätigkeiten (Wundversorgung, Körperpflege, Mobilisation etc.), sondern vielmehr den speziellen pflegerischen Aufgaben bei Vorliegen eines Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms. Insgesamt konnten vier zentrale Bereiche in der Literatur identifiziert werden.

Information und Beratung

Allen voran steht das Thema Information und Beratung (siehe auch Kapitel 5). In mehreren Untersuchungen konnte ein breites Wissensdefizit zum Oro- und Hypopharynxkarzinom unter verschiedenen Bevölkerungsgruppen bestimmt werden. Sowohl gesunde Probanden als auch Betroffene (unabhängig von Form und Ausprägung) hatten kaum oder kein Wissen über Ätiologie, Prävention und Behandlung

eines Mundhöhlen- oder oropharyngealen Tumors [517]; [518]; [519]; [520]; [521]; [522]; [523]; [524]; [525]

Da diese Unwissenheit auch als Primärgrund für eine verzögerte Diagnosestellung angeführt wird [526], ergibt sich an dieser Stelle ein bedeutender Handlungsbereich für Pflegende, denn das Informieren und Beraten gehört zu den originären Pflegehandlungen und ist zentraler Bestandteil einer auf Gesundheitskompetenz ausgerichteten Patienten-Edukation. Das Wissen über Krebserkrankungen im allgemeinen sowie über die eigene Erkrankung im speziellen kann u.a. durch individuelle Anpassung und den Einsatz von digitalen Medien deutlich verbessert werden [527] [523]. Durch die Informationsvermittlung und das Wissen um die Erkrankung können auch emotionale Probleme, Ängste und Depressionen im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes bei der Primärtherapie gesenkt werden [528].

Psychosoziale Begleitung

An dieser Stelle ist ein weiterer, zentraler Aspekt pflegerischen Handelns anzuführen: die psychosoziale Begleitung. Patienten mit Kopf- und Halstumoren berichten von erhöhten Angstzuständen und zeigen vermehrt depressive Tendenzen oder Depressionen und auch deren Lebensqualität ist (deutlich) niedriger. Auch hat die Diagnose Depression einen Einfluss auf das Überleben einer Tumorerkrankung im Kopf- oder Halsbereich [529]; [530]; [531]. Des Weiteren können durch das Karzinom indirekt veränderte Gesichtszüge die individuelle Psyche belasten [531]; [532]. Demnach bedarf es einer gezielten Pflegeprozessplanung, die neben der Auswahl von Maßnahmen, deren Durchführung und der Evaluation auch Assessments miteinbezieht, die durch die Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Lebensqualität eine psychosoziale Begleitung zielführend gestalten können [533]; [534]; [535].

Auch die soziale Einbindung der Patienten ist von großer Bedeutung, um eine stabile psychische Situation zu sichern [531]. Denn deren Rollenerleben kann sich durch die Erkrankung verändern [536] und deren Lebensqualität korreliert signifikant mit Problemen bei ihren Sozialkontakten [537]. Ebenso kann die Rückkehr in ein aktives Beschäftigungsverhältnis die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig verbessern [538], weshalb die kontrollierte und systematische Entlassung der Betroffenen und die weitere Versorgungsplanung einen zentralen Stellenwert einnimmt [539].

Zur psychosozialen Begleitung zählt auch der Aspekt Sexualität. Die sexuelle Aktivität und Zufriedenheit der Betroffenen kann durch körperliche Veränderungen, spezifische oder unspezifische Angst oder psychische Belastungen eingeschränkt sein [540]; [541] [542]. Auch diese sexuellen Bedürfnisse müssen im Sinne einer umfassenden pflegerischen Versorgung mitgedacht werden.

Ernährungssituation

Die Lebensqualität der Betroffenen verschlechtert sich ebenfalls, wenn eine Mangelernährung vorliegt [543]; [537]. Dies führt zu einem dritten, zentralen Handlungsfeld für Pflegende: die Ernährungssituation.

Patienten mit einem Oro-, oder Hypopharynxkarzinom haben durch eine beeinträchtigte Kau- und Schluckfunktion ein hohes Risiko für eine Mangelernährung [544]; [542]. Besteht eine ebensolche, verlieren die Betroffenen an Gewicht, sie verkraften die operative, Chemo- oder Radiotherapie deutlich schlechter und ihre therapiebedingte Morbidität und Mortalität steigt [545]; [546]; [547]. Je fortgeschrittener das Karzinom

ist, desto größer sind auch die Kau- und Schluckdefizite, wodurch es in vielen Fällen zu einer Magensonden- oder PEG-Anlage kommt [548]

Demnach sind das frühzeitige Erkennen der Ernährungsbedürfnisse (durch Screenings und regelmäßige Assessments; Blumenberg et al., 2017) sowie die kontinuierliche Begleitung und Unterstützung in der Ernährung elementar für die Betroffenen [545]; [544]; [546]; [549]; [536]; [550]. Diese Unterstützung muss auch über die stationäre Behandlung hinaus im ambulanten Sektor gewährleistet werden, was erneut die Bedeutung eines zielgerichteten Entlassungsmanagements betont [539].

Neben der aktiven Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme gehört auch das regelmäßige Training zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Kau- und Schluckfunktion (z.B. durch Sprechübungen, Singen, Zungenbewegungen, Pharynx-Stimulation) zu den zentralen Aufgaben der Pflegenden [551]; [542]. Und auch die Applikation von Ernährung via nasogastraler Sonde oder PEG kommt an unterschiedlichen Stellen zum Einsatz [552] (Hinweis auf ausführliche Betrachtung der Ernährungsfragen in Kap. 10.4).

Abhängigkeit von Suchtmitteln

Als Ursache für ein Oro- und Hypopharynxkarzinom wird an vielen Stellen der regelmäßige Konsum von Alkohol oder Zigaretten angeführt (nähere Ausführungen in Kap. 4) [553] [554]; [555]. Dem damit häufig verbundenen Suchtverhalten müssen Pflegende fachlich fundiert und zielgerichtet begegnen [556]. Dazu gehört zum einen die Unterstützung bei der kontrollierten Einnahme und Zuführung des jeweiligen Suchtmittels, im weiteren die Begleitung bei der (schrittweisen) Reduktion und zum anderen auch ein individuell angepasster und abgesprochener, vollständiger Entzug [553] [557]. Die Reduktion oder Entwöhnung beider Suchtmittel führt bei bestehender Erkrankung zu besseren Therapieergebnissen, besserer Wundheilung, geringerer Mortalität und besserem Ernährungsstatus [558]; [559]. An dieser Stelle ergibt sich wiederum eine Verbindung zum initial genannten Informations- und Beratungsbedarf, denn die Reduktion oder Entwöhnung von Alkohol und/oder Zigaretten kann als präventive Maßnahme das Erkrankungsrisiko bereits deutlich senken [559].

Tabelle 12: Spezielles Pflegehandeln bei OPC-Patienten*innen

Bereich	Intervention	Ziel
Information	- Mediale und interaktive Angebote - Individuell angepasste Beratung - - Beratungsgespräche	Prävention, Wissensdefizite ausgleichen, schnellere Diagnosestellung, Reduktion psychischer Belastungen
Psychosoziale Begleitung	- 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	- 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	- Stabilisierung der Suchtmittelzufuhr - Reduktion der Zufuhr - - Vollständige Entwöhnung	Verbesserte Therapieergebnisse, verbesserte Wundheilung, verbesserter Mundstatus, verbesserter Ernährungsstatus

9 Behandlungsempfehlungen

Residualtumor, Rezidiv, Zweitkarzinom und rezidivierende Metastasierung

Bei der Behandlung von lokalen bzw. lokoregionären Rezidiven, Zweitkarzinomen oder Residuen von Plattenepithelkarzinomen des Oro- Hypopharynx nach einer Primärtherapie ergeben sich unterschiedliche Ausgangssituationen. Bei der Majorität der Patienten mit lokoregionären Rezidiven ist eine Vorbehandlung, bestehend aus Operation und/oder postoperativer Radio- bzw. Radiochemotherapie oder eine primäre Radio- bzw. Radiochemotherapie, erfolgt. Soweit es sich nicht um ein seltenes Zweitkarzinom an anderer (neuer) Lokalisation handelt (definiert nach den auch heute gültigen Kriterien von Warren und Gates, 1932: *1: jeder der Tumoren ist bösartig, 2: jeder muss mindestens 3 cm örtlich vom Erstkarzinom entfernt sein und 3: die Wahrscheinlichkeit, dass einer eine Metastasierung des anderen ist, muss ausgeschlossen werden.* Zu berücksichtigen ist auch die Feldkanzerisierung, die mittlerweile molekularbiologisch charakterisiert wurde. Übersicht: [560], sprechen wir in der Regel von einem **erneuten Tumorwachstum in vorbehandeltem Gebiet**, das in besonderer Weise für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss. Nach der kürzlich vorgelegten Odense-Birmingham Definition werden für den Rezidivtumor folgende Kriterien vorgeschlagen: *1: Gleiche anatomische Unterregion oder angrenzende Unterregion innerhalb von 3 cm von der primären Läsion, 2: Zeitintervall des Auftretens nicht mehr als 3 Jahre (ab abgeschlossener Behandlung der primären Läsion) und 3: gleicher p16-Status für oropharyngeale Karzinome* [561]. Ein Zweitkarzinom kann eine Zwischenposition einnehmen, da es sich häufig um eine Manifestation mit genügend örtlichem Abstand zum Erstkarzinom nach mehr als 3 Jahren handelt, aber dennoch innerhalb des Strahlenfeldes der primären Läsion oder des in der Primärtherapie ausgedehnten Operationsfeldes auftreten kann.

Die biologischen Hintergründe der Gewebeveränderungen nach Vorbehandlung sind vielfältig. Am häufigsten wachsen die lokoregionären Rezidive in hochdosiert vorbestrahlten Bereichen, weniger aber auch in lediglich voroperiertem, nicht-bestrahlten Gebiet und stellen in der Regel für die weitere Behandlung eine besondere Herausforderung dar. Die Literatur bietet reichlich Hinweise auf die besondere Situation nach Bestrahlungen, weniger Hinweise auf die Situation nach alleiniger chirurgischer Primärtherapie. So konnte gezeigt werden, dass die in vitro Strahlenempfindlichkeit von rezidierten Plattenepithelkarzinomen-Zelllinien, die aus einem vorbestrahlten Bereich etabliert wurden, signifikant geringer ist, als die Strahlenempfindlichkeit von primären Plattenepithelkarzinomen-Zelllinien [562]. In Tiermodellen wachsen in einem höher dosiert vorbestrahlten Gewebe (z.B. 20 - 30 Gy Einzeitdosis) per Injektion eingebrachte Tumorzellen deutlich langsamer zu einem Tumor gleicher Größe als in einem nicht vorbestrahlten Areal heran [563], [564], was als Tumorbett-Effekt bezeichnet wird. Ursächlich hierfür ist eine geringe Fähigkeit des vorbestrahlten Gewebes, eine für ein schnelleres Tumorwachstum ausreichende Neoangiogenese zur Verfügung zu stellen. Dadurch neigen die Tumoren auch zur rascheren Ausbildung zentraler Tumornekrosen [565], also zur Tumorphypoxie, als in einem nicht vorbestrahlten Gewebe. Dieser Effekt kann ebenfalls zu einer verminderten Wirkung einer Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie beitragen. Im Tiermodell wurde dabei auch eine deutlich erhöhte Rate der Ausbildung von Fernmetastasen beobachtet [563], [565]. Allerdings schwächen sich diese Tumorbett-Effekte im Mausmodell mit zunehmendem Abstand von der Vorbestrahlung ab und sind nach 200

Tagen nur noch gering ausgeprägt [563], [564]. Für eine erneute Strahlentherapie von Tumoren im vorbestrahlten Gewebe besteht darüber hinaus das Problem, dass die Strahlentoleranz der Normalgewebe reduziert ist. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass bei Rhesusaffen die Toleranz des zervikalen Myelons gegenüber einer erneuten Strahlentherapie mit längerem Intervall wieder zunimmt und nach 12 Monaten mindestens wieder 61% der ursprünglichen Toleranz beträgt [566]. Für Re-Bestrahlungen +/- Chemotherapie von Rezidiven im vorbestrahlten Gebiet sind die Ausgangsbedingungen durch die geringere Strahlensensitivität der Tumoren bei gleichzeitiger reduzierter Toleranz der Normalgewebe in Analogie zu den vorbeschriebenen vorklinischen Beobachtungen wahrscheinlich schlechter als im Rahmen einer Primärtherapie. Bei persistierenden Tumoren im hoch dosiert bestrahlten Bereich einer Radio- oder Radiochemotherapie kommt in den ersten 3-6 Monaten eine Rebestrahlung nicht nur aufgrund der geringen Re-Toleranz der Normalgewebe, sondern auch aufgrund der offensichtlichen Resistenz der bestrahlten Tumore kaum in Frage. Mit längerem Intervall (mindestens 6 Monate, besser >1 Jahr) zur Vorbestrahlung und im Falle von unabhängigen Zweitumoren, kann man nach den Daten aus den Tiermodellen wieder von etwas günstigeren Ausgangsbedingungen für eine Rebestrahlung +/- Chemotherapie ausgehen.

Ganz generell ist festzustellen, dass die Therapie von Rezidivtumoren, Zweitkarzinomen ohne Fernmetastasen (jedes T, jedes N, nicht M1) nach abgeschlossener Primärtherapie sowohl bei Oro- (HPV-unabhängig) als auch bei Hypopharynxkarzinomen den gleichen Prinzipien - unter besonderer Berücksichtigung der veränderten Ausgangssituation in vorbehandeltem Gebiet - wie die Primärtherapie folgt (Kap. 8). Hierbei sind die Vorthherapie (Chirurgie, primäre oder adjuvante Radio-, bzw. Radiochemotherapie) und die Besonderheiten des erneuten Tumorwachstums in vorbehandeltem Gebiet (Narbenrezidiv; Kap. 9.1.1) zu berücksichtigen. Leider sind Rezidive nach erfolgter Primärtherapie im Oro-, und Hypopharynx prognostisch signifikant ungünstiger als in Mundhöhle und Larynx [567], [568], [569], [570]. Es ist also immer zu prüfen, ob eine chirurgische Therapie (R0-Resektion; Salvage-Chirurgie) und ggf. adjuvante Radio-, bzw. Radiochemotherapie bzw. definitive Radio-, bzw. Radiochemotherapie noch möglich ist. Sofern das lokoregionäre Rezidiv in einem mit höherer Dosis vorbestrahlten Bereich liegt, kann eine erneute Radio-, bzw. Radiochemotherapie nur unter Inkaufnahme eines erhöhten Risikos von Spätnebenwirkungen und mit zum Teil reduzierter Gesamtdosis erfolgen. Wenn aufgrund der Tumorausdehnung eine sinnvolle Resektion nicht mehr möglich ist, stellt die Option einer Re-Bestrahlung +/- Chemotherapie eine potentiell kurative Option dar [571], [572], [573], [574], [575], [576]. Wenn weder eine Resektion +/- Radio- oder Radiochemotherapie, noch eine Radio- oder Radiochemotherapie sinnvoll möglich sind, besteht die Option einer Systemtherapie (medikamentöse Tumorthherapie). Bei der medikamentösen Tumorthherapie wird die Erstlinien- von der Zweit- und ggf. Drittlinientherapie unterschieden. Mittlerweile ist die Erstlinientherapie international standardisiert (Kap. 9.2.1). Im Falle von Fernmetastasen (M1) kann bei Vorliegen einzelner Metastasen (Oligometastasierung) die Resektion und gezielte Radiatio geprüft werden. Ist dies ebenfalls nicht mehr sinnvoll möglich, kommt auch in dieser Situation die medikamentöse Tumorthherapie zur Anwendung. Auch kann diese bei Fernmetastasen mit gezielter Bestrahlung von Metastasen und ggf. -Resektion kombiniert werden.

Betrachtung der Gewebesituation in vorbehandeltem Gebiet: nach alleiniger OP ohne Bestrahlung

Zum Wachstumsverhalten von lokoregionären Rezidiven in nicht vorbestrahlten Geweben nach chirurgischen Eingriffen gibt es wenige Daten für Oro- oder Hypopharynxkarzinome, überwiegend für das Kehlkopfkarcinom. In einer Fallserie von 29 Rezidiven von nur chirurgisch behandelten Larynxkarzinomen wiesen die Rezidivtumoren überwiegend ein diffuses, multizentrisches, häufiger auch submuköses Wachstum in unterschiedlichen Regionen des Larynx auf und wurden in ungefähr der Hälfte der Fälle in der Bildgebung von ihrer Ausdehnung unterschätzt [577]. Es entspricht der klinischen Erfahrung und erscheint plausibel, dass dieses veränderte Wachstumsmuster von Rezidivtumoren auch bei Oro- und Hypopharynxkarzinomen bei der Mehrzahl der Fälle vorliegt und die Bestimmung der genauen Tumorausdehnung stark erschwert. Ob die Strahlensensitivität von Rezidivtumoren, die in einem nicht bestrahlten aber durch einen chirurgischen Eingriff vernarbt/veränderten Gewebe, wachsen, ist bislang wenig untersucht. Eine intrinsisch auf zellulärer Ebene verminderte Strahlenempfindlichkeit erscheint nicht plausibel. Allerdings könnten die Vernarbungen zu einer verschlechterten Durchblutung führen, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorphoxie und der damit verbundenen verminderten Strahlenempfindlichkeit steigen würde. Untersuchungen an Patienten haben gezeigt, dass Keloide regelhaft hypoxisch sind und hyperplastische (rote) Narben häufig hypoxisch Areale aufweisen. Im Bereich von weißen Narben konnten dagegen keine hypoxisch Areale festgestellt werden [578] [579], [580]. Die Daten sprechen dafür, dass in abgeheilten Narbengewebe nicht regelhaft hypoxischen Areale vorhanden sind. Die Ausgangsbedingungen für eine gute Wirksamkeit einer Radio- oder Radiochemotherapie sind also besser als nach Vorbestrahlung, zumal auch eine uneingeschränkte Strahlentoleranz der Normalgewebe vorliegt. Das diffuse, häufig multizentrische und submuköse Tumorstadium erhöht allerdings das Risiko, die Tumorausdehnung zu unterschätzen, was sowohl für eine Salvage-Chirurgie als auch ein Radio- oder Radiochemotherapie die Bedingungen gegenüber einer Primärtherapie in nicht vorbehandeltem Gebiet verschlechtert.

Die oberhalb beschriebenen Überlegungen sollten Angesichts des weitgehenden Fehlens von randomisierten Studien und größerer prospektiver Registerdaten bei der Therapie lokoregionär begrenzter Rezidive von Plattenepithelkarzinomen des Oro- und Hypopharynx im Einzelfall nicht unterschätzt werden.

Definition Salvage (Rettungs)-Chirurgie

In diesem Kontext soll der Begriff "Salvage (Rettungs)-Chirurgie" näher beleuchtet werden, da er landläufig als Rettungschirurgie nach fehlgeschlagener Strahlentherapie in Gebrauch ist. Sehr prominent ist der Begriff der Salvage-Chirurgie im Rahmen von Larynx-Organerhaltungsprogrammen geworden, bei denen nach Tumorpersistenz bzw. kurzfristigem Rezidiv nach erfolgter Radiochemotherapie dann die Laryngektomie als Salvage durchgeführt wurde. Der Begriff wird jedoch nach aktuellem wissenschaftlichen Konsens weiter gefasst: *"Salvage surgery is no longer limited to patients who failed radiotherapy or radiochemotherapy, but also includes patients who previously underwent surgical treatment for tumors located from the base of the skull to the lower neck areas (including thyroid cancer)"* [515]. Dies bedeutet, dass auch nach alleiniger chirurgischer Therapie des Erstkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich bei neu aufgetretenem Rezidiv/Zweitumor bzw. lokoregionären Metastasen im ehemaligen Resektionsgebiet (Narbe) die erneute Chirurgie auch als „Salvage-Chirurgie“ bezeichnet wird.

9.1 Therapieempfehlung bei gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption

9.1	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

In der besonderen Betrachtung der Rezidiv-bzw. Zweittumor-Therapie haben sich aktuell einige grundsätzliche Betrachtungen/Vorgehensweisen durchgesetzt [\[581\]](#), die im Folgenden aufgelistet werden.

- 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.
- Ganz generell ist festzustellen, dass die Therapie von Rezidivtumoren, - Zweitkarzinomen ohne Fernmetastasen (jedes T, jedes N, nicht M1) nach abgeschlossener Primärtherapie eines Oro-, Hypopharynxkarzinoms bezüglich Prüfung der R0-Operabilität und Bestrahlungs-, bzw. Radiochemofähigkeit den gleichen Prinzipien - unter besonderer Berücksichtigung der veränderten Ausgangssituation in vorbehandeltem Gebiet - wie die Primärtherapie folgt.
- Bei lokoregionären Oro-, Hypopharynxkarzinom-Rezidiven bzw. Zweitkarzinomen sollte immer die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie bei Patienten ohne Fernmetastasen überprüft und im Falle einer wahrscheinlich erreichbaren R0 Resektion im multidisziplinären Tumorboard favorisiert werden.
- Der Begriff „Salvage-Chirurgie“ ist nicht mehr nur auf Indikationen beschränkt, bei denen eine Strahlen- oder Radiochemotherapie versagt hat, sondern umfasst auch die Therapie von Patienten, die sich zuvor einer alleinigen chirurgischen Behandlung von Tumoren unterzogen haben.
- Salvage-Chirurgie bei Oro-, Hypopharynxkarzinomen, insbesondere in vorbestrahltem Gebiet, unterliegt in deutlich höherem Maße Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Sekundärheilungen, persistierender Fistelbildung etc., als primäre Chirurgie in nicht-vorbehandeltem Gewebe und sollte daher Rekonstruktionen mit Transfer von nicht vorbehandeltem Gewebe beinhalten.
- Die Ausgangsbedingungen für eine gute Wirksamkeit einer Salvage-Chirurgie, Radio- oder Radiochemotherapie bei Oro-, Hypopharynxkarzinom-Rezidiven bzw. -Zweitkarzinomen sind in alleinig voroperiertem Gebiet besser als nach zusätzlicher Vorbestrahlung bzw. primärer Radiochemotherapie, insgesamt jedoch schlechter als in Therapie-naivem Gewebe.
- Das diffuse, häufig multizentrische und submuköse Tumorwachstum in vorbehandeltem Gebiet erhöht das Risiko, die Tumorausdehnung und den tatsächlichen Grad der Hypoxie zu unterschätzen, was sowohl für eine Salvage-

Chirurgie als auch eine Radio- oder Radiochemotherapie die Bedingungen gegenüber einer Primärtherapie verschlechtert.

- Oft lässt sich aufgrund der Vernarbung in vorbehandeltem Gebiet („Narbenrezidiv“) die genaue Tumorausdehnung in der Bildgebung schlecht bzw. nicht darstellen. Eine bioptische Sicherung des Rezidivs kann aufgrund der diffusen Ausdehnung in vorbehandeltem Gebiet schwierig sein, da sich der Tumor oft der direkten Visualisierung im Rahmen der Panendoskopie entzieht.
- Ist im Rahmen der Abklärung eines dringenden Oro-, Hypopharynxkarzinom-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 im vorbehandelten Primärtumor- als auch im Halsbereich durchgeführt werden.
- Rezidive nach erfolgter Primärtherapie im Oro-, und Hypopharynx sind prognostisch signifikant ungünstiger als in Mundhöhle und Larynx.

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

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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-/Zweitumorverdachtes 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.	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Im Falle eines lokoregionären Rezidivs im vorbehandelten Gebiet sollte geprüft werden, ob eine funktionell sinnvolle R0-Salvageresektion möglich ist.	
	Starker Konsens	

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

9.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. Eine postoperative Re-Bestrahlung kann insbesondere nach der Salvageresektion angeboten werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: • 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)	
	Starker Konsens	

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. 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. 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.	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung für die praktische Vorgehensweise richtet sich im Falle eines lokoregionären Rezidivs (Tumor und Halslymphknoten) nach den oben dargestellten wenigen Daten und in Lehrbüchern zusammengetragenen klinischen Erfahrungen.

Leider sind die Kollektive überwiegend gemischt, also primär chirurgisch +/- adjuvante Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie, oder strahlentherapeutisch vorbehandelt, sodass die aktuelle Datenlage keine eindeutige standardisierbare Empfehlung für die beste Therapie des lokoregionären Rezidivs in vorbehandeltem Gebiet zulässt. Randomisierten Studien im direkten Vergleich von Salvage Chirurgie +/- postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie zur Radio- oder Radiochemotherapie liegen nicht vor. Ebenso wenig sind diesbezüglich Daten aus größeren prospektiven Registerstudien verfügbar. Für die Einschätzung von Therapieeffekten verbleiben daher nur Fallsammlungen mit größtenteils kleinen Fallzahlen (30 - 250) mit gemischten Patientenkollektiven [582], [570] [583], [584], die im Rahmen der Primärtherapie (also nicht Rezidivtherapie) am häufigsten eine Resektion mit postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie oder eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie erhalten hatten, aber auch wenige Patienten alleinig chirurgisch vorbehandelt waren. Als resektabel eingestufte lokoregionäre Rezidive wurden ganz überwiegend chirurgisch behandelt, wohingegen als nicht resektabel eingestufte Rezidive mittels Radio- oder Radiochemotherapie inklusive Brachytherapie oder mit einer alleinigen Chemotherapie oder auch nur mit "Best Supportive Care" behandelt wurden. Damit liegt in diesen Fallserien ein deutliches Bias zu Ungunsten nicht-operativer Therapieverfahren vor, der bei der ohnehin spärlichen Datenlage berücksichtigt werden sollte. Wenn man aber auf dieser Basis die Ergebnisse verschiedener Therapieverfahren miteinander vergleicht, zeigt sich in Metaanalysen ein klarer Überlebensvorteil (10%-30%) für die Salvage-Chirurgie im Vergleich zu nicht operativen Therapieverfahren [585], [586], [587], [567], [588]. Dabei ist zu beachten, dass der überwiegende Anteil der Patienten in diesen Fallserien trotz Vorbestrahlung eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie erhalten hat. Sofern eine R0 Resektion gelingt, liegt das Gesamtüberleben 5 Jahre nach Salvage-Chirurgie in den Metaanalysen zwischen 20% - 40% [585], [585], [567] [587] und bei HPV16/p16-positiven Oropharynxkarzinomen sogar bei 50%-60% [587] und zeigt damit das hohe kurative Potential des salvage-chirurgischen Vorgehens. Im Falle einer R1-Resektion [567], oder bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum, ist die Prognose deutlich schlechter [584]. Ein langes Intervall zwischen Ersttherapie und Rezidivtherapie ist dagegen ein günstiger Prognosefaktor [587]. Zweittumoren haben eine bessere Prognose als Rezidivtumoren [589].

Trotz aller zuvor beschriebenen Limitationen der Daten zur Therapie von lokoregionäre Rezidiven von Oro- und Hypopharynxkarzinomen, sollte die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie bei Patienten ohne Fernmetastasen überprüft und im Falle einer wahrscheinlich erreichbaren R0-Resektion favorisiert werden. Bei lokoregionären Rezidiven oder Zweittumoren in nicht-vorbestrahlten Geweben stellt eine alleinige Radio- oder Radiochemotherapie sowohl bei Limitationen der Resektabilität als auch bei gegebener Resektabilität bei in der Bildgebung klar umgrenzter und bioptisch gut zu sichernder Tumorausdehnung eine sinnvolle Alternative dar.

Rezidiv bzw. Zweittumor in vorbehandeltem narbig veränderten Gewebe

Bei der chirurgischen Therapie von Tumorrezidiven oder Zweitkarzinomen in vorbehandeltem Gebiet (Narbenkarzinome) müssen also aus strahlentherapeutischer und chirurgischer Sicht die oben diskutierten Aspekte berücksichtigt werden, die bei der Primärtherapie von nicht-vorbehandelten Gewebe außer Acht gelassen werden können. Dies ist insbesondere bei größeren Resektionsarealen (Neck dissection, T2-4 Primärtumorresektion mit Rekonstruktion) zu berücksichtigen. Oft sind mit einem veränderten Lymphabfluss des vorbehandelten Gewebes, der schlechteren Durchblutung in Narbengewebe und damit aufgrund der oft zu beobachtenden

schlechteren Sauerstoffversorgung (Hypoxie) ausreichende Gründe gegeben, um eine eingeschränkte Strahleneffektivität anzunehmen (siehe Eingangstext 9.1). Auch lässt sich bei Narbenrezidiven die genaue Tumorausdehnung in der Bildgebung nicht sicher darstellen. Eine bioptische Sicherung des Rezidivs kann aufgrund der diffusen Ausdehnung in der Narbe schwierig sein, da sich der Tumor oft der direkten Visualisierung im Rahmen der Panendoskopie entzieht. Insbesondere bei Vernarbungen ist deshalb eine unkritische Direktübertragung der Prinzipien einer Primärtherapie in nicht-vorbehandeltem Gebiet nicht zu empfehlen. Daher ist im Rahmen der Abklärung einer Rezidiv-/Zweitumorausdehnung eine explorative Salvage-Chirurgie mit Resektion suspekter Raumforderungen sowohl im HNSCC-Primärtumorgebiet als auch im lokoregionären Halsbereich nach/anstatt ergebnislosem Versuch einer Biopsie aus den oben genannten Gründen zu rechtfertigen und wird von führenden Kopf-Hals-Onkologen explizit empfohlen (auch die Mandatsträger der vorliegenden Leitlinie stimmten dieser Empfehlung zu 100% zu). Oft ist die genaue Tumorausdehnung nur durch ein solches Vorgehen zu ermitteln, indem vertretbare Salvageresektionen vorgenommen werden können, ohne vorher frustrane Biopsieversuche durchzuführen (beispielsweise begrenzte Neck dissection, Resektion eines narbig veränderten Tonsillenbettes nach Voroperation etc.). In dieser besonderen Situation berührt die explorative Chirurgie diagnostische und therapeutische Kriterien gleichermaßen. Auch führt dieses Vorgehen in erfahrenen Händen zu relevanten Zeiteinsparungen eines ansonsten sehr langwierigen und durch Biopsien an falscher Stelle geprägten, nicht zielführenden Stagingverfahrens. Darüber hinaus ergibt sich aus der anschließenden histopathologischen Ausdehnungsbeschreibung die genauere Planungsgrundlage für eine mögliche Nachresektion und gezielte adjuvante Radio-/Radiochemotherapie bzw. Re-Bestrahlung.

Besondere Aspekte der Salvage-Laryngopharyngektomie

Die Salvage-Laryngopharyngektomie bei Rezidiven im Hypopharynx nach primärer Radio(chemo)therapie ist häufig die einzige noch kurative Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinomen und stellt einen integralen Bestandteil der multimodalen Therapie fortgeschrittener Hypopharynxkarzinome dar. Die Salvage-Laryngopharyngektomie ist gekennzeichnet durch eine erschwerte intraoperative Präparation, da die Radiotherapie im Gewebe zu einer narbigen Umwandlung und Minderdurchblutung des Gewebes führt (Analogie Kap. 7.7. S3-Larynxleitlinie [2]). Salvage-Chirurgie, insbesondere in vorbestrahltem Gebiet, unterliegt in deutlich höherem Maße Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Sekundärheilungen, persistierende Fistelbildung etc., als Chirurgie in nicht-vorbehandeltem Gewebe. Ganz generell ist hier der freie und gestielte Gewebetransfer mit nicht vorbehandeltem, gut vaskularisierten Gewebe, sowie ein kompetentes Wundmanagement zu empfehlen [590], [591], [592], [592], [593], [594], [595], [596], [597]. Darüber, welcher Gewebetransfer insbesondere im Falle einer Salvage Laryngopharyngektomie bei einem Hypopharynxkarzinomrezidiv/-residualtumor nach primär erfolgter larynxorganerhaltender-multimodaler Therapie optimal ist, herrscht in der Literatur keine Einigkeit (Verweis auf Kap 7.7. S3 Larynxleitlinie [2]). Hier liegen fast ausschließlich retrospektive Kohortenstudien vor. Die meisten Studien liegen zum Pectoralis-major-Lappen vor [598], [599]. In wenigen Studien erfolgt ein Vergleich zweier unterschiedlicher Lappenplastiken [599] [600]. In einer retrospektiven Kohortenanalyse von 359 Patienten bezüglich Pharynxfisteln nach Salvage-Laryngektomie konnte gezeigt werden, dass die Fistelrate nach Rekonstruktion mittels Pectoralis-major-Lappen (15%) signifikant geringer war als nach Rekonstruktion mittels

freiem Lappen (25%) oder primären Wundverschluss (34%). Bei Patienten, die eine Fistel entwickelten, war die Persistenz der Fistel bei Primärverschluss (14 Wochen) signifikant länger im Vergleich zu Rekonstruktion mittels Pectoralis-major-Lappen (9 Wochen) oder freien Lappen (6,5 Wochen) [599]. In einer jüngeren Arbeit von Piazza et al. [601] konnten beeindruckend niedrige Fistelraten nach Salvage-Chirurgie mit freiem Gewebetransfer beschrieben werden: In die Studie wurden 55 Patienten (Durchschnittsalter 66 Jahre; Männer-zu-Frau-Verhältnis 8:1) einbezogen. Vorherige Behandlungen waren Bestrahlung bei 22 (40%) Patienten, Radiochemotherapie bei 21 (38,2%) und eine Kehlkopfteilresektion, gefolgt von einer adjuvanten (C)RT bei 12 (21,8%). Die Rekonstruktion wurde bei 16 (29,1%) bzw. 39 (70,9%) Patienten durch radiale Unterarm- und anterolaterale Oberschenkelappenplastiken (ALT) erreicht. Die Erfolgsquote der Lappenplastik betrug 98,2% bei lediglich drei pharyngokutanen Fisteln (5,4%) und einer pharyngo-ösophagealen Stenose (1,8 %) [601].

So kann geschlussfolgert werden, dass im Rahmen der Salvage-Laryngopharyngektomie das Einbringen von Gewebe aus dem nicht bestrahlten Bereich das Fistelrisiko signifikant senken kann, wobei keine Evidenz zur Art des Gewebetransfers vorliegt [599], [602] [603], [604], [605]. Aus zahlreichen jüngeren Mitteilungen wissen wir heute, dass ein prinzipiell resektables Hypopharynxkarzinom nach erfolgter primärer Radiochemotherapie nicht zwangsläufig salvage-operabel sein muss. Nach neuen Mitteilungen erwiesen sich lediglich weniger als die Hälfte der zuvor resektablen Tumoren nach Radiochemotherapie als nicht mehr resektabel/operabel [606]. Weitere Hinweise zu den aktuellen Techniken der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie wurden in Kap 8.1.1 und 8.2.1. gegeben.

Für die Rezidiverkennung von Oro- und Hypopharynxkarzinomen im Allgemeinen zeigten die wenigen vom IQWiG identifizierten verwertbaren Studien beim Technologievergleich PET vs. Kombination aus CT und/oder MRT, dass die PET eine deutlich höhere gepoolte Sensitivität als die Kombination aus CT und/oder MRT hatte. Hierbei wird die Spezifität durch falsch positive Befunde infolge einer Anreicherung in entzündlichen Läsionen reduziert. Für die FDG-PET ergab sich jedoch eine höhere Zuverlässigkeit mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 61- 71% als für die CT und/oder MRT [171]. (Kap. 7.3).

Eine besondere Situation stellt die geplante Neck dissection nach definitiver Radiochemotherapie bei nodalpositiven Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen dar. Hier sollte eine Salvage-Neck dissection nur dann im unmittelbaren Nachgang der Primärtherapie erwogen werden, wenn die FDG-PET-CT sich als positiv erweist. Hintergrund und Empfehlungen wurden in Kap. 7.3. detailliert ausgeführt (siehe Empfehlungen 7.14 - 7.16, [201]).

Postoperativen Radiochemotherapie nach Salvage-Chirurgie

Der Stellenwert einer postoperativen Radiochemotherapie nach Salvage-Chirurgie wurde in einer kleineren randomisierten Studie (n=130) untersucht [607]. Dabei konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Lokoregionären Tumorkontrolle und dem rückfallfreien Überleben durch die adjuvante Radiochemotherapie nachwiesen werden. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte bei der kleinen Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Die Radiochemotherapie wurde dabei mit dem in Europa kaum genutzten Chicago-Schema mit 60 Gy in 30 Fraktion über 11 Wochen in Kombination mit simultanen 5-Fluorouracil und Hydroxyurea appliziert. In einer multiinstitutionellen Auswertung einiger US Zentren (216 Patienten) konnten eine postoperative Strahlentherapie +/- Chemotherapie (70%,

vorwiegend Cisplatin basiert) mit Gesamtdosen >60 Gy kein Nutzen gegenüber Gesamtdosen von 40 Gy – 60 Gy in Bezug auf das Überleben und die lokoregionäre Rückfallrate nachgewiesen werden [608]. Die Rate von $\geq$ Grad 3 Spätnebenwirkungen lag bei Gesamtdosen <60 Gy bei 24% im Vergleich zu 32% bei Gesamtdosen oberhalb von 60 Gy. Die überwiegende Anzahl der Patienten in dieser Fallserie wurden mit 5 x 1,8-2,0 Gy pro Woche bestrahlt, ein kleinerer Anteil mit 2 x 1,5 Gy pro Tag 5 x pro Woche. Bezüglich der lokoregionären Rückfallrate ergab sich ein Trend (13% geringer) zugunsten der hyperfraktionierten Strahlentherapie. Eine elektive Bestrahlung nicht befallener angrenzender Lymphknotenlevel führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.

Radio- oder Radiochemotherapie bei funktionell nicht sinnvoller R0-Resektabilität

Sofern eine R0-Resektion bei lokoregionären Rezidiven und Zweitkarzinomen nicht sinnvoll möglich erscheint, sollte bei Patienten ohne Fernmetastasen die Möglichkeit einer Radio- oder Radiochemotherapie überprüft werden. Für vorbestrahlte Patienten, die mit Re-Bestrahlung (z.T. auch mit Brachytherapie) +/- Chemotherapie ohne vorhergehende Salvage-Chirurgie therapiert wurden, wurde in Metaanalysen ein Gesamtüberleben nach 2 Jahren von 30% [609], [582] bis 41% [610] und nach 5 Jahren von 16% [585] berichtet. Dabei wurden in der überwiegenden Anzahl der Fallserien Gesamtdosen von 45 Gy - 70 Gy (im median 60 Gy) in konventioneller Fraktionierung (1,8 - 2 Gy Einzeldosis) oder in einigen Serien auch hyperfraktionierte Strahlentherapien mit 2 x 1,5 Gy pro Tag erreicht. In mehreren Fallserien wurden ein besseres Überleben und eine geringere lokoregionäre Rückfallrate mit Gesamtdosen von >50 Gy [611] bzw. >60 Gy [575] dargestellt. Ein Vorteil für hyperfraktionierte Strahlentherapien mit 2 x 1,5 Gy pro Tag wurde dabei nicht gesehen. In einer größeren Fallserie (n=216) wurde der Effekt einer elektiven Bestrahlung von angrenzenden, nicht befallenen Lymphknotenregionen untersucht [575] und kein Nutzen gefunden. Aus kleineren Fallserien zum Einsatz der hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie mit Gesamtdosen von 10 - 50 Gy in 1- 8 Fraktionen wurden vergleichbare Überlebensraten berichtet wie mit der konventionellen Fraktionierung [609]. Insgesamt liegen aber deutlich mehr Erfahrungen mit der konventionell fraktionierten Rebestrahlung vor. Eine Re-Bestrahlung mit Protonen hat bezüglich der Dosisverteilung theoretische Vorteile gegenüber einer Therapie mit Photonen. Die erste größere publizierte Fallserie (n=242) zeigte Ergebnisse, die im oberen Bereich der mit Photonentherapie publizierten Daten liegen [612]. Simultan zur Re-Bestrahlung wurde bei dem überwiegenden Teil der Patienten in vorgenannten Fallserien eine Systemtherapie mit Cisplatin, Carboplatin, Cetuximab, Docetaxel, Paclitaxel, 5-FU, Capecitabin, Hydroxyurea oder Zweierkombination aus den genannten Substanzen eingesetzt. Welche Substanzen in Kombination mit Rebestrahlung am effektivsten sind und ob überhaupt ein Nutzen besteht, ist nicht bekannt. Wegen der Limitation der Gesamtdosis und des Volumens bei einer Rebestrahlung wird eine zusätzliche Systemtherapie aber als sinnvolle Option angesehen und wurde dementsprechend häufig in den zitierten Fallserien benutzt. Insbesondere wenn kein Cisplatin während der Primärbehandlung eingesetzt wurde, liegt es nahe, eine cisplatinhaltige Chemotherapie auch in Kombination mit der Rebestrahlung zu applizieren. Für den Einsatz von Induktionstherapien vor einer Rebestrahlung +/- simultaner Chemotherapie und dem Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit einer Re-Bestrahlung gibt es bisher keine belastbaren Daten.

Die akute Toxizität einer Re-Bestrahlung +/- Chemotherapie unterscheidet sich nicht wesentlich von der Toxizität der Therapie bei nicht vorbestrahlten Patienten. Allerdings ist mit einem erhöhten Risiko von Spättoxizitäten zu rechnen. Die publizierten Raten

von ≥ 3 Spätfolgen liegen in den meisten Studien zwischen ca. 10% und 40% [609], [613] [610] [589]. Zu den häufigeren Grad 3-4 Spätfolgen gehören Trismus, Fibrosen, Pharynxstenosen und Fisteln sowie Osteoradionekrose (bis zu 17%) [607]. Therapiebedingte Todesfälle wurden mit diesen Therapien bei 0,1% - 8,4% der Patienten beobachtet [609], [613]. Massenblutungen aus der A. carotis (carotid blowout syndrome) machen nur einen kleinen Anteil dieser Todesfälle aus, sofern nicht die A. carotis weitgehend vom Rezidivtumor umwachsen wird [614]. Die Grad 3-4 Spätnebenwirkungen sind häufig mit einer, aufgrund überwiegend schlechteren Schluckfunktion, verminderten Lebensqualität verbunden. Gesamtdosen der Re-Bestrahlung von mehr als 60 Gy in konventioneller Fraktionierung sind sowohl bei der postoperativen Bestrahlung als auch bei der definitiven Bestrahlung mit einem ca. 10% erhöhten Risiko von Grad 3-4 Spätfolgen verbunden [575]. In den Kollektiven, die eine postoperative Re-Bestrahlung +/- Chemotherapie erhalten haben, sind die Grad 3-4 Spätfolgen durchschnittlich um ca. 5-20% höher als bei alleiniger Re-Bestrahlung +/- Chemotherapie [607], [575]. Bei der Entscheidung, welche Patienten für eine Re-Bestrahlung +/- Chemotherapie geeignet sind, ist zu beachten, dass bei allen hier berichteten Studien und Fallserien Patienten mit Grad 4 Spätfolgen der Vorbestrahlung nicht mit einer Re-Bestrahlung behandelt wurden. Darüber hinaus lag der Abstand von der ersten Bestrahlung bei fast allen Patienten bei >6 Monaten.

Es gibt Hinweise aus einigen Fallserien, dass in Geweben, die mit kumulativ mehr als 120 Gy (2 Gy Äquivalenzdosis mit dem alpha/beta Wert des jeweiligen Normalgewebes) belastet wurden, häufiger Grad 4 Nebenwirkungen auftreten [615]. Das gilt auch für das "carotid blowout syndrome". Volumina, die kumulative Gesamtdosen von >120 Gy erhalten, sollten daher so klein wie möglich gehalten werden. Gesamtdosen von kumulativ >130 Gy bis maximal 137 Gy wurden in den verfügbaren Fallserien nur in Ausnahmefällen berichtet [610]. Je größer der Abstand von der Vorbestrahlung ist und je weniger Spätfolgen von den Vortherapien vorhanden sind, desto geringer ist das Risiko für schwere Spätfolgen einzuschätzen. Ergänzende Hinweise zu diesem Themenkomplex hat die „American Radium Society“ publiziert [573]. Der Einfluss einer zusätzlichen simultanen Chemotherapie auf die höhergradigen Spätfolgen einer Re-Bestrahlung ist unzureichend in den Fallserien dokumentiert, um eine diesbezügliche abschließende Abschätzung vorzunehmen.

Radio- oder Radiochemotherapie bei nicht vorbestrahlten Patienten mit Rezidiven nach alleiniger chirurgischer Therapie

Sehr wenig Daten liegen für den Effekt einer primären Radio-oder Radiochemotherapie bei nicht vorbestrahlten Patienten mit Rezidiven nach alleiniger chirurgischer Therapie vor. In einer Fallsammlung (n=75) von Lokoregionären Rezidiven von Hypopharynx- und Larynxkarzinomen [616] wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 76% nach ca. 70 Gy in 2 Gy Einzeldosis +/- cisplatinhaltiger Chemotherapie beobachtet. Dieses Ergebnis liegt nur geringfügig unterhalb der für das behandelte Patientenkollektiv erwarteten Ergebnissen bei nicht vorbehandelten Patienten. In dieser Situation sollte die Radio-oder Radio-Chemotherapie nach den gleichen Grundsätzen und Empfehlungen wie bei der Primärtherapie erfolgen (siehe Kapitel 8), wobei der durch den chirurgischen Eingriff möglicherweise veränderter Lymphabfluss und die Narbensituation (wie oben ausführlich ausgeführt) berücksichtigt werden sollte. In dieser besonderen Situation sollte also auch einer Salvage-Chirurgie +/- adjuvanter Radio- bzw. Radiochemotherapie der Vorzug gegeben werden, soweit dies sinnvoll möglich erscheint.

9.1.2 Strahlenreserve, Reiradiation

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die Patienten sollen im Falle eine Re-Bestrahlung über das deutlich erhöhte Risiko von Grad IV Spätfolgen der Strahlentherapie aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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: • ein langes Intervall zur 1. Bestrahlungsserie (mindestens 6 Monate) • keine Grad IV Spätfolgen der 1. Bestrahlungsserie im erneut zu bestrahlenden Bereich 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.	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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. 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. Die Patienten sollen im Falle eine Re-Bestrahlung über das deutlich erhöhte Risiko von Grad IV Spätfolgen der Strahlentherapie aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

9.2 Therapieempfehlung bei nicht gegebener Operabilität bzw. Bestrahlungsoption

Patienten mit gutem Allgemein- und Leistungszustand sollen einer palliativen, in der Regel Cisplatin-basierten, Systemtherapie zugeführt werden, wenn die Möglichkeiten der Salvagechirurgie und/oder Radio-, bzw. Radiochemotherapie ausgeschöpft, bzw. nicht mehr möglich sind. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Oro- oder Hypopharynxkarzinom können mit einer palliativ intendierten Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Immuno-Checkpointinhibitoren Ansprechraten von 10-43% erzielt werden [\[617\]](#) [\[618\]](#). Die Auswahl der einzusetzenden Wirkstoffe richtet sich aktuell nach der Expression von PD-L1 im Tumorgewebe (CPS, TPS relevant für den Immuno-Checkpointinhibitor Pembrolizumab; siehe Kap. 7.5.2), nach dem Remissionsdruck zum Zeitpunkt der Therapieindikation und der Frage, ob bereits eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie innerhalb der letzten 6 Monate stattgefunden hat. Bei mehr als 6 Monaten Abstand zur vorausgegangenen platinhaltigen Erstlinien-Kombination kann auch eine erneute Platin-Therapie (ggf. auch als Kombination) in Erwägung gezogen werden [\[619\]](#).

Besondere Betrachtung der medikamentösen Systemtherapie beim rezidierten oder metastasierten Oropharynxkarzinom: Einfluss des HPV-Status:

Bei Patienten mit metastasiertem/rezidiertem Oropharynxkarzinom zeigt sich unter Chemotherapie mit Docetaxel + Cisplatin + Cetuximab (TPEX) ein Überlebensvorteil für Pat. mit p16-positiven im Vergleich zu Pat. mit p16-negativen Tumoren (HR 0,61) [\[620\]](#). Für die Kombination FU + Cisplatin + Cetuximab (EXTREME) ist auf Grund zu geringer Fallzahlen ein Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit p16-positiven versus p16-negativen Tumoren nicht belegt [\[621\]](#). Da die Studien nicht auf diese Fragestellung gepowert waren, ist die Aussagekraft begrenzt [\[622\]](#). Bei Patienten mit metastasiertem/rezidiertem Oropharynxkarzinom zeigte sich unter Immuntherapie mit PD1- oder PD-L1-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab) bis lang kein Unterschied zwischen Patienten mit p16-positiven und p16-negativen Tumoren bzgl. des Endpunkts "Gesamtüberleben". Das Ansprechen auf die Immuntherapie ist aber generell bei p16-positiven Tumoren besser als bei p16-negativen Tumoren [\[623\]](#) [\[624\]](#) [\[625\]](#).

9.2.1 "First line" medikamentöse Tumorthherapie

9.11	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Der gegen den PD-1-Rezeptor gerichtete Antikörper Pembrolizumab soll bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidierten Oro-, Hypopharynxkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumor- und Immunzellen (CPS ≥ 1) als first-line Monotherapie (vor allem bei CPS ≥ 20 und bei geringer Krankheitslast) oder in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

9.13	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidierten Oro-, Hypopharynxkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG PS ≤ 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.	
	Starker Konsens	

9.14	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

9.15	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidierten 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.	
	Starker Konsens	

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Bei Patienten mit metastasiertem oder nicht lokal therapierbarem rezidierten 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.	
	Starker Konsens	

Bei Pat. mit Frührezidiv nach einer Cisplatin-basierten Radiochemotherapie wird die Auswahl zwischen entweder einer Immuntherapie mit Nivolumab [\[623\]](#) oder Pembrolizumab oder einer Monochemotherapie, beispielsweise mit Docetaxel oder Paclitaxel, getroffen. Nivolumab kann hier unabhängig von einer PD-L1 Expression verabreicht werden (Zulassung 2017). Bei Patienten mit Rezidiv nach (mehr als) 6 Monaten bzw. Patienten mit Erstdiagnose R/M HNSCC ohne kurative Option und CPS $\geq$ 1 (Nähere Erklärung CPS in Kap. 7.5.2) wird Pembrolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (Platin und 5-FU) verabreicht. Die Pembrolizumab-Monotherapie kommt bei Pat. mit einer PD-L1-Expression von CPS $\geq$ 1 (Nähere Erklärung CPS in Kap. 7.5.2) in Frage, wenn kein hoher zeitlicher Remissionsdruck besteht.

In der Keynote-048-Studie wurde das EXTREME-Protokoll mit anschließender Cetuximab-Erhaltungstherapie gegen den PD1-Inhibitor Pembrolizumab alleine sowie gegen die Kombination aus Pembrolizumab, Cisplatin und 5-FU mit anschließender Pembrolizumab-Erhaltungstherapie randomisiert geprüft [\[618\]](#). Hierbei betrug die Subgruppe von Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen ca. 48 %. Pembrolizumab allein zeigte gegenüber EXTREME in einer Population mit einem CPS $\geq$ 1 ein verbessertes Gesamtüberleben von 12.3 versus 10.4 Monaten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie verbesserte in der Population mit einem CPS $\geq$ 1 das Gesamtüberleben um 3 Monate (13.6 versus 10.6 Monate). Pembrolizumab führte als Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression (CPS $\geq$ 20) zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 auf 14,9 Monate, bei deutlich besserem Nebenwirkungsprofil. Da mehr Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie als unter der gleichzeitigen oder alleinigen Chemotherapie primär progredient waren, wird bei hohem zeitlichem Remissionsdruck typischerweise eine Kombination von

Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-FU verabreicht. Dieses Protokoll entspricht dem aktuellen First-Line-Standard und hat für die Gruppe der Patienten mit CPS ≥ 1 den bisherigen Standard (EXTREME-Protokoll) auf höchstem Evidenzniveau (Evidenzgrad A1) abgelöst [618].

Mit der Kombination aus Pembrolizumab, Cisplatin und 5-FU wird im Vergleich zum EXTREME-Protokoll bei Pat. mit einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei vergleichbarer Remissionsrate erreicht. Allerdings ist die Rate an Nebenwirkungen vergleichbar mit dem EXTREME-Protokoll und deutlich höher als mit Pembrolizumab alleine. Die Rate an Nebenwirkungen der Kombination von Pembrolizumab mit Platin/5-FU ist vergleichbar mit der Nebenwirkungsrate im EXTREME-Arm und deutlich höher als unter der Monotherapie mit Pembrolizumab. Letale therapiebedingte unerwünschte Ereignisse bei Gabe von Pembrolizumab ergaben sich in 1% (Monotherapie) bzw. in 4% (in Kombination mit Chemotherapie) sowie in 3% bei Gabe von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie [618]. Auch die kombinierte Chemo-Immuntherapie nach Protokoll der KN048-Studie hat sich gegenüber dem bisherigen EXTREME-Standard durchgesetzt und diesen auf höchstem Evidenzniveau (Evidenzgrad A1) [626] abgelöst.

Hinsichtlich der Cisplatin-basierten kombinierten Systemtherapie galt die Kombination von Platin mit dem monoklonalen EGFR-Antikörper Cetuximab und 5-Fluorouracil (mit anschließender Cetuximab-Erhaltungstherapie) aufgrund der Daten der randomisierten Phase III-Studie EXTREME seit 2008 als Standard in dieser Situation [621], bevor auf Basis der Keynote 048-Studie die oben genannte Pembrolizumab Mono- oder Chemokombinationstherapie 2019 zugelassen wurde. Die EXTREME-Dreier-Kombination zeigte als erste überhaupt gegenüber Platin in Kombination mit 5-FU eine signifikant gesteigerte Ansprechrates, progressionsfreies- und Gesamtüberleben (10,1 vs 7,4 Monate mit einer HR von 0.8) und war somit in allen Effektivitätsparametern positiv. Die Lebensqualität der Pat. konnte im Verlauf der Therapie bei allenfalls unwesentlicher Zunahme der Toxizität verbessert und die tumorbedingten Symptome reduziert werden [627]. Die Erhaltungstherapie mit Cetuximab war gut verträglich in dieser Phase-III-Studie. Ein prädiktiver Biomarker zur Selektion der Patienten für diese Therapie ließ sich bis heute nicht identifizieren [622] [628]. Weitere EGFR-Antikörper wie Panitumumab oder der VEGF-Antikörper Bevacizumab konnten die Ergebnisse der EXTREME-Studie nicht erreichen, sodass Cetuximab bislang der einzige zugelassene EGFR-Antikörper in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie in der palliativen Erstlinien-Therapie des rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region ist.

In der randomisierten Phase-II-Studie TPExtreme [620] wurde das lange gültige Standardprotokoll EXTREME mit einer Kombination von Cisplatin, Docetaxel und Cetuximab (TPEx) verglichen. Bei 541 randomisierten Pat. konnte gezeigt werden, dass durch den Ersatz von 5-FU durch Docetaxel eine signifikant bessere Verträglichkeit und Therapiedurchführbarkeit erreicht werden kann, ohne dass die Wirksamkeit verringert wird. Die Chemotherapie wurde bei TPEx von 6 Zyklen auf 4 Zyklen verkürzt und die Cisplatin-Gesamtdosis gegenüber dem EXTREME-Protokoll um 50% reduziert. Seit der Publikation dieser Studienergebnisse gilt TPEx als valide Alternative zum EXTREME-Protokoll. Die prophylaktische Gabe von G-CSF wird dabei als Standard empfohlen. Beide Protokolle gelten bei Pat. mit einer PD-L1-Expression von CPS < 1 aktuell immer noch als Erstlinienstandard.

Bei Pat. mit reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden. Es wurde gezeigt, dass eine alleinige Chemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zu einer

Behandlung mit Methotrexat zu einer längeren Überlebenszeit führt, aber eine höhere Toxizität aufweist [629]. Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib, Erlotinib und Afatinib konnten weder als Monotherapie noch in Kombination mit Chemotherapie einen signifikanten Nutzen in der palliativen systemischen Behandlung des rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms erzielen.

Regelmäßige Schnittbildgebungen sollten bei Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region unter laufender Therapie alle 6-12 Wochen erfolgen, um rechtzeitig einen Therapiewechsel auf eine Zweitlinientherapie vornehmen zu können.

9.2.2 "Second line" medikamentöse Tumorthherapie

9.17	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Nach Versagen einer primären platinhaltigen Kombinationstherapie mit Cetuximab sollte eine Zweitlinientherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor (Pembrolizumab [TPS>=50%] oder Nivolumab als Monotherapie) durchgeführt werden	
	Starker Konsens	

9.18	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Nach Versagen einer primären platinhaltigen Kombinationstherapie mit Pembrolizumab kann eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Paclitaxel, ggf. in Kombination mit Cetuximab (off label), durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.19	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

9.20	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Für Pat. mit Progress nach platinhaltiger Chemotherapie konnte mit dem PD1-Checkpointinhibitor Nivolumab das Überleben mit 7,5 versus 5,1 Monate im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Taxan, Methotrexat oder Cetuximab signifikant verlängert werden (HR 0,70 p=0,01) [623]. Nivolumab ist unabhängig vom PD-L1 Status im Progress nach platinhaltiger Therapie seit 2017 zugelassen.

Im analogen Studiendesign wurden für den PD1-Inhibitor Pembrolizumab ähnliche Ergebnisse erreicht, wobei hier für Pat. mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$ die höchste Signifikanz erreicht wurde [630]. Für Patienten mit einem PD-L1 TPS $\geq 50\%$ war das mediane Gesamtüberleben mit 11,6 Monate unter Pembrolizumab versus 6,6 Monate mit Taxan, MTX oder Cetuximab hoch signifikant besser, so dass eine vergleichsweise strenge Zulassung nur für Patienten mit TPS $\geq 50\%$ bei Progress nach platinhaltiger Vortherapie 2018 erfolgte.

Insofern sollte bei fehlenden Kontraindikationen gegen einen Checkpointinhibitor in der Zweitlinientherapie nach platinbasierter Therapie (EXTREME oder TPEX) mit Nivolumab (unabhängig von der PD-L1-Expression) oder Pembrolizumab (TPS $\geq 50\%$) behandelt werden. Nach einer Erstlinientherapie mit Pembrolizumab mono oder Platin-5-FU-Pembrolizumab gibt es keine durch Studien etablierte Standardtherapie.

In der Literatur gibt es einige weitere Therapeutika, die teilweise nicht in der EU zugelassen sind, aber zur Anwendung bei rezidierten/metastasierten Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen diskutiert werden (NCCN Guidelines Version 2.2023).

Kombinationstherapien

- Cisplatin/Cetuximab [631]
- Cisplatin oder Carboplatin/docetaxel [632] oder Paclitaxel [633]
- Cisplatin/5-FU [633] [617]
- Cisplatin oder Carboplatin/docetaxel/cetuximab [620]
- Cisplatin oder Carboplatin/paclitaxel/cetuximab [634]
- Pembrolizumab/Platinum (Cisplatin oder Carboplatin)/Docetaxel [618],[632]
- Pembrolizumab/Platinum (Cisplatin oder Carboplatin)/Paclitaxel [633]

Monotherapie

- Cisplatin [631] [635]
- Carboplatin [636]
- Paclitaxel [637]
- Docetaxel [638] [639]
- 5-FU [635]
- Methotrexate [617] [640]

- Cetuximab [\[641\]](#) [\[642\]](#)
- Capecitabine [\[643\]](#)
- Afatinib (subsequente Line nur bei Progress nach Platintherapie) [\[644\]](#)

9.3 Supportive Therapie

Dieses Kapitel bezieht sich in enger Anlehnung auf die umfangreichen und überwiegend mit der Betrachtung des Oro-, Hypopharynxkarzinoms kompatiblen Ausführungen der beiden S3-Leitlinien Larynx-, und Mundhöhlenkarzinom [\[1\]](#), [\[2\]](#).

Beim Oro- und Hypopharynxkarzinom interagieren die verschiedenen Therapiemöglichkeiten untereinander und mit vielen verschiedenen Normalgeweben. Potentielle Nebenwirkungen (beispielsweise Organverlust durch OP im Falle einer Laryngopharyngektomie bei einem fortgeschrittenen Hypopharynxkarzinom, Fibrose nach Radiotherapie) haben Einfluss auf die Therapie – bei der primären Entscheidung, der Kombinierbarkeit und der Prognose. Vermeidung, Behandlung und Unterstützung im Management von Therapiefolgen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten mit und nach Oro-, Hypopharynxkarzinom. Deshalb werden die Nebenwirkungen auch in den anderen Kapiteln dieser Leitlinie verschiedentlich angerissen. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Prophylaxe und Therapie einzelner Nebenwirkungen der Therapie des Oro-, Hypopharynxkarzinoms, und generell unterstützenden Maßnahmen, die im weiteren Sinne als Supportivtherapie zu verstehen sind.

Grundsätzlich muss bei Nebenwirkungen unterschieden werden zwischen denen, die während und unmittelbar nach der Therapie auftreten und solchen, die entweder sofort auftreten und langanhaltend sind oder im längeren Verlauf nach einer Therapie auftreten – letztere sind besonders nach Strahlentherapie zu beobachten.

An dieser Stelle sei auf die S3-Leitlinie Supportivmaßnahmen in der Onkologie verwiesen, die in der aktuellen Version Februar 2020 vorliegt [\[645\]](#). Viele spezifische Nebenwirkungen sind dort ausführlich ausgearbeitet und mit Empfehlungen versehen dargestellt. Um Aktualisierungs-Überschneidung vorzubeugen, sollen folgende Nebenwirkungen von Strahlen- und Chemotherapie hier nicht kommentiert werden, auch wenn sie relevant sind:

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

Die Diagnose eines Oro-, oder Hypopharynxkarzinoms ist für die meisten Patienten schockierend und kann die Lebensplanung mit einem Schlag schwerwiegend verändern. Nach dem Schock der Krebsdiagnose und der Aufklärung über die zu

erwartende Therapie einschließlich der weiteren postoperativen Behandlungen muss der Patient die Aufklärung über die möglichen Veränderungen bezüglich Schluckfunktion, Stimmbildung, Atmung, fazio-oralen Funktionen (Riechen, Pusten) und stigmatisierende Veränderungen im Bereich des Halses (Stoma) verarbeiten. Deshalb ist es wichtig, dem Patienten von Anfang an Rehabilitations- und Unterstützungsmöglichkeiten durch Sozialdienst, Pflegepersonal, Logopädie, Physiotherapie, physikalische Therapie, psychosoziale Dienste und dem frühen Kontakt mit Selbsthilfegruppen aufzuzeigen. All diese Maßnahmen sind als wesentlicher Bestandteil einer Supportivtherapie zu sehen, die sich nicht auf medikamentöse Behandlung aufgetretener Normalgewebsreaktionen begrenzt.

9.3.1 Prävention, Nebenwirkungen und deren Behandlung

9.3.1.1 Spezifische Supportivmaßnahmen nach Operation

Im Gegensatz zu Komplikationen sind Therapiefolgen typische Erscheinungen nach Operationen, mit denen immer zu rechnen ist, auch wenn sie in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Die operative Therapie des Oro- bzw. Hypopharynxkarzinoms führt meistens zu funktionellen Beeinträchtigungen unterschiedlichen Grades.

Die geringsten funktionellen Störungen entstehen nach transoralen Operationstechniken (TLM, TORS) von T1 Karzinomen des Oro-, und Hypopharynx. Die danach auftretende Dysphonie bzw. Dysphagie bildet sich meist nach wenigen Wochen, unterstützt durch logopädische Behandlung deutlich zurück. Bei größeren Resektionen im Oropharynx kann es zu bleibenden Funktionsstörungen der Zunge, des Gaumenschlusses, des Schluckaktes und der Stimmbildung bzw. Artikulation kommen.

Da der Kehlkopf den Luft- vom Speiseweg trennt, ist eine der häufigen Nebenwirkungen nach ausgedehnten Teilresektionen bei kleineren Hypopharynxkarzinomen die Aspiration, da die Schutzmechanismen des Kehlkopfeinganges eingeschränkt sind. Dieses Problem tritt bei der vollständigen Entfernung des Kehlkopfes nicht auf, da in dieser Situation der Luft- vom Speiseweg getrennt wird. Wird eine Stimmprothese eingesetzt, besteht die Gefahr der Bildung einer pharyngo-trachealen Fistel. Nach der Anlage von Stimmprothesen treten Aufweitungen der tracheoösophagealen Fisteln in frühen, aber auch späten Stadien auf.

Bei manchen, ausgedehnten Eingriffen kann Luftnot aufgrund von glottisnahen Gewebeschwellungen eine typische Nebenwirkung sein, die eine temporäre oder gar eine permanente Tracheotomie erfordert.

Nach einer Laryngopharyngektomie entstehen ein Geruchsverlust aufgrund der fehlenden Nasenatmung und die Gefahr einer rezidivierenden Entzündung der Luftröhre durch den Wegfall der Nase als Filter und Luftbefeuchter. Dadurch kann sich eine verborkende Tracheitis entwickeln, die einer intensiven stationären Behandlung bedarf. Nach Laryngektomie ist ferner die Bauchpresse z.B. beim Anheben von schweren Lasten nicht möglich. Als einer der schweren Nebenwirkungen muss der Verlust der Stimme nach Laryngektomie angesehen werden, der naturgemäß durch die Entfernung des Stimmorgans sich primär nicht vermeiden lässt. Allerdings stehen verschiedene Rehabilitationsmaßnahmen zur Verfügung, wieder eine Ersatzstimme zu entwickeln. Die spezifischen Supportivmaßnahmen nach Laryngektomie (Luftbefeuchtung, pflegerischer Umgang mit Tracheostoma, Trachealkanülen, Reanimation bei Patienten mit Tracheostoma) werden in Kap. 7.9.1.1 der S3-Leitlinie Larynxkarzinom [2] ausführlich dargestellt.

Eine seltener zu beobachtende funktionelle Störung nach Laryngektomie besteht in der Stenose des Hypopharynx, die insbesondere nach ausgedehnten Resektionen des Hypopharynx und adjuvanter Strahlentherapie auftreten und dann zu erheblicher Dysphagie, bis zur Aphagie führen kann.

Viele dieser typischen Nebenwirkungen lassen sich durch intensives Schluck- oder Stimmtraining beseitigen bzw. verringern. Eine medikamentöse oder operative Behandlung von Nebenwirkung ist in vielen Fällen nicht möglich. In Einzelfällen können postoperative Verwachsungen der Zunge operativ gelöst und relevante hypopharyngeale Stenosen durch Bougierung oder Erweiterungsplastiken beseitigt werden.

Nach einer Neck dissection kann es zu Schwellungen im Kopf- und Halsbereich kommen bedingt durch einen Stau und Abflussstörungen in den Lymphgefäßen. Auch die Bewegungen des Kopfes, z. B. Drehen und Neigen, können eingeschränkt sein. Dies kann hauptsächlich nach adjuvanter Strahlentherapie und einsetzender Strahlenfibrose aber auch nach Läsionen des N. accessorius entstehen. Physikalische und physiotherapeutische Behandlungen können zu einer Besserung führen, wobei es keine Studien gibt, die den Effekt einer Lymphdrainage belegen. Ferner können Schädigungen weiterer Nerven (N. hypoglossus, N. lingualis, N. vagus, Grenzstrang und N. phrenicus) auftreten [2].

9.3.1.2 Nebenwirkungen und deren Behandlung nach Radio(Chemo)therapie

Während einer Radio(chemo)therapie stehen die oben aufgezählten akuten Nebenwirkungen im Vordergrund (Hautreaktion, Mukositis, Xerostomie, Strahlenfolgen an Nervengewebe). Hinzu kommen Geschmacksverlust, Übelkeit/Erbrechen, Fatigue und Schwäche. Nicht selten führen ausgeprägte Nebenwirkungen zum Wunsch des Patienten, die Therapie abubrechen oder zu pausieren, beides kompromittiert die Wirkung der Therapie deutlich. Optimale Prophylaxe und Therapie sind wesentlicher Bestandteil einer erfolgreichen Tumorthherapie. Die supportiven Maßnahmen in der Radioonkologie werden ausführlich in Kap.12 der [645] beschrieben.

Weiterhin gibt es chronische Nebenwirkungen, die potentiell im Langzeitverlauf auftreten, deren Wahrscheinlichkeit aber – zumindest teilweise – durch adäquate Prophylaxe gesenkt werden kann. Dies betrifft insbesondere die Veränderungen an Zähnen und Kiefer, aber auch die chronische Xerostomie und Trismus. Hinzu kommen weitere chronische Nebenwirkungen der kombinierten Therapie wie das Lymphödem, die funktionellen Einschränkungen von Nacken- und Halsmuskulatur sowie chronisch verzögerte Wundheilung mit der Neigung zu Vernarbung und Fistelbildung. Eine Vielzahl verschiedener Veränderungen kann chronische Schluckstörungen, Aspirationen oder Heiserkeit auslösen – hier seien beispielhaft genannt die progrediente Fibrose der Schlundmuskulatur; chronische Schleimhautödeme im Bereich des Kehlkopfeingangs, der ariepiglottischen Falte und der Taschenfalten; Spätödeme im Bereich des gesamten Larynx [646]; Neuropathien und Vernarbungen der Mukosa; Fibrosen des gesamten Oropharynxbereichs sowie der Kaumuskulatur mit konsekutiven Mundöffnungsschwierigkeiten; Knorpelnekrosen im Larynxbereich.

All diese Nebenwirkungen erfordern eine engmaschige Betreuung der Patienten, optimalerweise durch ein interdisziplinäres Team. Wichtig ist dabei auch die Sequenz der Maßnahmen – die Zahnsanierung muss vor Beginn der Radiotherapie erfolgen, dennoch sollte das Zeitfenster von OP zu adjuvanter Therapie nicht ohne zwingenden Grund länger als 6 Wochen betragen. Wenn die präoperative Vorstellung beim Zahnarzt

stattfindet, können ggf. Zahnextraktionen während der Narkose zur Tumorresektion erfolgen. Auch hilft es bei der Adhärenz, wenn Patienten von allen mitbetreuenden Ärzten und anderen Berufsgruppen gleiche Pflegehinweise bekommen. Der Nutzen einer frühzeitigen Einbindung von Ernährungstherapie und Stimmrehabilitation wurde an anderer Stelle beschrieben. Somit ist ein koordiniertes Management erforderlich.

Einmal aufgetretene chronische Veränderungen bleiben in der Regel bestehen, ihre Häufigkeit nimmt im Langzeitverlauf zu und Literatur zu Inzidenz und Therapie gibt es wenig. Insgesamt wird empfohlen, Patienten mit neu aufgetretenen Symptomen nach onkologischer Therapie einschließlich Radiotherapie beim Strahlentherapeuten vorzustellen, um ggf. einen Zusammenhang festzuhalten und über Therapieoptionen aufzuklären [\[2\]](#)

9.3.1.3 Nebenwirkungen und deren Behandlung nach medikamentöser Tumorthherapie

Sehr häufig erfolgt die Gabe von Chemotherapie simultan zur Bestrahlung (primär oder adjuvant) und in palliativen Therapiesituation auch alleinig. Ferner kommen Substanzen aus der Immunonkologie und des EGFR-Targetings zur Anwendung (Kap. 9.2.). Die häufigsten potentiellen Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen (Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis, Diarrhoe, veränderte Blutbildung, orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie, Hauttoxizitäten, Nephrotoxizität, Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie, ossäre Komplikationen, Paravasate) werden ausführlich exklusive der spezifischen Toxizitäten der bislang zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab) in der oben erwähnten S3-LL Supportivtherapie [\[645\]](#).

Spezifische Toxizitäten und deren Therapie der PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab bzw. Nivolumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit PD-1-Inhibitoren auftraten, waren reversibel und durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis des PD-1-Inhibitors auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten. Übersicht unter [\[647\]](#).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von PD-1-Inhibitoren unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden. Die Behandlung mit PD1-Inhibitoren sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden. Die Therapie mit Pembrolizumab/Nivolumab kann innerhalb von 12

Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde. PD-1-Inhibitoren sind dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit PD-1-Inhibitoren sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit PD-1-Inhibitoren sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit PD-1-Inhibitoren unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit PD-1-Inhibitoren bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit PD-1-Inhibitoren beobachtet. Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein. Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit PD-1-Inhibitoren sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollten PD-1-Inhibitoren unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit PD-1-Inhibitoren kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit Oro-, Hypopharynxkarzinomen und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf klinische Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. PD-1-Inhibitoren sollten bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit PD-1-Inhibitoren nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von PD-1-Inhibitoren bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter PD-1-Inhibitoren berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von PD-1-Inhibitoren unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollten PD-1-Inhibitoren dauerhaft abgesetzt werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von PD-1-Inhibitoren bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung der PD-1-Inhibitoren berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis und Hypoparathyreoidismus.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit PD-1-Inhibitoren bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit PD-1-Inhibitoren kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit PD-1-Inhibitoren ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter- Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom sind PD-1-Inhibitoren dauerhaft abzusetzen.

Ausführliche Informationen zu PD1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (www.ema.europa.eu); [648] [649] verfügbar. Weitere Informationen finden sich auch in der spezifischen ESMO-Guideline [650]

9.3.1.4

Supportivtherapie Zähne und gnatologisches System

Bei der Therapie eines Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinoms spielt die Erhaltung und Sanierung eines funktionsfähigen stomatognathen Systems (Zähne, Mundhöhle, Kiefer) für die Erhaltung der Lebensqualität eine wichtige Rolle. Bei der Vorbereitung eines Patienten zur operativen oder Strahlen-Therapie sollte eine Keimreduktion der

Mundhöhle durch zahnärztliche professionelle Entfernung von weichen und harten Zahnbelägen erfolgen. Im Fall einer geplanten Strahlentherapie der Oro-, bzw. Hypopharynxregion ist (abhängig von der Ausdehnung des Tumors und der befallenen Lymphabfluswege) mit einer unterschiedlichen Strahlenbelastung am Unterkiefer und an den Zähnen zu rechnen. Daraus folgt die Einstufung dieser Patienten in die „Risikogruppen“ nach Studer et al. [651]. Die empfohlenen Prophylaxemaßnahmen für das stomatognathe System wahrgenommen werden [652] [653] [645].

Zur weiteren Information über spezifische zahnärztliche Supportivmaßnahmen wird auf Kap. 7.9.1.4. der S3-Larynxleitlinie verwiesen [2].

9.21	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	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.	
Level of Evidence 3	[654], [655], [656], [657], [658], [659], [11] 3: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 202 (9.2)	
	Starker Konsens	

9.22	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

10 Rehabilitation, Psychosoziale Versorgung und Supportive Therapie

10.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollen prä-, peri- und/oder posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.	
	Starker Konsens	

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Vor- und/oder im Rahmen der Primärtherapie soll über die Möglichkeit einer Kontaktaufnahme zu den Selbsthilfegruppen informiert werden.	
	Starker Konsens	

10.1 Schluckrehabilitation

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Bei Patienten mit Oro-, Hypopharynxkarzinom kann die Schluckfunktion schon prätherapeutisch beeinträchtigt sein. Durch die Therapie tritt häufig eine Schluckstörung oder Schluckunfähigkeit ein, die durch rechtzeitig einsetzende und angemessene Therapie gelindert oder überwunden werden kann. Daher sollte entsprechend der Anamnese und Klinik schon präoperativ eine angemessene Diagnostik und Beratung durch Ärzte und Therapeuten über die verschiedenen Rehabilitationsmaßnahmen erfolgen, die den geplanten Eingriff und die daraus entstehenden Möglichkeiten einer Rehabilitation erläutert (siehe auch Betrachtung der Prähabilitation Kap. 10.3.4). Die Therapeuten stehen für Fragen der Patienten zur Schluckrehabilitation zur Verfügung. Hierbei kann die frühe Einbeziehung von Selbsthilfegruppen sinnvoll sein.

Im klinischen Alltag spielt die durch Ärzte durchgeführte FEES (Fiberoptisch endoskopische Evaluation des Schluckens) eine zentrale Rolle bei der Diagnostik und

Therapiekontrolle. Die schlucktherapeutische Versorgung im stationären Bereich beginnt postoperativ so früh wie möglich. In Absprache mit den Ärzten kann bei komplikationslosem Verlauf mit der Elastizitätsförderung der Muskulatur von Hals, Nacken, Gesicht und der Sprechwerkzeuge begonnen werden [660]. Zur Optimierung der Therapieergebnisse ist gegebenenfalls eine frühzeitige, ausreichende Schmerz- und Ernährungstherapie vorzunehmen [661]. Ist eine Dysphagietherapie indiziert, so soll sie zeitnah erfolgen, ambulant oder im Rahmen einer stationären Anschlussheilbehandlung [662]. Im Mundraum können Sensibilitätsstörungen oder (meist einseitige) Zungenlähmungen nach Schädigungen des Nervus hypoglossus durch Neck dissection auftreten. Elastizitätsförderung der Halsmuskulatur, Schluckhilfen und diätetische Anpassung der Konsistenzen können hilfreich sein [661] [663]. Durch die Trennung von Atem- und Speiseweg ist der Kostaufbau nach Laryngopharyngektomie meist unkompliziert, sofern keine Stenosen entstanden sind. Aspirationen können durch unzureichende Kontrolle des Schluckguts bei Sensibilitätsstörungen im Hypopharynx und Kehlkopfeingang, durch Substanzdefizite im Kehlkopfeingangsbereich und bei undichtem Shunt-Ventil nach Laryngektomie auftreten. Schluckstörungen in Sinne von Passagestörungen mit Retentionen (Nahrungsrückständen) im Rachen treten bei mechanischen (z.B. Bewegungseinschränkung der Zunge) und motorischen Defiziten im Bereich von Mundhöhle und Pharynx auf bzw. können sich auch erst nach einigen Wochen oder nach Bestrahlung durch Stenosierung entwickeln. Die häufigsten Ursachen sind Schleimhautschwellung, Vernarbung oder Rezidive, diese sind diagnostisch abzuklären. Teilresektionen des Hypopharynx/Kehlkopfes sind grundsätzlich funktionserhaltende Maßnahmen, können aber je nach operativem Verfahren (Hemipharyngolaryngektomie oder die horizontale Teilresektion bei supraglottisch infiltrierenden Zungengrundkarzinomen), zu Funktionsbeeinträchtigungen führen [664] [665].

Die Atem-Schluck-Koordination kann nach einer Hypopharynx-Teilresektion schwer gestört sein. Anders als bei einer totalen Laryngektomie werden Luft- und Speiseweg nicht getrennt. Schluckstörungen, Aspirationen und das Tragen einer geblockten Trachealkanüle, die stimmhaftes Sprechen unmöglich macht, sind die Folge [666] [667]. Zudem beeinflusst das regelmäßige Absaugen des aspirierten Speichels die Lebensqualität oft für längere Zeit sehr. Die Schluckrehabilitation und das Trachealkanülen-Management haben daher oft Vorrang vor der Stimmrehabilitation.

So früh wie möglich sollte das Schlucken trainiert werden. Die Therapie beinhaltet Elemente der Elastizitätsförderung zur Verbesserung der Beweglichkeit und der Koordination der Abläufe im Atem-Schlucktrakt [666] sowie kompensatorische Verfahren (wie Kopf-Haltungsänderungen beim Schlucken, Schluckmanöver [668]. Verschiedene Studien zu Kopf-Hals-Tumoren generell zeigen eine Abnahme der Dysphagie bei frühzeitigem Therapiebeginn [669] sowie schlechtere Therapieergebnisse bei späterem Therapiebeginn [670]. Kulbersh et al. [671] bestätigen klinische Beobachtungen, wonach die Schluckergebnisse nach einer Radiotherapie deutlich besser ausfielen, wenn die logopädische Therapie 14 Tage vor der Radiatio begonnen wurde.

Damit der Patient den Belastungen einer Therapie standhält, ist frühzeitig eine ausreichende Schmerz- und Ernährungstherapie notwendig [661]. Die Sondenernährung sollte nach Möglichkeit nicht die ausschließliche Ernährungsform beim Patienten sein. Gillespie et al. [669] zeigten, dass sich das Schluckvermögen nach einer alleinigen Sondengabe ohne orale Ernährung nach 14 Tage verschlechterte.

Während der regelmäßigen oralen Aufnahme auch kleiner Mengen werden alle am Schluckablauf beteiligten Strukturen mehrmals täglich bewegt und elastisch gehalten.

Ist die Entfernung der Trachealkanüle (Dekanülierung) aufgrund der Aspiration und des Unvermögens zu schlucken während des stationären Aufenthaltes nicht möglich, soll die Therapie in einer stationären Reha oder ambulant fortgesetzt werden. Die Mitarbeiter des ambulanten Pflegedienstes sollen im Umgang mit Kanülen erfahren sein. Eine notwendige funktionelle Stimmrehabilitation soll ebenfalls im Rahmen einer stationären Reha oder ambulant durchgeführt werden

10.2 Sprech- und Stimmrehabilitation

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

10.5	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Durch motorische Funktionseinschränkungen des Gaumensegels und der Zunge, aber auch durch Sensibilitätsstörungen kann es zu Aussprachestörungen kommen, die den Patienten oft sehr belasten [672]. Dann soll eine gezielte logopädische Therapie (Dysglossietherapie) erfolgen. Auch Patienten, die nicht unmittelbar am Kehlkopf operiert werden, sondern bestrahlt oder mittels Radiochemotherapie behandelt wurden, entwickeln oft eine Stimmstörung und können von einer Stimmtherapie profitieren [673]. Die Stimmrehabilitation nach Laryngektomie und Larynxteilresektionen wegen eines Hypopharynxkarzinoms wird ausführlich in Kap. 7.10.2. der S3-Leitlinie Larynxkarzinom behandelt, sodass zur weiteren Information auf diese ergänzende Leitlinie verwiesen wird [2].

10.3 Psychosoziale Rehabilitation

Obwohl die Diagnose Krebs häufig der älteren Bevölkerung zugeordnet wird und das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland bei Männern 70 Jahre und bei Frauen 69 Jahre beträgt, erkranken auch eine Vielzahl von Patienten im erwerbsfähigen Alter an Malignomen [674]. In Deutschland sind ca. 45 % der männlichen und 57 % der weiblichen von insgesamt 476 120 onkologischen Patient:innen jünger als 65 Jahre [675]. Abhängig von Tumorentität und -lokalisation sowie Herkunftsland kehren zwischen 24 % und 94 % der Patienten nach der Therapie eines Malignoms in das Berufsleben zurück [676], [677], [678]; [679]. Die Rückkehr in das Gesellschaft- und Erwerbsleben ist wichtig für die eigene Identität, Selbstwertgefühl, soziale Integration und wirtschaftlichen Status. Aber sie ist auch ökonomisch relevant, da etwa 60% der entstehenden Kosten hauptsächlich durch die fehlende Arbeitskraft der Erkrankten und der pflegenden Angehörigen entstehen [680], [681], [682]. Durch Optimierung der Therapieverfahren und damit verbundene höhere Heilungsraten, den jünger werdenden Patienten mit insbesondere HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (deutlich geringeren Komorbiditäten), sowie die in Deutschland durch die Verschiebung des Renteneintrittsalters auf das 67. Lebensjahr verlängerte Lebensarbeitszeit wird die Bedeutung der Reintegration in das Gesellschafts- und Berufsleben in Zukunft und damit der Stellenwert der psychosozialen Rehabilitation zunehmen.

Für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkungen der Erkrankung und Therapie auf die berufliche Wiedereingliederung [679], [683]. Im Gegensatz hierzu sind der posttherapeutische Berufsstatus und dessen Einflussfaktoren für andere häufige bösartige Neubildungen, wie z. B. Brust- und Darmkrebs, wesentlich besser erfasst. Studien zeigen, dass die Anzahl derjenigen, die nach einem Kopf-Hals-Tumor in ihren Beruf zurückkehren, geringer ist als bei anderen Tumorentitäten [683], [684], [685], [686]. 2013 führten Tumorerkrankungen von Mund und Rachen in Deutschland zu 368 078 Tagen Arbeitsunfähigkeit und zu 1.466 Rentenzugängen wegen Erwerbsminderung; Larynxkarzinome führten zu 110 446 Tagen Arbeitsunfähigkeit und 333 Rentenzugängen wegen Erwerbsminderung [674].

Für Patienten im erwerbsfähigen Alter ist festzustellen, dass nach Therapie eines Oro-, Hypopharynxkarzinoms der Wiedereinstieg in das Berufsleben zunehmend an Bedeutung gewinnt [687], [676], [679]. Aus diesem Grund ist es ein wichtiges Ziel des sozialen und sozialrechtlichen Beratungsangebots, die materielle und wirtschaftliche Existenz sowie die Teilhabe am Arbeitsleben zu sichern und einen Zugang zu sozialstaatlichen Leistungen zu ermöglichen. Das psychosoziale Beratungsangebot der Sozialdienste sollte niederschwellig sein, d.h. dass Patienten im stationären Kontext eine onkologische Erstberatung durch die Sozialarbeiter der Akutkrankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen erhalten sollten. So kann gewährleistet werden, dass Betroffene und Angehörige eine psychosoziale Grundinformation erhalten, wie z.B. Informationen zum Sozialrecht, Beratung zu medizinischen und beruflichen Rehabilitationsmöglichkeiten, Hilfestellung bei Anträgen, psychosoziale Beratung in Konfliktsituationen oder zur Krankheitsverarbeitung und bei Bedarf erste Interventionen möglich sind.

Ambulante Krebsberatungsstellen bieten auch für die Phase nach der stationären Behandlung ein niedrigschwelliges psychosoziales Beratungsangebot zu psychischen, sozialen und sozialrechtlichen Themen an und informieren über Selbsthilfegruppen und weitere Beratungsangebote.

10.3.1 Berufliche Rehabilitation

10.6	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

Eine systematische Literaturrecherche zur beruflicher Rehabilitation nach beispielsweise Laryngektomie bei Larynx- und Hypopharynxkarzinompatienten [687] erbrachte, dass Wiedereinstellungszahlen nach der Operation stark variieren, je nachdem, in welchem Land der Patient lebt und wann die Studie durchgeführt wurde: Spanien, 1990er Jahre, 11 % [688], USA, 1970er Jahre, 26 % [689], Sowjetunion, 1980er Jahre, 27 % [690], Frankreich, 1980er Jahre, 50 % [691], Sowjetunion, 1960er Jahre, 51 % [692] und Norwegen, 1970er Jahre, 63 % [693] aller Patienten. Bezieht man sich nur auf diejenigen, die vor der Operation erwerbstätig waren, lagen die Wiedereingliederungsraten bei 20 % im Deutschland der 1980er Jahre [694], 32 % im Deutschland der 1960 Jahre [695] und 41,5 % in den USA während der 1970er Jahre [689].

Für Deutschland liegen nur wenige entsprechende Daten vor. In der mitteldeutschen Laryngektomie-Studie [687] waren 38 % der Patienten ≤ 60 Jahren vor Laryngektomie erwerbstätig, ein Jahr nach der Laryngektomie nur noch 13 %, zwei Jahren 15 % und 3 Jahren 14 %. Die meisten Patienten (65 %) erhielten Erwerbsminderungsrente. Von allen Patienten, die vor der Laryngektomie erwerbstätig waren, hatten 27 % nach Therapie noch eine Arbeit.

In einer weiteren registerbasierten Studie im Freistaat Thüringen gaben dreiviertel der befragten Kopf-Hals-Tumorpatienten (mindestens 2 Jahre nach Diagnose, ≤ 60 Jahre alt) an, vor der Diagnose erwerbstätig gewesen zu sein, zum Befragungszeitpunkt waren es nur noch ein Drittel [696]. Nach einer aussagekräftigen Analyse der wenigen internationalen Publikationen von Zebralla et al. zur Rückkehr in das Berufsleben von Kopf-Hals-Tumor-Patienten [683] konnte gezeigt werden, dass studienabhängig zwischen 10 % und 67 % der prätherapeutisch berufstätigen Patienten nach kurativer Therapie ihre Berufstätigkeit nicht wiederaufnahmen, wobei jüngere Patienten häufiger in den Beruf zurückkehrten als ältere Patienten. Zwischen 4,1 % und 40 % der Patienten gingen in den Vorruhestand bzw. in Rente. Ursachen für die Nicht-Wiederaufnahme der Beschäftigung waren vor allem körperliche Symptome wie Fatigue, Kraftlosigkeit, Schmerzen, Dysphonie, orale Dysfunktion (Trismus, Xerostomie, erschwerte Nahrungsaufnahme) und Appetitverlust. Hinzu kamen psychische Einschränkungen, die sich in Depressionen, Gedächtnis- und Schlafstörungen äußerten. Alkoholabusus, geringer Bildungsstand, schlechteres Einkommen, wenig bzw. fehlende soziale Kontakte und Familienstand „Single“ waren ebenfalls mit Arbeitslosigkeit oder vorzeitigem Eintritt in den Ruhestand assoziiert. Bei bis zu 36 % der Patienten kam es nach Therapie zu einem Wechsel des Arbeitsplatzes. Gründe hierfür waren vor allem funktionelle Beschwerden durch das Karzinom oder infolge dessen Behandlung. Außerdem zeigten einige Studien eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Arbeitszeit im Vergleich zur Arbeitszeit vor der Tumorerkrankung. Bis zu 52 % der

berufstätigen Patienten arbeiteten nach ihrer Tumorerkrankung in deutlich reduzierter Stundenzahl. Diese Faktoren führen zu einem Rückgang des Haushaltseinkommens der Betroffenen, das von bis zu 56 % der Patienten angegeben wurde (Übersicht [683]).

Die mediane Zeit der Patienten bis zur Rückkehr ins Erwerbsleben nach durchgeführter Therapie erstreckte sich in den verschiedenen Studien von 2 bis 9 Monaten. Der Großteil der in den Beruf zurückkehrenden Patienten (bis zu 71 %) nahm innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Therapie die Arbeit wieder auf. Es kehrte jedoch auch mehr als 12 Monate nach Abschluss der Therapie ein relevanter Anteil (15 % der Patienten) in den Beruf zurück. Dabei fanden Selbstständige schneller wieder in den Berufsalltag als Nicht-Selbstständige. Zudem zeigte sich ein Unterschied zwischen Arbeitern (blue collar worker) und Angestellten (white collar worker). Dies wurde unter anderem von Handschel et al. [697] in einem deutschen Kollektiv von 755 Berufstätigen gezeigt. In diesem Kollektiv kehrten 52 % der Patienten nach Diagnose und Therapie eines Kopf-Hals-Karzinoms nicht in den Beruf zurück. Hierbei nahmen 63 % der Arbeiter nach Tumorthherapie ihren Beruf nicht mehr auf, bei den Angestellten dagegen waren es nur 41 %. Von den posttherapeutisch Berufstätigen kehrten 63 % der Angestellten, jedoch nur 37 % der Arbeiter in denselben Beruf zurück. Die Angestellten kehrten insgesamt früher wieder zurück ins Erwerbsleben, 32 % der Angestellten und 12 % der Arbeiter waren nach 3 Monaten wieder berufstätig. Arbeiter reduzierten zudem häufiger ihre Arbeitsstunden als Angestellte (Übersicht [683]).

Bezüglich des Geschlechts gab es in den einzelnen Studien divergierende und z. T. gegenteilige Ergebnisse, so dass nicht abschließend festgestellt werden kann, ob Männer oder Frauen mit Kopf-Hals-Karzinomen früher oder häufiger wieder in ihren Beruf zurückkehren. Abhängig von der jeweiligen Studie wurden unterschiedliche Tumorlokalisationen als prognostisch günstig für eine Rückkehr in den Beruf angegeben. In der Analyse von Vartanian et al. [698] hatten Patienten mit Larynxkarzinomen die höchste Rückkehrrate in den Beruf, gefolgt von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen. In der Arbeit von Buckwalter et al. [699] dagegen kehrten am häufigsten Patienten mit Oropharynxkarzinomen in den Beruf zurück, während Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen gleichfalls in niedrigerer Frequenz wieder in den Beruf zurückkehrten. In der Untersuchung von Verdonck et al. zeigten Patienten nach Therapie von KHT der Mundhöhle und des Oropharynx eine höhere Rückkehrfrequenz als jene mit Nasopharynxkarzinomen [700]. Die meisten Studien, die den Einfluss des Tumorstadiums auf das Erwerbsleben nach dem Ende der Behandlung untersuchten, konnten eine negative Assoziation dieser Parameter mit nachfolgender Erwerbstätigkeit feststellen (Übersicht [683]). Auch Komorbidität (Charlson Comorbidity Score ≥ 3) war ein negativer Prädiktor für die Rückkehr in den Beruf.

Während Pearce et al. [701] zeigten, dass Patienten, die im Rahmen der Therapie keine Chemotherapie erhielten, häufiger gar keine Auszeit nahmen und schneller wieder in ihrem Beruf arbeiteten als Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen hatten, und Buckwalter et al. [699] eine negative Assoziation zwischen multimodaler Therapie und Rückkehr in den Beruf nachwiesen, fanden andere Studien, die den Zusammenhang zwischen Therapie und Rückkehr in den Beruf untersuchten, keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsmodalität und posttherapeutischer Beschäftigungsrate (Übersicht [683]). Patienten, die gar nicht in den Beruf zurückkehrten oder die Arbeitsstelle wechselten, waren signifikant häufiger mit dem eigenen Aussehen nach Therapie ihres Kopf-Hals-Tumors unzufrieden als Patienten, die nach erfolgter Therapie ihren ursprünglichen Beruf wiederaufnahmen [699]. Auch die globale Lebensqualität von Patienten, die nach erfolgter Therapie wieder arbeiteten, war besser [696], [701], [702], [703]. Yu et al konnten in einer aktuellen Metaanalyse

2022 zeigen, dass Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die in den Beruf zurückkehrten, auf der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ ein geringeres Maß an Angst und depressiven Symptomen aufwiesen [702].

Nach Zebralla et al. [683] werden folgende prädiktive Faktoren zur beruflichen Reintegration von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, also auch Oro-, Hypopharynxkarzinomen, zusammengefasst:

Positive Prädiktoren

- Angestellte/Beamte
- hohe berufliche Qualifikation
- postoperativ zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis
- Stimmprothese bei Laryngektomie

Unklare Prädiktoren

- Geschlecht
- Tumorlokalisation
- Behandlungsmodalität

Negative Prädiktoren

- Charlson Comorbidity Score ≥ 3
- fortgeschrittenes Tumorstadium
- Alkoholabusus
- geringer Bildungsstand
- „Single“
- fehlende soziale Kontakte
- Depression
- funktionelle Einschränkungen und körperliche Symptome (u. a. Schmerz, Dysphonie, Dysphagie)

Insgesamt zeigt sich über den Zeitraum der letzten 20 Jahre wachsendes Interesse an der Erwerbstätigkeit nach kurativer Therapie von Patienten mit insbesondere Oropharynxkarzinomen mit einer zunehmenden Anzahl von Publikationen. Zu bedenken ist aber aktuell die eingeschränkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Studien, da die Analysezeitpunkte unterschiedlich waren und nicht alle Patienten vor Beginn der Therapie erwerbstätig waren. Darüber hinaus zeigten sich in den Studien heterogene Patientengruppen mit unterschiedlichen Tumorlokalisationen, -stadien und -therapien, die höchstwahrscheinlich die Berufstätigkeit nicht im gleichen Maße beeinträchtigen. Kopf-Hals-Tumor-Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit Tumoren anderer Entitäten vor allem mit Therapienebenwirkungen zu kämpfen, die für das soziale und berufliche Umfeld direkt oder über die soziale Interaktion bzw. deren über verminderte Organfunktion bewirkte Dysfunktionalität sichtbar sind. Mehnert et al. [678] konnten zeigen, dass fast die Hälfte der Brustkrebspatientinnen sofort nach der Rehabilitation an ihren ursprünglichen Arbeitsplatz zurückkehrten, bei den Kopf-Hals-Tumor-Erkrankten waren es hingegen nur etwa ein Drittel. Gründe hierfür können ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose und eine herabgesetzte physische Verfassung sein [678].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bis zu 50 % der prätherapeutisch berufstätigen Kopf-Hals-Tumor-Patienten ihre Arbeit nach Tumorthherapie nicht

wiederaufnehmen, zudem sind Arbeitsplatzwechsel und Reduktionen der Arbeitszeit häufig. Für Rehabilitationsmaßnahmen und Wiedereingliederungsprogramme konnten positive Effekte gezeigt werden. Aus diesem Grund ist es ein wichtiges Ziel des sozialen und sozialrechtlichen Beratungsangebots, die materielle und wirtschaftliche Existenz sowie die Teilhabe am Arbeitsleben zu sichern und einen Zugang zu sozialstaatlichen Leistungen zu ermöglichen. Das psychosoziale Beratungsangebot der Sozialdienste sollte niederschwellig sein, d.h. dass Patienten mit einem Oro-, Hypopharynxkarzinom im stationären Kontext eine onkologische Erstberatung durch die Sozialarbeiter der Akutkrankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen erhalten sollten. So kann gewährleistet werden, dass Betroffene und Angehörige eine psychosoziale Grundinformation erhalten, wie z.B. Informationen zum Sozialrecht, Beratung zu medizinischen und beruflichen Rehabilitationsmöglichkeiten, Hilfestellung bei Anträgen, psychosoziale Beratung in Konfliktsituationen oder zur Krankheitsverarbeitung und bei Bedarf erste Interventionen möglich sind.

Ambulante Krebsberatungsstellen bieten auch für die Phase nach der stationären Behandlung ein niedrighschwelliges psychosoziales Beratungsangebot zu psychischen, sozialen und sozialrechtlichen Themen an und informieren über Selbsthilfegruppen und weitere Beratungsangebote. In neuerer Literatur wird der Stellenwert der Ergotherapie in der beruflichen Rehabilitation von Kopf-Hals-Tumorpatienten besonders hervorgehoben. Ergotherapeuten spielen eine wichtige Rolle bei der Alltagsbewältigung im Rahmen der Wiedereingliederung durch Lebensstilmanagement und der Anwendung positiver Bewältigungsstrategien des täglichen Routinemanagements. Ergotherapie kann den schwächenden Stress und die Angst, die mit der Kopf-Hals-Krebsdiagnose, -Behandlung und -Genesung verbunden sind, positiv beeinflussen, und erleichtert gleichzeitig die Rückkehr zu früheren oder angepassten täglichen Routinen [703]; [704].

10.3.2 Psychoonkologische Versorgung

10.7	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die sofortige und langfristige bedarfsorientierte psychoonkologische Versorgung soll sichergestellt sein.	
	Starker Konsens	

Etwa 30 % aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren leiden unter starken psychischen Belastungen [705] [706] [707] [708] [709] [710] und auch ihre Angehörigen leiden häufig unter Ängsten und Depressionen [710].

Häufig werden diese psychischen Belastungen von den Patienten nicht aktiv mitgeteilt, so dass sie vom behandelnden Arzt nicht bemerkt werden und daher unbehandelt bleiben [711] [712].

Bei Kopf-Hals-Tumorpatienten verschlechtert sich im Verlauf der Zeit das psychische Befinden häufiger als bei anderen Krebspatienten [713], was vermutlich damit zusammenhängt, dass sie seltener soziale Unterstützung erbitten und daher auch weniger Unterstützung erfahren. Es ist deshalb hier besonders wichtig, dass sich der Arzt und das behandelnde Team aktiv und wiederholt nach der psychischen Belastung des Patienten erkundigt [714]. Dies kann in persönlichen Gesprächen erfolgen

und/oder mit Hilfe eines computer-basierten Routine-Screenings in der Nachsorge [715].

Psychoonkologische Versorgung hilft nachweislich, das psychische Befinden von Krebspatienten zu verbessern und die Lebensqualität zu erhöhen [716]. Allen Patienten mit erhöhter psychischer Belastung sollte deshalb ein solches Angebot gemacht werden, zum Beispiel mit direkter Überweisung an einen Psycho-Onkologen. Die psychoonkologische Versorgung sollte nicht nur während der stationären Behandlung des Patienten angeboten, sondern auch in der Nachsorge in Erwägung gezogen werden. Sie sollte sich an der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Therapie“ [704] orientieren.

Die Behandlungsphase sowie die krankheits- und therapiebedingten Auswirkungen auf die körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit führen häufig bei krebserkrankten Menschen und deren Bezugspersonen zu dramatischen Veränderungen im sozialen Leben.

Zu den Belastungen gehören u.a.:

- familiäre und soziale Belastungen (z.B. Partnerschaftskonflikte, Konflikte im Umgang mit der Erkrankung und den krankheitsfolgen, Pflegebedarf des Betroffenen oder auch unversorgte Angehörige, Verlust von sozialen Kontakten im Freundeskreis oder Verein)
- berufliche Veränderungen (Probleme am Arbeitsplatz, eingeschränkte und unzureichende berufliche Leistungsfähigkeit bis zum Verlust der Erwerbsfähigkeit und des Arbeitsplatzes, Schwierigkeiten bei der Suche nach einem neuen Arbeitsplatz)
- finanzielle Belastungen (z.B. durch vermindertes Einkommen, Zuzahlungen zu Gesundheitsleistungen, Fahrtkosten)
- im Zusammenhang mit medizinischen Rehabilitationsmöglichkeiten hervorzuheben sind Angebote der medizinisch beruflichen Orientierung in der Rehabilitation zur gezielten, interdisziplinären Förderung der beruflichen Integration. Es ermöglicht Patienten ihre für den Beruf notwendigen Fähigkeiten zu testen und evtl. Defizite gezielt zu trainieren [717].

10.3.3 Sozialrechtliche Unterstützung

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Patienten und Angehörigen sollen bereits im Rahmen der Primärtherapie über mögliche psychosoziale Folgen und ggf. Hilfen informiert werden.	
	Starker Konsens	

Die Behandlungsphase sowie die krankheits- und therapiebedingten Auswirkungen auf die körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit führen häufig bei krebserkrankten Menschen und deren Bezugspersonen zu dramatischen Veränderungen im sozialen Leben.

Bei der initialen, wie oben beschrieben als Prozess stattfindenden Aufklärung über die Tumorerkrankung, die Therapiemöglichkeiten und den zeitlichen Verlauf sollen auch

diese nicht-medizinischen Aspekte und Belastungen berücksichtigt werden. Dazu gehört insbesondere der Hinweis des Arztes auf die zusätzlichen Ansprechpartner der verschiedenen Bereiche und das breite Spektrum von Hilfsmöglichkeiten.

10.3.4 Medizinische Rehabilitation

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Konsens	

10.10	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Oro-, und Hypopharynxkarzinompatienten sollen in entsprechend spezialisierten Einrichtungen rehabilitiert werden.	
	Starker Konsens	

10.11	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Für das bestmögliche funktionelle Ergebnis sollen prä-, peri- und posttherapeutisch rehabilitative Maßnahmen Teil des Therapiekonzeptes sein.	
	Starker Konsens	

In Abhängigkeit vom Rehabilitationsbedarf und der Rehabilitationsfähigkeit und -bereitschaft des Patienten soll nach der Primärtherapie eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) erfolgen. Zu behandeln sind die Folgen einer meist multimodalen Therapie bestehend aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie und weiterer medikamentöser Therapieverfahren. Ziel der medizinischen Rehabilitation ist es, die selbstbestimmte Teilhabe der Patienten im Sinne eines unabhängigen und eigenverantwortlichen sozialen Lebens trotz gesundheitlicher und funktionaler Einschränkungen zu fördern und eine Reintegration in das Berufsleben zu ermöglichen.

Die Anschlussheilbehandlung wird im Rahmen des stationären Aufenthaltes oder im Rahmen der ambulanten Tumornachsorge von den behandelnden Ärzten verordnet. Die Sozialdienste der Akutkrankenhäuser beraten dazu und leiten die Rehabilitation ein.

Oro- bzw. Hypopharynxkarzinompatienten, die eine Strahlentherapie /Radiochemotherapie erhalten haben, sollten frühestens sechs Wochen nach

Bestrahlungsende mit der Rehabilitationsmaßnahme beginnen. Es vermindern sich zwar kurz nach der Behandlung die akuten Hautveränderungen, aber es entwickelt sich zunehmend ein Lymphödem in der Haut und Schleimhaut des Kopf- Hals-Bereichs, das nach sechs Wochen voll ausgebildet ist und durch Lymphdrainage behandelt werden muss. Auf Grund dessen ist die Frist zum Antritt der AHB nach Strahlentherapie/Radiochemotherapie auf bis zu 10 Wochen verlängert. Im Einzelfall ist ein früherer AHB-Beginn als komplexe medizinische stationäre Maßnahme mit Schluckuntersuchung und Training), Ernährungsstabilisierung, Lymphdrainage, Bewegungstherapie und adaptierter Medikamenten- und Schmerztherapie einzuleiten.

Der Patient hat die Möglichkeit, je nach Ausmaß der Beschwerden und der Funktionsbeeinträchtigungen, die stationäre Rehabilitationsmaßnahme zu wiederholen.

Prähabilitation

In den letzten Jahren hat der Begriff der Prähabilitation Einzug in die Literatur und in Anfängen auch in die Krebstherapie gehalten. Prähabilitation ist die gezielte Vorbereitung auf eine Operation oder eine kräftezehrende Therapie. Während die klassische Reha Patienten im Anschluss an einen Klinikaufenthalt bei der Genesung unterstützt, soll die Präha diese schon im Vorfeld positiv beeinflussen. Im Idealfall kombiniert die Prähabilitation verschiedene Bausteine, die individuell auf den Betroffenen zugeschnitten werden: vor allem Physiotherapie, Muskel- und Atemtraining, aber auch Gewichtsabnahme und Ernährungstherapie. Erste Studien zeigen die positiven Effekte etwa in der Endoprothetik. Bei Patienten, die ein neues Hüft- oder Kniegelenk bekamen, halbierten sich durch ein vierwöchiges Training die Schmerzen. Die Prähabilitation steht in Deutschland noch am Anfang. Lediglich bei Hüft- und Knieersatz ist sie weiterverbreitet.

Im Kontext der onkologischen Therapie zeigt die aktuelle Studienlage klare Belege positiver Effekte einer intensiveren Operationsvorbereitung bei Patienten mit Gebrechlichkeit (Frailty) und Mangelernährung. Beide Faktoren [718] [719], haben erheblichen Einfluss auf die peri- und posttherapeutische Morbidität und das onkologisch funktionelle Outcome. Mehr als ein Drittel der hospitalisierten Patienten leiden an Mangelernährung, weit häufiger als lange angenommen [720]. Die onkologische Prähabilitation hat daher das Ziel, vor allem Malnutrition, Frailty und Anämie zu erkennen und bis zum Therapiebeginn zu verbessern [721].

Das erhöhte therapiebedingte Morbiditätsrisiko zunehmend betagter und multimorbider Kopf- und Halstumorpatienten ist bekannt [143] und kann als Frailty-Score erfasst werden. Das Thema hält aktuell Einzug in die klinische Betrachtung auch von Kopf-Hals-Krebs, sodass die S3-Leitlinien zum Mundhöhlen- und Larynxkarzinom, außer dem Hinweis, frühzeitige Maßnahmen zur Sicherung einer ausreichenden Ernährung zu ergreifen, noch keine klaren Empfehlungen zur gezielten prätherapeutischen Vorbereitung beinhalten [1], [2]. Weitgehend konzentrieren sich Empfehlungen auf die Verbesserung der Therapien (z.B. minimal-invasive und rekonstruktive Chirurgie, intensitäts-modulierte Strahlentherapie, Studien zur Therapieeskalation) und auf Maßnahmen der klassischen Rehabilitation. In Deutschland erfolgt eine professionelle Schlucktherapie regelhaft erst bei Auftreten von Symptomen, im Rahmen einer spezifischen Rehabilitationsmaßnahme, zumeist postoperativ oder im Anschluss an eine Radio(-chemo)therapie [722] [662] [723] [724].

Gerade Kopf- und Halstumorpatienten sind, bedingt durch die Lokalisation der Tumore im oberen Aerodigestivtrakt und eine dadurch bedingte Dysphagie, sowie die Risikofaktoren Tabak- und Alkohol besonders anfällig für Malnutrition. Mögliche schwerwiegende Folgen einer Schluckstörung sind neben der Mangelernährung das Risiko einer Aspirationspneumonie und die damit verbundene erhöhte Mortalität, die soziale Isolierung und der Verlust an Lebensqualität [661] [725]. Die Prävalenz einer Schluckstörung beträgt unter den Kopf- und Halstumorpatienten je nach Tumorlokalisierung und -ausdehnung bis zu 80% [726].

Studienergebnisse weisen zunehmend darauf hin, dass Kopf- und Halstumorpatienten profitieren, wenn eine Dysphagietherapie bereits vor oder während der Strahlentherapie beginnt [727]. Durch präventive Übungen können Folgen einer vorbestehenden oder als Therapiefolge auftretenden Dysphagie reduziert werden [728]. Zusammenfassend zeigen die bisher vorliegenden Studien, dass aktive Übungen der Schluckfunktion unmittelbar nach der Radio(-chemo)therapie zu nachweisbar besserem Outcome führen, auch wenn Belege für einen langfristigen Benefit bislang noch ausstehen. Kollektive mit primär chirurgisch behandelten Patienten sind bislang in Bezug auf die Wirksamkeit prähabilitativer Maßnahmen kaum untersucht, ebenso wenig geeignete Kriterien der Patientenselektion herausgearbeitet. Erste klinische Implikationen zeigen die systematische Einführung von Frailty-Scors [143] und die damit verbundene wachsende Awareness gegenüber individuellerer Therapievorbereitung. Mit diesem Subtext soll für das Thema sensibilisiert werden. Konkrete Empfehlungen im Rahmen der vorliegenden Leitlinie können noch nicht ausgesprochen werden.

10.4 Ernährung

Die Ernährung muss an das Therapieverfahren und die daraus resultierende Funktion des Schluckaktes angepasst werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass Sensibilitätsstörungen im Mundraum nach Schädigungen des Nervus lingualis oder eine Mukositis nach Radiatio die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen können. Kompensatorische Schlucktechniken und diätetische Anpassung der Konsistenzen können hilfreich sein [661].

Aspiration von Speichel, Flüssigkeiten und Nahrung sind zu Beginn in den ersten Wochen typische Folgen nach unmittelbaren kehlkopferhaltenden Operationen/Bestrahlung des Hypopharynx bzw. kehlkopfnahen Operationen/Bestrahlung im Zungengrund [665]. Es dauert, bis sich kompensatorische Ersatzstrategien zur Herstellung neuer Verschlüsse entwickeln. So können sich bei Kehlkopfteilresektion nach einigen Wochen einseitige Hyperplasien des Zungengrundes und des kontralateralen Aryknorpels bilden, die den neuen Verschluss bilden. Auch kann sich eine anfängliche postoperative Schwellung nach wenigen Wochen zurückbilden. In dieser Zeit ist eine künstliche Ernährungsform, nasogastale Sonde oder PEG indiziert. Bei gutem Verlauf kann dann im oralen Training, evtl. mit tropfenweise Wasser und kleinsten Mengen Kartoffelbrei begonnen werden.

10.4.1 PEG

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2024
Empfehlungsgrad B	Patienten, die tumor- oder behandlungsbedingt dem Risiko einer Malnutrition ausgesetzt sind, sollten frühzeitig eine professionelle Ernährungsberatung und Ernährungstherapie erhalten.	
Level of Evidence 2+	[729], [730], [731], [732], [733], [734], [1] 2+: S3 Leitlinienadaptierung - Mundhöhlenkarzinom, Version 3.0 2021 (9.7)	
	Starker Konsens	

10.13	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	Bei Patienten mit Oro- und Hypopharynxkarzinomen mit erheblicher Schluckstörung sollte bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme eine zusätzliche enterale Sondenernährung durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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.	
	Starker Konsens	

10.15	Konsensbasiertes Statement	2024
EK	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	
	Starker Konsens	

Oro-, und Hypopharynxkarzinome können zu Schluckbeschwerden mit signifikantem Gewichtsverlust und zur Aspiration mit konsekutiver Pneumonie bereits vor der Diagnosestellung führen. Operative Therapien und adjuvante Strahlen- oder Strahlenchemotherapie verursachen ebenso wie primäre Radio- oder Radiochemotherapien relevante Schluckprobleme mit dem Risiko einer gravierenden Malnutrition und/oder Aspirationspneumonie. Eine frühzeitige Sicherung der

Ernährung ist daher bei allen Patienten mit Oro-, und Hypopharynxkarzinomen sicherzustellen. Wiederholte Ernährungsberatungen mit Diätmodifikationen tragen bei Schluckstörungen zum Behandlungserfolg und zur Lebensqualität bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen bei. Risikofaktoren für eine länger andauernde postoperative Schluckstörung sind Pharyngotomie, Resektion am Zungengrund, Rekonstruktionen mit Pectoralis major-Lappen, fortgeschrittenes Tumorwachstum, Alkoholabusus und Strahlen- und Strahlenchemotherapie [730].

In unkomplizierten Fällen kann die Ernährung mit weicher oder flüssiger hochkalorischer Kost ggf. unterstützt durch lokale und systemische analgetische Therapien erfolgen, sofern der Patient nicht aspiriert. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, muss die Ernährung über eine PEG- oder nasogastrale Sonde oder parenteral erfolgen. Ist zu erwarten, dass die orale Ernährung zumindest über mehrere Wochen nicht mehr möglich sein wird, hat sich die PEG-Sonde als sicher und effektiv erwiesen [731] [732] [733]. In einem retrospektiven Vergleich einer PEG- zu einer nasogastralen Ernährungssonde zeigten sich eine größere Beeinträchtigung des Schluck- und Sprechvermögens und ein schlechterer Tragekomfort bei der nasogastralen Ernährungssonde [734]. Frühes Schlucktraining hat in einer kleinen randomisierten Studie (n=57) zu einer signifikanten Verkürzung der Lagedauer von PEG-Sonden geführt [735].

Der Nutzen einer prophylaktischen Anlage einer PEG-Sonde bei Patienten mit hohem Risiko für ausgeprägte Schluckprobleme gegenüber einer Anlage bei Bedarf wurde in 3 kleineren randomisierten Studien (n=70- 134) untersucht, die überwiegend eine primäre oder adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten [736] [737], [738]. Die Studien zeigten übereinstimmend keinen signifikanten Nutzen einer prophylaktischen PEG-Anlage in Bezug auf die Gewichtsentwicklung, die Lebensqualität und die onkologischen Ergebnisse. Die Komplikationsrate der PEG-Anlagen war in allen Studien niedrig und nicht unterschiedlich zwischen den Studienarmen. Eine Notwendigkeit für die Durchführung einer Sondenernährung ergab sich in den Kontrollarmen der Studien bei 86% - 90% der Patienten. Die aus retrospektiven vergleichenden Untersuchungen berichtete längere Abhängigkeit von einer Sondenernährung [734] durch die prophylaktische PEG-Anlage wurde in den randomisierten Studien nicht bestätigt.

10.5 Palliativversorgung

Die palliative Begleitung wurde mittlerweile in einer aktuellen S3-Leitlinie ausführlich dargestellt, mit der aktuellen Evidenz hinterlegt und damit auch für Patienten mit Oro-, Hypopharynxkarzinomen umfassend konsentiert [739]. Unter Verweis auf diese Leitlinie sollen hier folgend lediglich die Grundsätze der palliativen Begleitung aufgeführt werden.

Das Grundanliegen der Palliativversorgung ist die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen durch Linderung und Prävention von Leiden, trotz nicht-heilbarer Erkrankung. Damit verbunden ist seit den Anfängen der Palliativ- und Hospizbewegung eine Grundhaltung aller an der Behandlung Beteiligten, die durch die ganzheitliche Wahrnehmung der Patienten und ihrer Angehörigen als Personen und in (Familien-)Systemen sowie Annahmen des Sterbens und des Todes als Teil des Lebens gekennzeichnet ist [740]. Die Lebenswelt der Betroffenen wird ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen. In der praktischen Umsetzung basiert dies auf der Berücksichtigung der in der S3-Leitlinie „Palliativmedizin“ genannten Grundsätze für Patienten, Angehörige und die Mitglieder des multiprofessionellen Behandlungsteams. Die

folgenden Regeln sollen bei der Palliativversorgung von Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Anwendung finden:

- die Berücksichtigung der und das Eingehen auf die Bedürfnisse des Patienten in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial, spirituell);
- die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen;
- die Wahrnehmung der Patienten in ihrer kulturellen, weltanschaulichen und religiösen Identität;
- die Bestimmung realistischer Therapieziele gemeinsam mit Patient und Angehörigen;
- die Kenntnis über Organisationsformen von Palliativ- und Hospizversorgung;
- das Schaffen von lokalen Rahmenbedingungen, die die Intimität des Patienten und seiner Familie respektieren.
- die Durchführung einer angemessenen differentialdiagnostischen Ursachenklärung des Symptoms zur zielgerichteten Therapie und Erfassung potentiell reversibler Ursachen;
- der Einsatz von präventiven Maßnahmen und die Behandlung reversibler Ursachen, wenn möglich und angemessen;
- die Durchführung einer symptomatischen Therapie – alleine oder parallel zu einer ursächlichen Therapie;
- die Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumorthérapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung. Voraussetzung ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den jeweiligen Fachbereichen und der Palliativmedizin;

Besondere Beachtung erfordert für Patienten mit einem Oro- oder Hypopharynxkarzinom auch am Lebensende der Erhalt ihrer Kommunikationsmöglichkeiten und die Überwindung der oft zu beobachtenden sozialen Isolation.

Der Patientenwille ist in jeder Phase der Behandlung einschließlich der Sterbephase zu beachten. Kann der Patient sich selbst nicht äußern, hat der Patientenvertreter (durch schriftliche Vorsorgevollmacht befugte Person oder gerichtlich bestellter Betreuer) den Patientenwillen festzustellen und dies mit dem Arzt zu besprechen. Dabei sind eine schriftliche Patientenverfügung und andere Willensbekundungen des Patienten (z.B. mündlich oder schriftlich geäußerte Behandlungswünsche, sonstige Willensbekundungen) einzubeziehen [\[739\]](#).

11 Nachsorge

11.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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 [1]	
	Konsens	

11.1 Klinisch-anamnestische Untersuchung

Wesentlicher Bestandteil der gesamten Therapie ist eine regelmäßige Tumornachsorge, die bei Bedarf interdisziplinär mit dem mitbetreuenden Radioonkologen sowie in Kommunikation mit dem niedergelassenen betreuenden Fachkollegen erfolgen sollte. Die Bedeutung der Tumornachsorge wird aus der Tatsache erkennbar, dass es bei ca. einem Viertel der Patienten mit einem Oro-, Hypopharynxkarzinom zu einem lokalen Tumorrezidiv kommt, welches in meist innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt; auch im dritten Jahr nach abgeschlossener Primärbehandlung entwickeln sich in wenigen Fällen noch Rezidive [741]. Hauptziel der Tumornachsorge ist somit die sorgfältige Untersuchung des Kehlkopfes und des Halses zum Ausschluss erneut wachsender Karzinome, die nach den Ergebnissen einer retrospektiven Studie nur in 61 % zu Symptomen führen, also von 39 % der Patienten nicht bemerkt werden [742]. Ein weiterer Nutzen der Tumornachsorge ist die Erkennung metachroner Zweittumoren im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes und der Lunge, die mit einem ähnlichen Risikoprofil wie Oro- (exklusive HPV), Hypopharynxkarzinome einhergehen und in 4-33 % der Patienten auftreten [741].

Weiterhin ist die Beurteilung des funktionellen, ästhetischen und psychischen Folgezustandes (Sprech- und Schluckfunktion), des Schmerzstatus und der Notwendigkeit rehabilitativer (Logopädie, Schlucktraining) oder supportiver Maßnahmen (Schmerztherapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Psychoonkologische und -soziale Betreuung, Lymphdrainage), sowie Beratung über mögliche funktionsverbessernde weiterer Operationen Aufgabe der Tumornachsorge [743] [645] [704] (Kap 10).

Als maximale Nachsorgeintervalle gelten auch bei Beschwerdefreiheit für das 1. und 2. Jahr 3 Monate und das 3. bis 5. Jahr 6 Monate (Analog zu Empfehlungen in S3-Larynxkarzinom [2], S3 Mundhöhlenkarzinom [1]). Nach dem 5. Jahr kann individuell entschieden werden, ob eine weitere Nachsorge notwendig erscheint. Bei besonderer Risikokonstellation oder akut aufgetretenen Beschwerden können in Zusammenarbeit mit den betreuenden Fachkollegen auch häufigere Untersuchungen notwendig werden, die sich auch über 5 Jahre hinaus erstrecken können.

Die bei jedem Nachsorgetermin notwendigen Untersuchungen sind die sorgfältige und systematische Inspektion des Mund-Rachen-Kehlkopfbereiches. Zusätzlich ist eine Untersuchung des Halses durch Palpation und ggf. Ultraschall notwendig. Hinweise auf

das eventuelle Vorliegen eines Tumorrezidivs sind auch durch die orientierende Anamnese von Schmerzen, Blutbeimengungen, Gewichtsverlust, Antriebslosigkeit etc. zu eruieren (Nähere Ausführungen Kap. 7.1).

11.2 Bildgebung in der Nachsorge

11.2	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	In der Routinenachsorge sollte die Schnittbildgebung (CT, MRT) und deren zeitliche Untersuchungsintervalle abhängig von Risikoprofil, des Tumorstadiums sowie der Therapieform indiziert werden.	
	Starker Konsens	

Die Bildgebung spielt in der Nachsorge des Oro-, Hypopharynxkarzinoms eine bedeutende Rolle und ist neben der HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung/Endoskopie ein wichtiger Bestandteil der Nachsorgeuntersuchung. Die hochauflösende CT ist im Bereich des Oro-, Hypopharynx sehr sensitiv und das Verfahren der ersten Wahl. In gleicher Sitzung können die Lymphabflusswege des Halses dargestellt werden, um Metastasen aufzudecken bzw. auszuschließen. Die MRT kann bei der Frage der Knorpelinfiltration beim Hypopharynxkarzinom und der Frage des Weichteilkontrastes Vorteile bringen. In Abhängigkeit von der initialen Tumor-Kategorie ist das zeitliche Intervall der Nachsorge durch Bildgebung festzulegen. Bei größeren Karzinomen wird die erste Bildgebung nach 3 Monaten nach Beendigung der Therapie empfohlen. Bei erhöhtem Risiko einer Fernmetastasierung sollte zusätzlich eine CT Thorax und Abdomen in der Nachsorgeuntersuchung, evtl. PET-CT vorgenommen werden [\[744\]](#) [\[745\]](#).

Nach einer definitiven Radiochemotherapie oder Radiotherapie mit gutem klinischem Ansprechen kann zur Beurteilung des posttherapeutischen Lokalbefundes eine kontrastverstärkte Baseline-Schnittbild-Diagnostik des Kopf-Hals-Bereiches 8-12 Wochen nach Therapieende erfolgen. Die Auswahl der Modalität der Schnittbildgebung (CT, MRT) sollte in Abhängigkeit von der initialen Tumorlokalisation und von der initialen Tumor- bzw. N-Kategorie erfolgen entsprechend der Empfehlungen im Kapitel Primärdiagnostik (Kap 7.3).

Besteht aufgrund dieser Untersuchungen der Verdacht auf ein lokoregionäres Rezidiv oder Residuum, eine Fernmetastasierung oder einen Zweitumor kann die Durchführung einer FDG-PET/-CT in Erwägung gezogen werden. Es gibt keine Evidenz dafür, dass regelmäßige Thorax-Röntgenaufnahmen oder die Bestimmung von Tumormarkern im Serum einen Nutzen in der Tumornachsorge haben, sodass dies nicht empfohlen wird.

Der gemeinsame Bundesausschuss hat im März 2017 gemäß § 91 SGB V entschieden, dass das PET/CT bei Kopf-Hals-Tumoren zur Vermeidung invasiver Eingriffe wie Neck dissection und laryngoskopische Biopsie Kassenleistung wird. Das trifft insbesondere auf Patienten mit Kehlkopfkrebs nach primärer Radiochemotherapie zu (Kap. 7.3).

11.3 Wertigkeit der Panendoskopie in der Nachsorge

Eine Panendoskopie in Narkose ist im Rahmen der Nachsorge eines primären Oro-, Hypopharynxkarzinoms nur dann indiziert, wenn in der klinischen Untersuchung Verdacht auf ein Tumorrezidiv im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes geäußert wird. Wie in Kap. 7.4 und der Evidenztabelle „PICO 5: Panendoskopie vs. andere bildgebende Verfahren“ ausgeführt, ist die Panendoskopie obligater Bestandteil der Diagnostik bei Rezidiv-, bzw. Zweitkarzinomverdacht.

11.4 Molekulare Diagnostik, Screening in der Nachsorge

11.3	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Es existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Oro-, Hypopharynxkarzinomen.	
	Starker Konsens	

Aktuell existieren keine etablierten Tumormarker für die molekulare Diagnostik in der Nachsorge von Patienten mit einem Oro-, Hypopharynxkarzinom, welche durch ausreichend große retrospektive und prospektive Studien validiert wurden. Verschiedene wissenschaftliche Ansätze der molekularen Diagnostik, Liquid Biopsie etc. werden aktuell untersucht, sind aber bislang nicht zur validierten klinischen Reife gelangt. Auch für das HPV-positive Oropharynxkarzinom stehen keine serologischen Screening-Ansätze zur Verfügung, die aktuell in der Nachsorge empfohlen werden könnten (siehe auch Kap. 5.3). In speziellen Fragestellungen bei besonderen Rezidivsituationen kann das molekulare Tumorboard eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

11.5 Sozialrechtliche und psychosoziale Beratung

11.4	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	Die sozialrechtliche und psychosoziale Beratung sollte Bestandteil der Langzeitbetreuung von Patienten mit Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen sein.	
	Starker Konsens	

In den letzten Jahren ist die Gefahr durch eine Krebserkrankung in eine prekäre wirtschaftliche Situation zu geraten deutlich gestiegen. Einerseits erhöhen sich die Ausgaben und andererseits verringert sich das Einkommen oft erheblich durch den Bezug von Krankengeld oder von Erwerbsminderungsrente. Krankheit als Ursache für eine Überschuldungssituation ist mittlerweile ein bekanntes Problem.

Aus diesem Grund ist ein wichtiges Ziel des sozialen und sozialrechtlichen Beratungsangebots, die materielle und wirtschaftliche Existenz sowie die Teilhabe am Arbeitsleben zu sichern und einen Zugang zu sozialstaatlichen Leistungen zu ermöglichen. Folgende Beratungsangebote sind deshalb Inhalt der sozialen und sozialrechtlichen Beratung:

- Umfassende Information zum Sozialrecht (Kranken-, Renten-, Pflegeversicherung, Schwerbehindertenausweis)
- Hilfestellung beim Ausfüllen von Anträgen und der Antragstellung
- Beratung über Möglichkeiten zum Erhalt des Arbeitsplatzes, Einleitung einer beruflichen Wiedereingliederung, Einleitung einer beruflichen Rehabilitationsmaßnahme
- Psychosoziale Beratung zur Krankheitsverarbeitung, in Konfliktsituationen, zur Teilhabe am gesellschaftlichen Leben
- Information über Beratungsstellen (Integrationsfachdienst, Sucht- und Schuldnerberatung, Servicestellen der Rentenversicherung)

Um die psychosoziale und sozialrechtliche Beratung sicherzustellen, ist es wichtig, dass Patienten mit einem Larynxkarzinom im stationären Kontext eine onkologische Erstberatung durch die Sozialdienste der Akutkrankenhäuser und Rehabilitationseinrichtungen erhalten. Nur so kann gewährleistet werden, dass Betroffene und Angehörige eine psychosoziale Grundinformation erhalten und bei Bedarf erste schnelle Interventionen möglich sind.

Ambulante Krebsberatungsstellen bieten für die Phase nach der stationären Behandlung ein niedrigschwelliges psychosoziales Beratungsangebot zu psychischen, sozialen und sozialrechtlichen Belastungen an und informieren über Selbsthilfegruppen und weitere Beratungsangebote (Analog zu den Ausführungen S3-LL Larynx [\[2\]](#)).

12 Versorgungsstrukturen

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	2024
EK	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).	
	Starker Konsens	

Der Patient soll entsprechend dem aktuellen Stand medizinischen Wissens bestmöglich versorgt werden. Um ein in Bezug auf Funktionserhalt, Lebensqualität und Lebensdauer entsprechend optimales Resultat zu erzielen, ist das Zusammenwirken unterschiedlicher Experten erforderlich. Dies setzt voraus, dass der Patient durch hochqualifizierte Zentren (vorzugsweise zertifizierte Kopf-Hals-Tumor Zentren nach DKG) betreut wird, in denen er über die Behandlungsmöglichkeiten von Kopf-Hals-Chirurgie, Radiotherapie und internistischer Onkologie umfassend aufgeklärt werden kann und in denen bzw. unter deren Koordination die gewählte Therapie (incl. psychoonkologische und phoniatische Betreuung) und Rehabilitation umgesetzt werden kann.

Das Zertifizierungskonzept der DKG in Deutschland wird seit seinem Beginn vor 20 Jahren von allen onkologisch tätigen Fachgesellschaften und Patientenvertretungen getragen und gemeinsam auf Basis der Leitlinien kontinuierlich weiterentwickelt. Mit Stand 31.03.2022 gab es 1.778 zertifizierte Zentren nach DKG, davon 148 Zentren im Ausland. Die Zentren sind an etwa 430 Krankenhäusern in Deutschland vertreten und im Jahr 2019 wurden 56% der neuerkrankten Patientinnen und Patienten in einem zertifizierten Zentrum behandelt. Nach dem Jahresbericht der Kopf-Hals-Tumor-Zentren 2023 werden in Deutschland aktuell 11.299/Jahr der Primärfälle Kopf-Hals (also ca. 60% der ca. 19.000 Fälle insgesamt; HNSCC allein 18.000) in aktuell 76 zertifizierten Zentren (DKG) behandelt.

Die WiZen-Ergebnisse (Wirksamkeit der Versorgung in onkologischen Zentren, Dresdner Studie 2022 auf Basis ca. 1 Mio Datensätze aus AOK-Routinedaten + Daten klinische Krebsregister [\[746\]](#) [\[747\]](#) [\[748\]](#)) weisen erstmals einen deutlichen Überlebensvorteil bei nahezu aller großen Krebsentitäten nach Behandlung in zertifizierten Zentren aus. In dieser Studie wurden auch 15.287 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren aus den Jahren 2009-2017 eingeschlossen, von denen 11.325 außerhalb und lediglich 3.962 innerhalb zertifizierter Zentren behandelt wurden. **Ein signifikanter Überlebensvorteil nach Behandlung in einem zertifizierten Zentrum konnte nachgewiesen werden.** Dieser Effekt blieb stabil, unabhängig von der Gesamtgröße des Krankenhauses. Der Vorteil der Zentrumsbehandlung war deutlicher bei Patienten mit den Stadien I-III als mit IV. Über alle Stadien war der Vorteil, in einem zertifizierten Zentrum behandelt worden zu sein bei einer Zertifizierungsdauer von >2 Jahren signifikant gegeben (HR0,9; CI 0,83-0,97) [\[747\]](#). Beeindruckend waren die Unterschiede in dem Subkollektiv der R0-resezierten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren der Stadien I-III bezüglich rezidivfreiem Überleben (HR 0,81; CI 7,2-9,2). Drastisch bringt es die Zahl 341 auf den Punkt, die kalkulatorisch die Summe von vermeidbaren Krebstodesfällen 5 Jahre nach Erstdiagnose durch Behandlung in zertifizierten Zentren

in Deutschland gegenüber der Behandlung in nicht-zertifizierten Einrichtungen angibt [748].

Weitere Publikationen weisen darüber hinaus in Kosten-Effektivitäts-Analysen auf die Zusammenhänge zwischen niedrigeren Behandlungskosten der Behandlung in zertifizierten Krebszentren im Vergleich zu nicht zertifizierten Behandlungsstrukturen in Deutschland hin (Beispiel Colon-Karzinom [749] [750]).

Die aktuellen Erkenntnisse sprechen unstrittig dafür, die multidisziplinäre Versorgung von Patienten mit Oro-, bzw. Hypopharynxkarzinomen künftig auf die behandelnden Einrichtungen zu konzentrieren, die die Zertifizierungsvorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft erfüllen.

Auch müssen die grundversorgende HNO-Ärzte/Fachärzte und Hausärzte entsprechend der jeweiligen Krankheitsphase in die Betreuung einbezogen werden, um eine optimale Versorgung zu gewährleisten. Der Wunsch des Patienten nach optimaler Versorgung kann nur durch Vernetzung aller in die Versorgung des Patienten einbezogenen Strukturen erfüllt werden. Der ergänzenden Beratung von Betroffenen, die von den Selbsthilfegruppen angeboten werden, kommt eine große Bedeutung zu. Alle in die Versorgung des Patienten involvierten Berufs-/Selbsthilfegruppen sollten daher im Rahmen von Netzwerkstrukturen zusammenwirken, durch die der Patient geleitet wird, um entsprechend seiner jeweiligen Krankheitsphase die geeignete Betreuung zu erhalten. Der Koordination der Patientenversorgung durch die primär behandelnde Klinik (vorzugweise zertifiziertes Zentrum) aber auch der frühen Einbindung der Patientenselbsthilfegruppen kommt große Bedeutung zu.

13 Qualitätsindikatoren

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 [751]. 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 13: 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>Empfehlung 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

Zähler 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 Absetzungsråder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. · R-Klassifikation · nur Oropharynx: Angabe des p16-Expressionsstatus (positiv, negativ). Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und Resektion	<u>Empfehlung 6.4</u> Folgende Parameter sollen in dem histopathologischen Befundbericht angegeben werden • 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 Absetzungsråder sowie für die invasive und die in situ-Komponente in mm. • R-Klassifikation Nur Oropharynx: Angabe des p16-Expressionsstatus (positiv, negativ). Für einen positiven	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Resektion
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	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

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

QI 4: Thorax-CT zum Ausschluss eines pulmonalen Tumorbefalls

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

QI 5: Bildgebung zum Ausschluss von Lebermetastasen

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

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		mit KM-unterstützter Schnittbildgebung

QI 6: Durchführung Panendoskopie

Zähler Pat. des Nenners mit Panendoskopie Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms	<u>Empfehlung 7.17</u> 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.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst häufig Durchführung der Panendoskopie bei Primärdiagnostik
--	---	---

QI 7: Prätherapeutische Tumorkonferenz

Zähler Pat. des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung in der Tumorkonferenz Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms	<u>Empfehlung 8.1</u> 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.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung der Pat. in der Tumorkonferenz Teilnehmende Tumorkonferenz: HNO, MKG, Radioonkologie, Onkologie, Pathologie und Radiologie
---	---	---

QI 8: Cisplatin-basierte Chemotherapie bei primärer Radiochemotherapie

Zähler Pat. des Nenners mit Cisplatin-basierter Chemotherapie Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose · Oropharynxkarzinom im Stadium I/II oder III oder · HPV/p16 negativem	<u>Empfehlung 8.72</u> Beim Hypopharynxkarzinom im Stadium III-IVb soll im Falle einer primären Radiochemotherapie die simultane Chemotherapie Cisplatin-basiert sein.	8.14: Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens) 8.35: *Evidenzbasierte Empfehlung (EG A, LoE ⊕⊕⊕⊕)** ** 8.36: ** Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)**
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Oropharynxkarzinom im Stadium IV-A/IV-B oder · Hypopharynxkarzinom im Stadium III/IV-A/IV-B und primärer simultaner Radiochemotherapie		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>Empfehlung 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 ⊕⊕⊕⊕, ⊕⊕⊕⊕)
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		8.70:** Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** 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>Empfehlung 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 · extrakapsulärem Tumorwachstum	• 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)	Qualitätsziel: Adäquate Rate an postoperativer Radio- oder Radiochemotherapie ICD-Codes Hypopharynx: ICD-10 C12, C13

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	bei einem befallenen Lymphknoten mit extrakapsulären Tumorwachstum erfolgen.	

QI 11: Postoperative/-therapeutische Untersuchung der Schluckfunktion

Zähler Pat. des Nenners mit postoperativer bzw. posttherapeutischer Untersuchung der Schluckfunktion Nenner Alle Pat. mit Oro-/Hypopharynxkarzinom	<u>Empfehlung 10.3</u> 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.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** Qualitätsziel: Möglichst häufig postoperative bzw. posttherapeutische Untersuchung der Schluckfunktion
---	--	--

QI 12: Beratung durch Sozialdienst

Zähler Pat. des Nenners mit Beratung durch Sozialdienst Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und Pat. mit neu aufgetretenem (Lokal-)Rezidiv u./o. Fernmetastasen	<u>Empfehlung 10.9</u> 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.	Konsensbasierte Empfehlung (EK, starker Konsens)** Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratung durch Sozialdienst
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 13: 30d-Mortalität		
Zähler 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 Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Oro-/Hypopharynxkarzinoms und a) Operation b) primärer Radiochemotherapie in kurativer Intention		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) ***** Qualitätsziel: a) Möglichst niedrige Rate an postoperativ verstorbenen Pat. b) Möglichst niedrige Rate an posttherapeutisch verstorbenen Pat. mit primärer Radiochemotherapie

14 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Piktogramm Oropharynx seitlich (Frenzel 2012)	25
Abbildung 2: Piktogramm Oropharynx von oben	25
Abbildung 3: Piktogramm Oropharynx von hinten	26
Abbildung 4: Halslevel nach Robbins (siehe Begleittext)	58

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	10
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	12
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	13
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung	19
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	20
Tabelle 6: Konsensstärke	20
Tabelle 7: Nach ICD-10-GM-2022 Code werden der Oro- und Hypopharynx wie folgt untergliedert.....	27
Tabelle 8: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen T und N Kategorie.....	49
Tabelle 9: Oropharynxkarzinom TNM p16-positiv: Definition der klinischen und pathologischen TNM-Stadien Einteilung, incl. unbekanntem Primärtumor (CUP)	50
Tabelle 10: Oropharynxkarzinom TNM p16-negativ: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVc)	50
Tabelle 11: Hypopharynxkarzinom: Definition der TNM-Stadien Einteilung (klinisch und pathologisch identisch; M1 immer St. IVc)	52
Tabelle 12: Spezielles Pflegehandeln bei OPC-Patienten*innen.....	149
Tabelle 13: Qualitätsindikatoren	198

16 Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 007/100OL. 2021;Version 3.0: URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mundhoehlenkarzinom/Version_3/LL_Mundhoehlenkarzinom_Langversion_3.0.pdf
2. 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
3. Kreimer A, Johansson M, Yanik E, Katki H, Check D, Lang Kuhs K, et al. Kinetics of the Human Papillomavirus Type 16 E6 Antibody Response Prior to Oropharyngeal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017;109(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376197/>
4. Morais E, Kothari S, Chen Y, Roberts C, Gómez-Ulloa D, Fenoll R, et al. The BROADEN study: The design of an observational study to assess the absolute burden of HPV-related head and neck cancers. Contemp Clin Trials. 2022;115:106631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838716/>
5. Dietz A. Kopf-Hals-Tumoren - Therapie des Larynx-/Hypopharynxkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Larynxorganerhalts. 2010
6. Roesch-Ely M, Leipold A, Nees M, Holzinger D, Dietz A, Flechtenmacher C, et al. Proteomic analysis of field cancerization in pharynx and oesophagus: a prospective pilot study. J Pathol. 2010;221(4):462-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593486/>
7. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 2018;26: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/26_18.pdf?__blob=publicationFile
8. Ang K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tân P, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2010;363(1):24-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530316/>
9. Klussmann J, Weissenborn S, Wieland U, Dries V, Eckel H, Pfister H, et al. Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity?. Med Microbiol Immunol. 2003;192(3):129-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12920586/>
10. Jansen L, Moratin J, Waldmann A, Zaoui K, Holleczer B, Nennecke A, et al. Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome: Inzidenz, Mortalität und Überleben in Deutschland. 2021;64:941. URL: <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03368-z>
11. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(1):55-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19568769/>
12. 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/>

13. Menezes F, Fernandes G, Antunes J, Villa L, Toporcov T. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol.* 2021;115:105177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33561611/>
14. Klussmann J, Weissenborn S, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer.* 2001;92(11):2875-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753961/>
15. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):djv403. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823521/>
16. Reuschenbach M, Tinhofer I, Wittekindt C, Wagner S, Klussmann J. A systematic review of the HPV-attributable fraction of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Germany. *Cancer Med.* 2019;8(4):1908-1918. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30821126/>
17. Bayer O, Krüger M, Koutsimpelas D, Emrich K, Rensing M, Zeissig S, et al. [Changes in Incidence and Mortality Trends of Head and Neck Cancer in Rhineland-Palatinate, 2000-2009]. *Laryngorhinootologie.* 2015;94(7):451-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25429640/>
18. Tinhofer I, Jöhrens K, Keilholz U, Kaufmann A, Lehmann A, Weichert W, et al. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):514-521. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623438/>
19. Wittekindt C, Wagner S, Sharma S, Würdemann N, Knuth J, Reder H, et al. [HPV - A different view on Head and Neck Cancer]. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(S 01):S48-S113. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905354/>
20. Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, Prigge E, von Knebel Doeberitz M, Würdemann N, et al. Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(6):375-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003993/>
21. Liao C, Francoeur A, Kapp D, Caesar M, Huh W, Chan J. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers, Demographic Characteristics, and Vaccinations in the US, 2001-2017. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e222530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35294540/>
22. Suchan M, Wuerdemann N, Sharma S, Klussmann J. [HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma-Incidence steadily rising]. *HNO.* 2021;69(7):599-608. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143237/>
23. Dietz A, Wichmann G, Wiegand S. [Update Treatment HPV-16-positive Oropharyngeal Carcinoma]. *Laryngorhinootologie.* 2021;100(10):832-844. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614529/>
24. Maier H, de Vries N, Weidauer H. [Occupation and cancer of the oral cavity, pharynx and larynx]. *HNO.* 1990;38(8):271-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2228740/>
25. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz H, Heller W. [Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract]. *Laryngorhinootologie.* 1990;69(10):505-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2252473/>
26. Maier H, Dietz A, Zielinski D, Jünemann K, Heller W. [Risk factors for squamous epithelial carcinoma of the mouth, the oropharynx, the hypopharynx and the larynx]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115(22):843-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2347296/>

27. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1091-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578148/>
28. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs D, La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(6):487-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10878650/>
29. Uzcudun A, Retolaza I, Fernández P, Sánchez Hernández J, Grande A, García A, et al. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head Neck.* 2002;24(9):830-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12211047/>
30. Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer.* 1999;80(3-4):614-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10408875/>
31. Riechelmann H. [Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx]. *Laryngorhinootologie.* 2002;81(8):573-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12189574/>
32. Dietz A, Heller W, Maier H. [Epidemiologic aspects of cancers of the head-neck area]. *Offentl Gesundheitswes.* 1991;53(10):674-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1837600/>
33. Dietz A, Maier H. [Occupational cancer]. *HNO.* 1997;45(7):495-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9340325/>
34. Maier H, Gewelke U, Dietz A, Thamm H, Heller W, Weidauer H. [Laryngeal cancer and occupation--results of the Heidelberg laryngeal cancer study]. *HNO.* 1992;40(2):44-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1568886/>
35. Weichert W, Ihrler S, Boxberg M, Agaimy A, Mollenhauer M, Hartmann A. [Morphology of non cutaneous head and neck squamous cell carcinoma]. *Pathologe.* 2018;39(1):3-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209797/>
36. Barnes L. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 2005
37. Agaimy A, Hartmann A. [Head and neck neoplasms : News from the WHO classification of 2017]. *Pathologe.* 2018;39(1):1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387917/>
38. El-Naggar AK, El-Naggar A. WHO classification of head and neck tumours. Fourth edition. 2017
39. Wichmann G. Variation of HPV Subtypes with Focus on HPV-Infection and Cancer in the Head and Neck Region. *Recent Results Cancer Res.* 206:113-122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699533/>
40. Wagner S, Würdemann N, Hübbers C, Reuschenbach M, Prigge E, Wichmann G, et al. [HPV-associated head and neck cancer : mutational signature and genomic aberrations]. *HNO.* 2015;63(11):758-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507715/>
41. Wichmann G, Rosolowski M, Krohn K, Kreuz M, Boehm A, Reiche A, et al. The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2015;137(12):2846-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095926/>
42. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton T. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):306-327. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35105976/>
43. Andl T, Kahn T, Pfuhl A, Nicola T, Erber R, Conradt C, et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma

- cell cycle control. *Cancer Res.* 1998;58(1):5-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426048/>
44. Klussmann J, Gültekin E, Weissenborn S, Wieland U, Dries V, Dienes H, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol.* 2003;162(3):747-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598309/>
45. Shamseddine A, Burman B, Lee N, Zamarin D, Riaz N. Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers. *Cancer Discov.* 2021;11(8):1896-1912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990345/>
46. Wagner S, Böckmann H, Gattenlöhner S, Klussmann J, Wittekindt C. [The innate immune system in oropharyngeal squamous cell carcinoma : Immune modulation by HPV]. *HNO.* 2018;66(4):301-307. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468275/>
47. Reimers N, Kasper H, Weissenborn S, Stützer H, Preuss S, Hoffmann T, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 2007;120(8):1731-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17236202/>
48. Golusiński W, Leemans CR, Dietz A. HPV infection in head and neck cancer. 2016
49. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M, et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol.* 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796393/>
50. Rischin D, Young R, Fisher R, Fox S, Le Q, Peters L, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 0202 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4142-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697079/>
51. Freitag J, Wald T, Kuhnt T, Gradistanac T, Kolb M, Dietz A, et al. Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2020;126(9):1856-1872. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032442/>
52. Holmes B, Westra W. The expanding role of cytopathology in the diagnosis of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(1):85-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749770/>
53. D'Souza G, Kreimer A, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch W, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17494927/>
54. Brenner N, Mentzer A, Hill M, Almond R, Allen N, Pawlita M, et al. Characterization of human papillomavirus (HPV) 16 E6 seropositive individuals without HPV-associated malignancies after 10 years of follow-up in the UK Biobank. *EBioMedicine.* 2020;62:103123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248371/>
55. Giuliano A, Felsher M, Waterboer T, Mirghani H, Mehanna H, Roberts C, et al. Oral Human Papillomavirus Prevalence and Genotyping Among a Healthy Adult Population in the US. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535349/>
56. Wiegand S, Wichmann G, Golusinski W, Leemans C, Klussmann J, Dietz A. Highlights from the Second International Symposium on HPV infection in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1365-1373. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589141/>
57. Doorbar J, Griffin H. Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus Res.* 2019;7:176-179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974183/>

58. Hoffmann M, Quabius E, Fabian A, Laudien M, Ambrosch P. The interaction of smoking habit, SLPI and AnxA2 in HPV associated head and neck and other cancers. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;26:100299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387869/>
59. Liu C, Sadat S, Ebisumoto K, Sakai A, Panuganti B, Ren S, et al. Cannabinoids Promote Progression of HPV-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma via p38 MAPK Activation. *Clin Cancer Res.* 2020;26(11):2693-2703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932491/>
60. Marks M, Chaturvedi A, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz S, et al. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):160-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351902/>
61. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. Einfluss von Schulimpfprogrammen auf die HPV-Impfquote. 2022;20/2022: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/20_22.pdf?__blob=publicationFile
62. Robert-Koch-Institut. HVP-Impfung. Kurz & Knapp: Faktenblätter zum Impfen. 2019; URL: www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf?__blob=publicationFile
63. Gross G, Werner R, Avila Valle G, Bickel M, Brockmeyer N, Doubek K, et al. German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(3):479-494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634583/>
64. Gross G, Becker N, Brockmeyer N, Esser S, Freitag U, Gebhardt M, et al. [Vaccination against HPV-associated neoplasias]. *Laryngorhinootologie.* 2014;93(12):848-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437625/>
65. Kreimer A, Shiels M, Fakhry C, Johansson M, Pawlita M, Brennan P, et al. Screening for human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer: Considerations for feasibility and strategies for research. *Cancer.* 2018;124(9):1859-1866. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499070/>
66. Franceschi S, Combes J, Dalstein V, Caudroy S, Clifford G, Gheit T, et al. Deep brush-based cytology in tonsils resected for benign diseases. *Int J Cancer.* 2015;137(12):2994-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111735/>
67. Eggersmann T, Baumeister P, Kumbrink J, Mayr D, Schmoeckel E, Thaler C, et al. Oropharyngeal HPV Detection Techniques in HPV-associated Head and Neck Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2117-2123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234904/>
68. Kreimer A, Pierce Campbell C, Lin H, Fulp W, Papenfuss M, Abrahamsen M, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet.* 2013;382(9895):877-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827089/>
69. Martin-Gomez L, Fulp W, Schell M, Sirak B, Abrahamsen M, Isaacs-Soriano K, et al. Oral gargle-tumor biopsy human papillomavirus (HPV) agreement and associated factors among oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) cases. *Oral Oncol.* 2019;92:85-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010629/>
70. Loermann G, Kolb M, Prascevic D, Siemert J, Wiegand S, Zebralla V, et al. High-Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) DNA Detection in Mouthwashes for Diagnosis of HPV-Driven Oropharynx Cancer and Its Curative Therapy-A Feasibility Study. *J Clin Med.* 2022;11(19): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36233378/>
71. Hibbert J, Halec G, Baaken D, Waterboer T, Brenner N. Sensitivity and Specificity of Human Papillomavirus (HPV) 16 Early Antigen Serology for HPV-Driven Oropharyngeal Cancer: A

- Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208476/>
72. Kreimer A, Johansson M, Waterboer T, Kaaks R, Chang-Claude J, Drogen D, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2708-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775966/>
73. Kreimer A, Ferreiro-Iglesias A, Nygard M, Bender N, Schroeder L, Hildesheim A, et al. Timing of HPV16-E6 antibody seroconversion before OPSCC: findings from the HPVC3 consortium. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1335-1343. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185496/>
74. Robbins H, Ferreiro-Iglesias A, Waterboer T, Brenner N, Nygard M, Bender N, et al. Absolute Risk of Oropharyngeal Cancer After an HPV16-E6 Serology Test and Potential Implications for Screening: Results From the Human Papillomavirus Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3613-3622. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35700419/>
75. Busch C, Hoffmann A, Viarisio D, Becker B, Rieckmann T, Betz C, et al. Detection of stage I HPV-driven oropharyngeal cancer in asymptomatic individuals in the Hamburg City Health Study using HPV16 E6 serology - A proof-of-concept study. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36147627/>
76. Waterboer T, Brenner N, Klussmann J, Brennan P, Wieland U, Robbins H. Study results and related evidence do not support use of HPV16 L1 DRH1 antibodies as a cancer screening test. *EBioMedicine*. 2020;62:103143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249381/>
77. Leung E, Han K, Zou J, Zhao Z, Zheng Y, Wang T, et al. HPV Sequencing Facilitates Ultrasensitive Detection of HPV Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5857-5868. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34580115/>
78. Rettig E, Faden D, Sandhu S, Wong K, Faquin W, Warinner C, et al. Detection of circulating tumor human papillomavirus DNA before diagnosis of HPV-positive head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2022;151(7):1081-1085. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35262203/>
79. Schroeder L, Wichmann G, Willner M, Michel A, Wiesenfarth M, Flechtenmacher C, et al. Antibodies against human papillomaviruses as diagnostic and prognostic biomarker in patients with neck squamous cell carcinoma from unknown primary tumor. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1361-1368. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159804/>
80. Faden D. Liquid biopsy for the diagnosis of HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Cytopathol*. 2022;130(1):12-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375020/>
81. Reder H, Taferner V, Wittekindt C, Bräuninger A, Speel E, Gattenlöhner S, et al. Plasma Cell-Free Human Papillomavirus Oncogene E6 and E7 DNA Predicts Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Mol Diagn*. 2020;22(11):1333-1343. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822851/>
82. Dahlstrom K, Anderson K, Guo M, Kwon M, Messick C, Pettaway C, et al. Screening for HPV-related oropharyngeal, anal, and penile cancers in middle-aged men: Initial report from the HOUSTON clinical trial. *Oral Oncol*. 2021;120:105397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34182223/>
83. Wichmann G, Rudolph J, Henger S, Engel C, Wirkner K, Wenning J, et al. Is High-Risk Sexual Behavior a Risk Factor for Oropharyngeal Cancer?. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37444466/>
84. Quabius E, Fazel A, Knieling C, Gebhardt S, Laudien M, Moore C, et al. No association between HPV-status in tonsillar tissue and sexual behavior of the patients in a northern German population - Critical view of the link between HPV natural history and HPV-driven

- carcinogenesis. Papillomavirus Res. 2020;10:100207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971320/>
85. Reuschenbach M, Wagner S, Würdemann N, Sharma S, Prigge E, Sauer M, et al. [Human papillomavirus and squamous cell cancer of the head and neck region : Prognostic, therapeutic and prophylactic implications]. HNO. 2016;64(7):450-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864190/>
86. Zimmermann P, Stüttgen M, Würdemann N, Möllenhoff K, Suchan M, Eckel H, et al. Upfront Surgery vs Primary Chemoradiation in an Unselected, Bicentric Patient Cohort with Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-A Matched-Pair Analysis. Cancers (Basel). 2021;13(21): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34771428/>
87. Wagner S, Wittekindt C, Sharma S, Würdemann N, Jüttner T, Reuschenbach M, et al. Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. Br J Cancer. 2017;116(12):1604-1611. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472822/>
88. LaPak K, Burd C. The molecular balancing act of p16(INK4a) in cancer and aging. Mol Cancer Res. 2014;12(2):167-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24136988/>
89. Rayess H, Wang M, Srivatsan E. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. Int J Cancer. 2012;130(8):1715-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025288/>
90. Moody C, Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10(8):550-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592731/>
91. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual. American Joint Committee on Cancer cancer staging manual. 2017;8th edition
92. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper L, Jordan R, Rischin D, Sturgis E, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. J Clin Oncol. 2018;36(31):3152-3161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30188786/>
93. Lewis J, Beadle B, Bishop J, Chernock R, Colasacco C, Lacchetti C, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(5):559-597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251996/>
94. Shelton J, Purgina B, Cipriani N, Dupont W, Plummer D, Lewis J. p16 immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a comparison of antibody clones using patient outcomes and high-risk human papillomavirus RNA status. Mod Pathol. 2017;30(9):1194-1203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28621317/>
95. Ennis C, Rohrbach M, Schwalbe M, Mahajan A, Hartig G. A Comparison of E6H4 and G175-405 p16-specific Monoclonal Antibodies in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2020;28(4):290-295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664533/>
96. Nauta I, Rietbergen M, van Bokhoven A, Bloemena E, Lissenberg-Witte B, Heideman D, et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. Ann Oncol. 2018;29(5):1273-1279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438466/>
97. Sathasivam H, Santambrogio A, Andoniadou C, Robinson M, Thavaraj S. Prognostic utility of HPV specific testing in addition to p16 immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Oncol. 2018;29(10):2144-2145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101315/>

98. Augustin J, Lepine C, Morini A, Brunet A, Veyer D, Brochard C, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue?. *Front Oncol.* 2020;10:1751. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042820/>
99. Craig S, Anderson L, Schache A, Moran M, Graham L, Currie K, et al. Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br J Cancer.* 2019;120(8):827-833. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890775/>
100. Rasmussen J, Grønhoj C, Håkansson K, Friberg J, Andersen E, Lelkaitis G, et al. Risk profiling based on p16 and HPV DNA more accurately predicts location of disease relapse in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2019;30(4):629-636. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657857/>
101. Wagner S, Prigge E, Wuerdemann N, Reder H, Bushnak A, Sharma S, et al. Evaluation of p16. *Br J Cancer.* 2020;123(7):1114-1122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624580/>
102. Prigge E, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1186-1198. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859245/>
103. Holzinger D, Flechtenmacher C, Henfling N, Kaden I, Grabe N, Lahrmann B, et al. Identification of oropharyngeal squamous cell carcinomas with active HPV16 involvement by immunohistochemical analysis of the retinoblastoma protein pathway. *Int J Cancer.* 2013;133(6):1389-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23457055/>
104. Bussu F, Ragin C, Boscolo-Rizzo P, Rizzo D, Gallus R, Delogu G, et al. HPV as a marker for molecular characterization in head and neck oncology: Looking for a standardization of clinical use and of detection method(s) in clinical practice. *Head Neck.* 2019;41(4):1104-1111. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30747478/>
105. Chera B, Kumar S, Beaty B, Marron D, Jefferys S, Green R, et al. Rapid Clearance Profile of Plasma Circulating Tumor HPV Type 16 DNA during Chemoradiotherapy Correlates with Disease Control in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4682-4690. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088830/>
106. Haring C, Bhambhani C, Brummel C, Jewell B, Bellile E, Heft Neal M, et al. Human papilloma virus circulating tumor DNA assay predicts treatment response in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2021;12(13):1214-1229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34194620/>
107. Tanaka H, Suzuki M, Takemoto N, Fukusumi T, Eguchi H, Takai E, et al. Performance of oral HPV DNA, oral HPV mRNA and circulating tumor HPV DNA in the detection of HPV-related oropharyngeal cancer and cancer of unknown primary. *Int J Cancer.* 2022;150(1):174-186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34486724/>
108. Cao Y, Haring C, Brummel C, Bhambhani C, Aryal M, Lee C, et al. Early HPV ctDNA Kinetics and Imaging Biomarkers Predict Therapeutic Response in p16+ Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2022;28(2):350-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702772/>
109. Mattox A, D'Souza G, Khan Z, Allen H, Henson S, Seiwert T, et al. Comparison of next generation sequencing, droplet digital PCR, and quantitative real-time PCR for the earlier detection and quantification of HPV in HPV-positive oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2022;128:105805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334415/>
110. Haring C, Dermody S, Yalamanchi P, Kang S, Old M, Chad Brenner J, et al. The future of circulating tumor DNA as a biomarker in HPV related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2022;126:105776. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183912/>

111. O'Sullivan B, Huang S, Su J, Garden A, Sturgis E, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):440-451. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936027/>
112. Huang S, Xu W, Waldron J, Siu L, Shen X, Tong L, et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):836-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667292/>
113. Haughey B, Sinha P, Kallogjeri D, Goldberg R, Lewis J, Piccirillo J, et al. Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol*. 2016;62:11-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865363/>
114. Huang S, O'Sullivan B, Su J, Bartlett E, Kim J, Waldron J, et al. Prognostic importance of radiologic extranodal extension in HPV-positive oropharyngeal carcinoma and its potential role in refining TNM-8 cN-classification. *Radiother Oncol*. 2020;144:13-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710939/>
115. Boscolo-Rizzo P, Dietz A. The AJCC/UICC eighth edition for staging head and neck cancers: Is it wise to de-escalate treatment regimens in p16-positive oropharyngeal cancer patients?. *Int J Cancer*. 2017;141(7):1490-1491. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614904/>
116. Becker C, Hofauer B, Mansour N, Ketterer M, Schulz T, Knopf A. [The 8th edition of the TNM staging system-a curse or a blessing for oropharyngeal carcinoma?]. *HNO*. 2021;69(2):89-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385531/>
117. Sharma S, Wagner S, Reder H, Kroll T, Wuerdemann N, Klussmann J, et al. The 8th edition AJCC/UICC TNM staging for p16-positive oropharyngeal carcinoma: is there space for improvement?. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(12):3087-3091. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327906/>
118. Slootweg PJAJG. Tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 2017;Fourth Edition:p. 77-104
119. Agaimy A, Weichert W. [Grading of head and neck neoplasms]. *Pathologe*. 2016;37(4):285-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27342593/>
120. Byers R, El-Naggar A, Lee Y, Rao B, Fornage B, Terry N, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue?. *Head Neck*. 1998;20(2):138-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484945/>
121. Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1998;20(1):16-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464947/>
122. Tankéré F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope*. 2000;110(12):2061-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11129021/>
123. Woolgar J, Rogers S, Lowe D, Brown J, Vaughan E. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol*. 2003;39(2):130-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509965/>
124. Suoglu Y, Erdamar B, Katircioglu O, Karatay M, Sunay T. Extracapsular spread in ipsilateral neck and contralateral neck metastases in laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(5 Pt 1):447-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12018330/>

125. Greenberg J, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar A, et al. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*. 2003;97(6):1464-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627511/>
126. Esposito E, Motta S, Cassiano B, Motta G. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(3):253-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11240985/>
127. Enepekides D, Sultanem K, Nguyen C, Shenouda G, Black M, Rochon L. Occult cervical metastases: immunoperoxidase analysis of the pathologically negative neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):713-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10229598/>
128. Ferlito A, Partridge M, Brennan J, Hamakawa H. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(6):660-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11678163/>
129. Barzan L, Montomoli C, Di Carlo R, Bertinazzi M, Colangeli R, Martini A, et al. Multicentre study on resection margins in carcinoma of the oral cavity, oro-hypopharynx and larynx. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022;42(2):126-139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612504/>
130. Looser K, Shah J, Strong E. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg*. 1(2):107-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/755803/>
131. Scholl P, Byers R, Batsakis J, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1986;152(4):354-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3766863/>
132. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J. Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32(11):1479-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175196/>
133. Jäckel M, Ambrosch P, Martin A, Steiner W. Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope*. 2007;117(2):350-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204985/>
134. Haughey B, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2012;122 Suppl 2:S13-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926949/>
135. Head and Neck Cancers, Version 12023. Dezember 2022; URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>
136. Rostoft S, O'Donovan A, Soubeyran P, Alibhai S, Hamaker M. Geriatric Assessment and Management in Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2058-2067. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043439/>
137. Chow W, Rosenthal R, Merkow R, Ko C, Esnaola N. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2012;215(4):453-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22917646/>
138. Hernandez Torres C, Hsu T. Comprehensive Geriatric Assessment in the Older Adult with Cancer: A Review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):330-339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331624/>
139. Mendoza T, Kehl K, Bamidele O, Williams L, Shi Q, Cleeland C, et al. Assessment of baseline symptom burden in treatment-naïve patients with lung cancer: an observational study. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3439-3447. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661202/>

140. Newcomb R, Nipp R, Waldman L, Greer J, Lage D, Hochberg E, et al. Symptom burden in patients with cancer who are experiencing unplanned hospitalization. *Cancer*. 2020;126(12):2924-2933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167594/>
141. Bellera C, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-2172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>
142. Stiel S, Matthes M, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]. *Schmerz*. 2010;24(6):596-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882300/>
143. Wiegand S, Dietz A, Wichmann G, Kunz V. [Frailty in Head and Neck Oncology]. *Laryngorhinootologie*. 2022;101(3):249-258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226958/>
144. Kunz V, Wichmann G, Lehmann-Laue A, Mehnert-Theuerkauf A, Dietz A, Wiegand S. Screening for distress, related problems and perceived need for psycho-oncological support in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):478. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926414/>
145. Kunz V, Wichmann G, Wald T, Pirlich M, Zebralla V, Dietz A, et al. Frailty Assessed with FRAIL Scale and G8 Questionnaire Predicts Severe Postoperative Complications in Patients Receiving Major Head and Neck Surgery. *J Clin Med*. 2022;11(16): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012953/>
146. Goerres G, Schmid D, Schuknecht B, Eyrych 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/>
147. 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/>
148. 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/>
149. 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/>
150. 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 NO neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol*. 2008;44(1):31-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17306603/>
151. 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/>
152. 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/>

153. 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/>
154. 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/>
155. 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/>
156. 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/>
157. 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/>
158. 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/>
159. 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/>
160. 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/>
161. 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/>
162. Takes R, Righi P, Meeuwis C, Manni J, Knecht 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/>
163. 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/>
164. 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/>

165. Andrie J, Scharfetter 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/>
166. 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/>
167. 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/>
168. 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/>
169. Bongers V, Hobbelenk 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/>
170. 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/>
171. 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/>
172. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, et al. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(1):114-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418368/>
173. Van Cann E, Koole R, Oyen W, de Rooy J, de Wilde P, Slootweg P, et al. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(6):535-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18406107/>
174. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala J. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*. 23(1):43-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10050806/>
175. Rohde M, Dyrvig A, Johansen J, Sørensen J, Gerke O, Nielsen A, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2271-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:25011659/>
176. 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/>
177. Schroeder U, Dietlein M, Wittekindt C, Ortmann M, Stuetzer H, Vent J, et al. Is there a need for positron emission tomography imaging to stage the N0 neck in T1-T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx?. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(11):854-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19102133/>

178. Roh J, Yeo N, Kim J, Lee J, Cho K, Choi S, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43(9):887-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207656/>
179. Schwartz D, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):129-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15629603/>
180. Jeong H, Baek C, Son Y, Cho D, Chung M, Min J, et al. Sentinel lymph node radiolocalization with 99mTc filtered tin colloid in clinically node-negative squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Korean Med Sci.* 2006;21(5):865-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043421/>
181. Yamazaki Y, Saitoh M, Notani K, Tei K, Totsuka Y, Takinami S, et al. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med.* 2008;22(3):177-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18498032/>
182. Piao Y, Bold B, Tayier A, Ishida R, Omura K, Okada N, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical nodal metastases in patients with oral cavity or oropharynx carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(6):933-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846326/>
183. Park S, Guenette J, Suh C, Hanna G, Chung S, Baek J, et al. The diagnostic performance of CT and MRI for detecting extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(4):2048-2061. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949282/>
184. Hohlweg-Majert B, Metzger M, Voss P, Hölzle F, Wolff K, Schulze D. Preoperative cervical lymph node size evaluation in patients with malignant head/neck tumors: comparison between ultrasound and computer tomography. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(6):753-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18830710/>
185. Thomsen J, Sørensen J, Grupe P, Karstoft J, Krogdahl A. Staging N0 oral cancer: lymphoscintigraphy and conventional imaging. *Acta Radiol.* 2005;46(5):492-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16224924/>
186. To E, Tsang W, Cheng J, Lai E, Pang P, Ahuja A, et al. Is neck ultrasound necessary for early stage oral tongue carcinoma with clinically N0 neck?. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32(3):156-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917280/>
187. Borgemeester M, van den Brekel M, van Tinteren H, Smeele L, Pameijer F, van Velthuisen M, et al. Ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of the clinically N0 neck: factors influencing its accuracy. *Head Neck.* 2008;30(11):1505-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704967/>
188. Brouwer J, de Bree R, Comans E, Castelijns J, Hoekstra O, Leemans C. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(9):479-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14685887/>
189. 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/>
190. Kave M, Sadegi K, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic Accuracy of Combined PET/CT with MRI, 18F-FDG PET/MRI, and 18F-FDG PET/CT in Patients with Oropharyngeal and Hypopharyngeal

- Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Contrast Media Mol Imaging. 2021;2021:6653117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34007251/>
191. Kaanders J, Hordijk G. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. Radiother Oncol. 2002;63(3):299-307. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142094/>
 192. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Risse J, Flüss M, et al. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. J Nucl Med. 2006;47(2):256-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455631/>
 193. Höing B, Wittig L, Weber L, Stuck B, Mattheis S, Hussain T, et al. Abdominal ultrasound in head and neck squamous cell carcinoma staging: yes or no?. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023;280(4):1885-1891. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36357610/>
 194. Chen P, Schoeff S, Watts C, Reibel J, Levine P, Shonka D, et al. Utility of abdominal imaging to assess for liver metastasis in patients with head and neck cancer and abnormal liver function tests. Am J Otolaryngol. 2014;35(2):137-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315629/>
 195. 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/>
 196. Johansen J, Eigtded A, Buchwald C, Theilgaard S, Hansen H. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. Laryngoscope. 2002;112(11):2009-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439171/>
 197. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruim J, van der Laan B, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29(8):1024-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173016/>
 198. 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/>
 199. 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/>
 200. 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/>
 201. 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/>
 202. 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/>
 203. Breik O, Kumar A, Birchall J, Mortimore S, Laugharne D, Jones K. Follow up imaging of oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cancer patients: Comparison of PET-CT and MRI post treatment. J Craniomaxillofac Surg. 2020;48(7):672-679. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513432/>

204. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck*. 2000;22(5):449-54; discussion 454-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10897102/>
205. Di Martino E, Rieger M, Hassan H, Hausmann R, Reinecke T, Lohmann M, et al. [Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies]. *Laryngorhinootologie*. 2000;79(12):711-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11199453/>
206. Haughey B, Gates G, Arfken C, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(2 Pt 1):105-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1531402/>
207. Kim M, Deschler D, Hayden R. Flexible esophagoscopy as part of routine panendoscopy in ENT resident and fellowship training. *Ear Nose Throat J*. 2001;80(1):49-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11209519/>
208. Rodriguez-Bruno K, Ali M, Wang S. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(7):949-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674670/>
209. Sjögren E, Snijder S, van Beekum J, Baatenburg de Jong R. Second malignant neoplasia in early (TIS-T1) glottic carcinoma. *Head Neck*. 2006;28(6):501-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673414/>
210. Stoeckli S, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(2):208-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11226943/>
211. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer?. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(2):85-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552264/>
212. Koo K, Harris R, Wiesenfeld D, Iseli T. A role for panendoscopy? Second primary tumour in early stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *J Laryngol Otol*. 2015;129 Suppl 1:S27-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656280/>
213. Hung S, Tsai M, Liu T, Lin H, Chung S. Routine endoscopy for esophageal cancer is suggestive for patients with oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cancer. *PLoS One*. 2013;8(8):e72097. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977217/>
214. Sharma S, Linke J, Kroll T, Wuerdemann N, Klusmann J, Guntinas-Lichius O, et al. Rigid Triple Endoscopy Improves Clinical Staging of Primary Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(1-2):35-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402786/>
215. McGarey P, O'Rourke A, Owen S, Shonka D, Reibel J, Levine P, et al. Rigid Esophagoscopy for Head and Neck Cancer Staging and the Incidence of Synchronous Esophageal Malignant Neoplasms. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):40-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633039/>
216. Wang H, Zhang Y, Bai W, Wang B, Wei J, Ji R, et al. Feasibility of Immunohistochemical p16 Staining in the Diagnosis of Human Papillomavirus Infection in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:524928. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324540/>
217. Schildhaus H, Weichert W. [Predictive diagnostics for checkpoint inhibitors]. *Pathologe*. 2021;42(4):380-390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33956171/>

218. Schilling C, Stoeckli S, Vigili M, de Bree R, Lai S, Alvarez J, et al. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck*. 2019;41(8):2655-2664. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896058/>
219. 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/>
220. Fan S, Zeng Z, Peng H, Guo Z, Wang S, Zhang Q. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in patients with cT1-2N0 oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(2):186-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332157/>
221. Moya-Plana A, Aupérin A, Guerlain J, Gorphe P, Casiraghi O, Mamelle G, et al. Sentinel node biopsy in early oral squamous cell carcinomas: Long-term follow-up and nodal failure analysis. *Oral Oncol*. 2018;82:187-194. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909896/>
222. Schiefke F, Akdemir M, Weber A, Akdemir D, Singer S, Frerich B. Function, postoperative morbidity, and quality of life after cervical sentinel node biopsy and after selective neck dissection. *Head Neck*. 2009;31(4):503-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19156833/>
223. van den Bosch S, Czerwinski M, Govers T, Takes R, de Bree R, Al-Mamgani A, et al. Diagnostic test accuracy of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, and hypopharynx: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022;44(11):2621-2632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36047597/>
224. Thompson C, St John M, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn A. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(7):2115-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263205/>
225. Werner J, Dünne A, Ramaswamy A, Folz B, Brandt D, Kulkens C, et al. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259(2):91-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11954940/>
226. Aufklärung und Einwilligung bei ärztlichen Eingriffen. 2007;104:A-576-86. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=54690>
227. Aufklärungspflicht Teil 2: Strafbarkeit von Ärzten bei unzureichender Patientenaufklärung. 2017;114:A-962 / B-802 / C-784. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=188591>
228. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20 Februar 2013. 2013; URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Patientenrechtegesetz_BGBI.pdf
229. Gaissmaier W, Gigerenzer G. Statistical illiteracy undermines informed shared decision making. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2008;102(7):411-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19209567/>
230. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz L, Woloshin S. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest*. 2007;8(2):53-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161749/>
231. 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/>

232. 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/>
233. Lefebvre J, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(13):890-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8656441/>
234. 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/>
235. 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/>
236. 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/>
237. 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/>
238. 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/>
239. 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/>
240. 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/>
241. 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/>
242. 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/>
243. 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/>
244. 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/>

245. 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/>
246. Zenga J, Wilson M, Adkins D, Gay H, Haughey B, Kallogjeri D, et al. Treatment Outcomes for T4 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1118-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902372/>
247. Yeh D, Tam S, Fung K, MacNeil S, Yoo J, Winkquist E, et al. Transoral robotic surgery vs radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1603-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26461255/>
248. de Almeida J, Genden E. Robotic assisted reconstruction of the oropharynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(4):237-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894991/>
249. Knecht R, Bussmann L, Möckelmann N, Lörincz B. [Is (chemo)radiotherapy really the future standard in the treatment of oropharyngeal carcinoma?]. *HNO*. 2016;64(4):221-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992383/>
250. Lörincz B, Jowett N, Knecht R. Decision management in transoral robotic surgery: Indications, individual patient selection, and role in the multidisciplinary treatment for head and neck cancer from a European perspective. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2190-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833809/>
251. Weinstein G, O'Malley B, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1220-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086963/>
252. Lang S, Mattheis S, Kansy B. TORS in HPV-Positive Tumors-The New Standard?. *Recent Results Cancer Res*. 2017;206:207-218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699541/>
253. Gangwani K, Shetty L, Seshagiri R, Kulkarni D. Comparison of TORS with Conventional Surgery for Oropharyngeal Carcinomas in T1-T4 Lesions. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9(2):387-392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909020/>
254. Mattheis S, Hasskamp P, Holtmann L, Schäfer C, Geisthoff U, Dominas N, et al. Flex Robotic System in transoral robotic surgery: The first 40 patients. *Head Neck*. 2017;39(3):471-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792258/>
255. 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/>
256. Biron V, O'Connell D, Barber B, Clark J, Andrews C, Jeffery C, et al. Transoral robotic surgery with radial forearm free flap reconstruction: case control analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46(1):20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28292318/>
257. Richmon J, Quon H, Gourin C. The effect of transoral robotic surgery on short-term outcomes and cost of care after oropharyngeal cancer surgery. *Laryngoscope*. 2014;124(1):165-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945993/>
258. Liu H, Wang Y, Wu C, Sun X, Li L, Li C, et al. Robotic compared with open operations for cancers of the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(10):967-976. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522917/>

259. Hutcheson K, Holsinger F, Kupferman M, Lewin J. Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(2):463-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643851/>
260. Yom S, Torres-Saavedra P, Caudell J, Waldron J, Gillison M, Xia P, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol*. 2021;39(9):956-965. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507809/>
261. Zech H, Betz C, Hoffmann T, Klusmann J, Deitmer T, Guntinas-Lichius O. [Radiation or Surgery for HPV-positive oropharyngeal cancer? The ORATOR2 Trial - Comparing apples and oranges]. *Laryngorhinootologie*. 2023;102(3):169-176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858059/>
262. Nichols A, Lang P, Prisman E, Berthelet E, Tran E, Hamilton S, et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1):125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059705/>
263. Davies J, Husain Z, Day T, Graboyes E, Eskander A. Perioperative Mortality Risk in Patients Undergoing Transoral Robotic Surgery for T1-T2 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A National Cancer Database Study. *Front Oncol*. 2021;11:808465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071012/>
264. Hoffmann T. [ORATOR study : Surgery or radiotherapy for oropharyngeal carcinoma in the context of HPV?]. *HNO*. 2020;68(4):278-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060569/>
265. Hoffmann T. [The ORATOR trials-an update : Primary surgery or radiotherapy for HPV-associated oropharyngeal cancer]. *HNO*. 2022;70(8):579-580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727350/>
266. Amin J, Kallen M, Hatten K. Radical Tonsillectomy and Superior Pharyngeal Constrictor Anatomy: A Cadaveric and Oncologic Specimen Assessment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(6):318-326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659762/>
267. Hinni M, Zarka M, Hoxworth J. Margin mapping in transoral surgery for head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2013;123(5):1190-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23382042/>
268. Stelmes J, Gregoire V, Poorten V, Golusiński W, Szwedczyk M, Jones T, et al. Organ Preservation and Late Functional Outcome in Oropharyngeal Carcinoma: Rationale of EORTC 1420, the "Best of" Trial. *Front Oncol*. 2019;9:999. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31696052/>
269. de Almeida J, Li R, Magnuson J, Smith R, Moore E, Lawson G, et al. Oncologic Outcomes After Transoral Robotic Surgery: A Multi-institutional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1043-1051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26402479/>
270. Holcomb A, Herberg M, Strohl M, Ochoa E, Feng A, Abt N, et al. Impact of surgical margins on local control in patients undergoing single-modality transoral robotic surgery for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(8):2434-2444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856083/>
271. Pool C, Weaver T, Zhu J, Goldenberg D, Goyal N. Surgical Margin Determination in the Era of HPV-Positive Oropharyngeal Cancer. *Laryngoscope*. 2021;131(10):E2650-E2654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797105/>
272. Preuss S, Quante G, Semrau R, Mueller R, Klusmann J, Guntinas-Lichius O. An analysis of surgical complications, morbidity, and cost calculation in patients undergoing multimodal treatment for operable oropharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2007;117(1):101-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135978/>

273. Paleri V, Simon C, Gorphe P. Caution Regarding Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment De-escalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(10):1512-1513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980619/>
274. Simon C, Caballero C, Gregoire V, Thurnher D, Koivunen P, Ceruse P, et al. Surgical quality assurance in head and neck cancer trials: an EORTC Head and Neck Cancer Group position paper based on the EORTC 1420 'Best of' and 24954 'larynx preservation' study. *Eur J Cancer.* 2018;103:69-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216847/>
275. Laccourreye O, Malinvaud D, Garcia D, Ménard M, Hans S, Cauchois R, et al. Postoperative hemorrhage after transoral oropharyngectomy for cancer of the lateral oropharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(5):361-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25385839/>
276. Salassa J, Hinni M, Grant D, Hayden R. Postoperative bleeding in transoral laser microsurgery for upper aerodigestive tract tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(3):453-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722230/>
277. Esriti A, Maurer J, Mann W. [Postoperative bleeding after laser surgery in head and neck tumors]. *Laryngorhinootologie.* 2004;83(2):102-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999585/>
278. Pollei T, Hinni M, Moore E, Hayden R, Olsen K, Casler J, et al. Analysis of postoperative bleeding and risk factors in transoral surgery of the oropharynx. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(11):1212-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113922/>
279. Dietz A, Fischer M, Magill C, Haughey B. Principles and New Approaches in Surgical Reconstruction. 2016/08/23;575. URL: [10.1007/978-3-319-27601-4_32](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27601-4_32)
280. Remmert S. Wiederherstellung der HNO-Funktion durch plastisch-rekonstruktive Chirurgie : : Expertise Plastische Chirurgie. 2018; URL: [10.1055/b-005-143303](https://doi.org/10.1055/b-005-143303)
281. Lang SH, Bootz F, Remmert Stephan. Lappenplastiken und Transplantate im Kopf-Hals-Bereich. Expertise Plastische Chirurgie. 2018
282. Hoffmann T, Hoffmann J, Hänggi D, Klußmann JP, Springer-Verlag Gmb H. Rekonstruktive Kopf-Hals-Chirurgie. 2023
283. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Mummudi N, Swain M, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938468/>
284. Vergeer M, Doornaert P, Rietveld D, Leemans C, Slotman B, Langendijk J. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111400/>
285. Anand A, Chaudhoory A, Shukla A, Negi P, Sinha S, Babu A, et al. Favourable impact of intensity-modulated radiation therapy on chronic dysphagia in patients with head and neck cancer. *Br J Radiol.* 2008;81(971):865-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941046/>
286. van der Laan H, Christianen M, Bijl H, Schilstra C, Langendijk J. The potential benefit of swallowing sparing intensity modulated radiotherapy to reduce swallowing dysfunction: an in silico planning comparative study. *Radiother Oncol.* 2012;103(1):76-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22112778/>
287. Christianen M, van der Schaaf A, van der Laan H, Verdonck-de Leeuw I, Doornaert P, Chouvalova O, et al. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head

- and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2016;118(2):298-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700602/>
288. Wopken K, Bijl H, van der Schaaf A, van der Laan H, Chouvalova O, Steenbakkers R, et al. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):95-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443500/>
 289. Kierkels R, Korevaar E, Steenbakkers R, Janssen T, van't Veld A, Langendijk J, et al. Direct use of multivariable normal tissue complication probability models in treatment plan optimisation for individualised head and neck cancer radiotherapy produces clinically acceptable treatment plans. *Radiother Oncol.* 2014;112(3):430-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220369/>
 290. Ashour M, Shouman T, Hassouna A, Mokhtar M, Emad El Din R, Youssef A, et al. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy versus standard parotid sparing intensity-modulated radiotherapy for treatment of head and neck cancer: a randomized clinical trial. *Acta Oncol.* 2022;61(2):134-140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000532/>
 291. Gawryszuk A, Bijl H, Holwerda M, Halmos G, Wedman J, Witjes M, et al. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy PART 1: Physiology and anatomy. *Radiother Oncol.* 2019;130:62-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420235/>
 292. Gawryszuk A, Bijl H, Holwerda M, Halmos G, Wedman J, Witjes M, et al. Functional Swallowing Units (FSUs) as organs-at-risk for radiotherapy PART 2: Advanced delineation guidelines for FSUs. *Radiother Oncol.* 2019;130:68-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551889/>
 293. Grégoire V, Evans M, Le Q, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):3-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180076/>
 294. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk J, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):172-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183870/>
 295. 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/>
 296. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T, Wydmanski J, Tarnawski R, Maciejewski B. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(2):399-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12738315/>
 297. Roberts S, Hendry J. The delay before onset of accelerated tumour cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data. *Radiother Oncol.* 1993;29(1):69-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8295990/>
 298. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop W. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):555-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560449/>
 299. 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/>
300. 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/>
301. 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/>
302. 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/>
303. 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/>
304. Seiwert T, Foster C, Blair E, Karrison T, Agrawal N, Melotek J, et al. OPTIMA: a phase II dose and volume de-escalation trial for human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168601/>
305. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):69-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657228/>
306. Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):145-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261362/>
307. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):78-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504039/>
308. Fallai C, Bolner A, Signor M, Gava A, Franchin G, Ponticelli P, et al. Long-term results of conventional radiotherapy versus accelerated hyperfractionated radiotherapy versus concomitant radiotherapy and chemotherapy in locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx. *Tumori.* 2006;92(1):41-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16683383/>
309. Semrau R, Mueller R, Stuetzer H, Staar S, Schroeder U, Guntinas-Lichius O, et al. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a randomized multicentric trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(5):1308-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464538/>
310. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, Baumann M, Budach W, Grabenbauer G, et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 706 Gy with concurrent 5-FU/Mitomycin C is superior to HART of 776 Gy alone in locally advanced head and neck cancer:

- long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):916-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25670541/>
311. Keane T, Cummings B, O'Sullivan B, Payne D, Rawlinson E, MacKenzie R, et al. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(4):613-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454478/>
312. Patil V, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol*. 2023;:JCO2200980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706347/>
313. Ruo Redda M, Ragona R, Ricardi U, Beltramo G, Rampino M, Gabriele P, et al. Radiotherapy alone or with concomitant daily low-dose carboplatin in locally advanced, unresectable head and neck cancer: definitive results of a phase III study with a follow-up period of up to ten years. *Tumori*. 2010;96(2):246-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20572581/>
314. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*. 1997;43(1):29-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9165134/>
315. Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol*. 2004;21(2):95-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15299181/>
316. Grau C, Prakash Agarwal J, Jabeen K, Rab Khan A, Abeyakoon S, Hadjieva T, et al. Radiotherapy with or without mitomycin c in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. *Radiother Oncol*. 2003;67(1):17-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12758236/>
317. Dobrowsky W, Naudé J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2000;57(2):119-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054514/>
318. Weissberg J, Son Y, Papac R, Sasaki C, Fischer D, Lawrence R, et al. Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(1):3-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2501243/>
319. Vlacich G, Diaz R, Thorpe S, Murphy B, Kirby W, Sinard R, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally advanced head and neck cancer: toxicities and efficacy. *Oncologist*. 2012;17(5):673-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550060/>
320. Nassif S, Wichmann J, Strube D, Vassis S, Christiansen H, Steinmann D. Cisplatin. *In Vivo*. 2022;36(2):821-832. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241538/>
321. Roskies M, Kay-Rivest E, Mascarella M, Sultanem K, Mlynarek A, Hier M. Survival outcomes in patients with oropharyngeal cancer treated with carboplatin/paclitaxel and concurrent radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27724969/>
322. Maring S, Elsayad K, Stenner M, Rudack C, Haverkamp U, Rehkämper J, et al. Efficacy of Carboplatin/Paclitaxel-Based Radiochemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell

- Carcinoma of Head and Neck. *Oncol Res Treat.* 2018;41(12):736-743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419553/>
323. Suntharalingam M, Haas M, Conley B, Egorin M, Levy S, Sivasailam S, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):49-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10758304/>
324. Agarwala S, Cano E, Heron D, Johnson J, Myers E, Sandulache V, et al. Long-term outcomes with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1224-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17675395/>
325. Chougule P, Akhtar M, Rathore R, Koness J, McRae R, Nigri P, et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for locally advanced head and neck cancer: Long-term follow-up of a Brown University Oncology Group Phase II Study (HN-53). *Head Neck.* 2008;30(3):289-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657799/>
326. Jain R, Kirar P, Gupta G, Dubey S, Gupta S, Goyal J. A comparative study of low dose weekly paclitaxel versus cisplatin with concurrent radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancers. *Indian J Cancer.* 2009;46(1):50-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282567/>
327. Bonner J, Harari P, Giralt J, Cohen R, Jones C, Sur R, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897418/>
328. 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/>
329. 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/>
330. 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/>
331. Amini A, Jones B, McDermott J, Serracino H, Jimeno A, Raben D, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2016;122(10):1533-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969811/>
332. Zandberg D, Cullen K, Bentzen S, Goloubeva O. Definitive radiation with concurrent cetuximab vs radiation with or without concurrent cytotoxic chemotherapy in older patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of the SEER-medicare linked database. *Oral Oncol.* 2018;86:132-140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409293/>
333. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, Borgonovo K, Ghilardi M, Cabiddu M, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol.* 2014;50(11):1041-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176576/>

334. Nguyen-Tan P, Zhang Q, Ang K, Weber R, Rosenthal D, Soulieres D, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3858-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366680/>
335. Bensadoun R, Bénézy K, Dassonville O, Magné N, Poissonnet G, Ramaïoli A, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(4):983-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376489/>
336. Brizel D, Albers M, Fisher S, Scher R, Richtsmeier W, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998;338(25):1798-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632446/>
337. Ghadjar P, Simcock M, Studer G, Allal A, Ozsahin M, Bernier J, et al. Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):524-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300466/>
338. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1221-1237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757375/>
339. Petit C, Lacas B, Pignon J, Le Q, Grégoire V, Grau C, et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):727-736. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862002/>
340. 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/>
341. Tupchong L, Scott C, Blitzer P, Marcial V, Lowry L, Jacobs J, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20(1):21-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1993628/>
342. Langendijk J, Ferlito A, Takes R, Rodrigo J, Suárez C, Strojan P, et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2010;46(8):577-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400361/>
343. Mohr C, Bohndorf W, Gremmel H, Härle F, Hausamen J, Hirche H, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery of advanced head and neck cancers--results of a prospective, multicenter DOSAK study. *Recent Results Cancer Res*. 1994;134:155-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8153431/>
344. Gooi Z, Chan J, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016;126(4):894-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845348/>
345. Soliman S, Faraji F, Pang J, Mell L, Califano J, Orosco R. Adjuvant Radiotherapy in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma with Adverse Pathological Features. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139676/>
346. Caudell J, Gillison M, Maghami E, Spencer S, Pfister D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(3):224-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276673/>

347. 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/>
348. Bernier J, Domette 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/>
349. 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
350. Goel A, Sangar S, Mukdad L, Heaton C, Ryan W, Wang M, et al. Patterns of care and survival impact of adjuvant chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with intermediate-risk features. *Head Neck.* 2019;41(9):3177-3186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107584/>
351. 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/>
352. 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/>
353. 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/>
354. Iyer N, Dogan S, Palmer F, Rahmati R, Nixon I, Lee N, et al. Detailed Analysis of Clinicopathologic Factors Demonstrate Distinct Difference in Outcome and Prognostic Factors Between Surgically Treated HPV-Positive and Negative Oropharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4411-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25801358/>
355. Shevach J, Bossert A, Bakst R, Liu J, Misiukiewicz K, Beyda J, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;74:56-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103752/>
356. Sunkara P, Graff J, Cramer J. Association of Surgical Margin Distance With Survival in Patients With Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821132/>
357. Fenlon J, Hutten R, Weil C, Lloyd S, Cannon D, Kerrigan K, et al. Comparing adjuvant radiation to adjuvant chemoradiation in postsurgical p16+ oropharyngeal carcinoma patients with extranodal extension or positive margins. *Head Neck.* 2022;44(3):606-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931386/>
358. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):1980-1990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35230884/>

359. Haffty B, Son Y, Sasaki C, Papac R, Fischer D, Rockwell S, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(2):241-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691784/>
360. Moore E, Van Abel K, Routman D, Lohse C, Price K, Neben-Wittich M, et al. Human papillomavirus oropharynx carcinoma: Aggressive de-escalation of adjuvant therapy. *Head Neck.* 2021;43(1):229-237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969095/>
361. Vos J, Elbers J, Krijgsman O, Traets J, Qiao X, van der Leun A, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):7348. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937871/>
362. Leidner R, Crittenden M, Young K, Xiao H, Wu Y, Couey M, et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963014/>
363. Amin N, Maroun C, El Asmar M, Alkhatib H, Guller M, Herberg M, et al. Neoadjuvant immunotherapy prior to surgery for mucosal head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review. *Head Neck.* 2022;44(2):562-571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34825751/>
364. 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/>
365. 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/>
366. 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/>
367. 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/>
368. 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/>
369. 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/>
370. Mahmoud O, Sung K, Civantos F, Thomas G, Samuels M. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck.* 2018;40(4):710-721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244238/>
371. 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/>

372. 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/>
373. 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/>
374. 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/>
375. 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/>
376. 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/>
377. 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/>
378. 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/>
379. Embryologie, Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1993
380. Schilling M, Eichenberger M, Maurer C, Greiner R, Zbären P, Büchler M. Long-term survival of patients with stage IV hypopharyngeal cancer: impact of fundus rotation gastropasty. *World J Surg*. 2002;26(5):561-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12098046/>
381. Roesch-Ely M, Nees M, Karsai S, Ruess A, Bogumil R, Warnken U, et al. Proteomic analysis reveals successive aberrations in protein expression from healthy mucosa to invasive head and neck cancer. *Oncogene*. 2007;26(1):54-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819514/>
382. Li Y, Ou X, Hu C. Prevalence and prognostic impact of synchronous distant metastases in patients with hypopharynx squamous cell carcinomas: a SEER-based study. *J Cancer*. 2019;10(3):620-626. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719159/>
383. Li Y, Hu C. Clinical manifestations of hypopharynx squamous cell carcinoma and treatment outcomes according to age at diagnosis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e14059. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529411/>
384. 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/>
385. Eckel H, Bradley P. Treatment Options for Hypopharyngeal Cancer. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:47-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943512/>
386. Eckel H, Staar S, Volling P, Sittel C, Damm M, Jungehuelsing M. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(5):561-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11337663/>

387. Eckel H, Bradley P. Natural History of Treated and Untreated Hypopharyngeal Cancer. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:27-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943503/>
388. Gatta G, Botta L, Sánchez M, Anderson L, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2130-2143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421817/>
389. Vilaseca I, Blanch J, Bernal-Sprekelsen M. Transoral laser surgery for hypopharyngeal carcinomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(2):97-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22249171/>
390. Vilaseca-González I, Bernal-Sprekelsen M, Blanch-Alejandro J, Moragas-Lluis M. Complications in transoral CO2 laser surgery for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck*. 2003;25(5):382-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692875/>
391. Bernal-Sprekelsen M, Dazert S, Sudhoff H, Blanch J, Vilaseca I. [Complications of transoral laser surgery for malignant tumors of the larynx and hypopharynx]. *Laryngorhinootologie*. 2009;88(1):28-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19205077/>
392. Bernal-Sprekelsen M, Blanch J, Caballero-Borrego M, Vilaseca I. The learning curve in transoral laser microsurgery for malignant tumors of the larynx and hypopharynx: parameters for a levelled surgical approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):623-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22996081/>
393. Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jäckel M, Steiner W, et al. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1368-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169679/>
394. Weiss B, Ihler F, Wolff H, Schneider S, Canis M, Steiner W, et al. Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head Neck*. 2017;39(8):1631-1638. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474378/>
395. Steiner W. [Therapy of hypopharyngeal cancer Part III: The concept of minimally invasive therapy of cancers of the upper aerodigestive tract with special reference to hypopharyngeal cancer and trans-oral laser microsurgery]. *HNO*. 1994;42(2):104-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8163394/>
396. Martin A, Jäckel M, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118(3):398-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091337/>
397. Steiner W, Stenglein C, Fietkau R, Sauerbrei W. [Therapy of hypopharyngeal cancer Part IV: Long-term results of transoral laser microsurgery of hypopharyngeal cancer]. *HNO*. 1994;42(3):147-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513680/>
398. Rudert H, Höft S. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(4):198-206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12709803/>
399. Hall S, Griffiths R. Did the addition of concomitant chemotherapy to radiotherapy improve outcomes in hypopharyngeal cancer? A population-based study. *Curr Oncol*. 2016;23(4):266-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536177/>
400. Machiels J, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-1475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239190/>

401. Bernier J, Cooper J, Pajak T, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16161069/>
402. 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/>
403. 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/>
404. Chen A, Hudgins P. Pitfalls in the staging squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013;23(1):67-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199662/>
405. Pameijer F, Mukherji S, Balm A, van der Laan B. Imaging of squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Semin Ultrasound CT MR*. 1998;19(6):476-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9861665/>
406. Nemec S, Formanek M, Noebauer-Huhmann I, Krestan C, Frühwald J, Peloschek P, et al. [Pathological changes of the hypopharynx in the focus of imaging]. *Radiologe*. 2009;49(1):36-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19023556/>
407. Peracchia A, Bonavina L, Botturi M, Pagani M, Via A, Saino G. Current status of surgery for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Dis Esophagus*. 2001;14(2):95-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553216/>
408. Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. 1987; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/8807243>
409. Remmert S. [Major defect reconstruction in the head and neck region]. *Laryngorhinootologie*. 2004;83(12):858-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15611908/>
410. Schwager K, Hoppe F, Hagen R, Brunner F. Free-flap reconstruction for laryngeal preservation after partial laryngectomy in patients with extended tumors of the oropharynx and hypopharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256(6):280-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456275/>
411. Hagen R. [Functional long-term results following hemipharyngo-hemilaryngectomy and microvascular reconstruction using the radial forearm flap]. *Laryngorhinootologie*. 2002;81(3):233-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967777/>
412. Tai S, Chang S. Contralateral hemilaryngotracheal flap reconstruction of the hypopharynx in pyriform carcinoma resection. *Laryngoscope*. 1999;109(2 Pt 1):221-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890770/>
413. Chu P, Chang S. Reconstruction of the hypopharynx after surgical treatment of squamous cell carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2009;72(7):351-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581140/>
414. Bootz F, Keiner S. [Reconstructive procedures for restoring the hypopharynx after tumor excision]. *HNO*. 1998;46(2):87-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9556705/>
415. Disa J, Pusic A, Mehrara B. Reconstruction of the hypopharynx with the free jejunum transfer. *J Surg Oncol*. 2006;94(6):466-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17061270/>

416. Theile D, Robinson D, Theile D, Coman W. Free jejunal interposition reconstruction after pharyngolaryngectomy: 201 consecutive cases. *Head Neck*. 1995;17(2):83-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7558817/>
417. Reece G, Schusterman M, Miller M, Kroll S, Robb G, Baldwin B, et al. Morbidity and functional outcome of free jejunal transfer reconstruction for circumferential defects of the pharynx and cervical esophagus. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(6):1307-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7480227/>
418. Couch M. Laryngopharyngectomy with reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35(5):1097-114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12587250/>
419. Remmert S, Müller G, Weerda H. [Revascularized over-long jejunum segments in single stage reconstruction of voice and deglutition function after total laryngopharyngectomy]. *HNO*. 1993;41(10):485-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8226121/>
420. Remmert S, Ahrens K, Sommer K, Müller G, Weerda H. [Voice rehabilitation with the jejunum speech siphon: the biventer rein, a modification for prevention of aspiration]. *Laryngorhinootologie*. 1994;73(2):84-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8161415/>
421. Zbären P, Greiner R, Kengelbacher M. Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(4):569-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8643266/>
422. Sheng X, Zhang S, Song X, Chen L, Luo X. [Meta-analysis on the risk factors for stomal recurrence after total laryngectomy]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013;27(18):995-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459925/>
423. Basheeth N, O'Leary G, Khan H, Sheahan P. Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck*. 2015;37(6):862-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623609/>
424. Imauchi Y, Ito K, Takasago E, Nibu K, Sugawara M, Ichimura K. Stomal recurrence after total laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):63-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821768/>
425. Esteller E, Agüero A, Martel M, López M, Quer M, León X. Stomal recurrence in head and neck cancer patients with temporary tracheostomy. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(5):467-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24602695/>
426. Onakoya P, Nwaorgu O, Kokong D, Adeosun A, Ayodele K. Stomal recurrence post laryngectomy in University College Hospital, Ibadan. *Afr J Med Med Sci*. 2004;33(1):65-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490797/>
427. Schariatzadeh R, Pezier T, Studer G, Schmid S, Huber G. Does airway intervention before primary nonsurgical therapy for T3/T4 laryngeal squamous cell carcinoma impact on oncological or functional outcomes?. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715377/>
428. Spiro R, Bains M, Shah J, Strong E. Gastric transposition for head and neck cancer: a critical update. *Am J Surg*. 1991;162(4):348-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951887/>
429. Harrison D, Thompson A. Pharyngolaryngoesophagectomy with pharyngogastric anastomosis for cancer of the hypopharynx: review of 101 operations. *Head Neck Surg*. 1986;8(6):418-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3721884/>
430. Dudhat S, Mistry R, Fakih A. Complications following gastric transposition after total laryngopharyngectomy. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(1):82-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10188861/>

431. Böttger T, Bumb P, Dutkowski P, Schlick T, Junginger T. Carcinoma of the hypopharynx and the cervical oesophagus: a surgical challenge. *Eur J Surg.* 1999;165(10):940-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10574101/>
432. Bentzen S, Trotti A. Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4096-103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827459/>
433. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):719-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888709/>
434. Adelstein D, Li Y, Adams G, Wagner H, Kish J, Ensley J, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):92-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506176/>
435. Merlano M, Benasso M, Corvò R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(9):583-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8609658/>
436. Langendijk J, Hoebbers F, de Jong M, Doornaert P, Terhaard C, Steenbakkers R, et al. National Protocol for Model-Based Selection for Proton Therapy in Head and Neck Cancer. *Int J Part Ther.* 2021;8(1):354-365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34285961/>
437. Christianen M, Verdonck-de Leeuw I, Doornaert P, Chouvalova O, Steenbakkers R, Koken P, et al. Patterns of long-term swallowing dysfunction after definitive radiotherapy or chemoradiation. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):139-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320608/>
438. Kanayama N, Kierkels R, van der Schaaf A, Steenbakkers R, Yoshioka Y, Nishiyama K, et al. External validation of a multifactorial normal tissue complication probability model for tube feeding dependence at 6 months after definitive radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2018;129(2):403-408. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301559/>
439. Wopken K, Bijl H, van der Schaaf A, Christianen M, Chouvalova O, Oosting S, et al. Development and validation of a prediction model for tube feeding dependence after curative (chemo-) radiation in head and neck cancer. *PLoS One.* 2014;9(4):e94879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24736318/>
440. Van den Bosch L, van der Schaaf A, van der Laan H, Hoebbers F, Wijers O, van den Hoek J, et al. Comprehensive toxicity risk profiling in radiation therapy for head and neck cancer: A new concept for individually optimised treatment. *Radiother Oncol.* 2021;157:147-154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545258/>
441. Lefebvre J, Rolland F, Tesselaar M, Bardet E, Leemans C, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(3):142-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176454/>
442. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):853-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341517/>

443. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2105-2114. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30412221/>
444. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(7):498-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318632/>
445. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner M, Vermorken J, Cruz Hernandez J, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2854-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835714/>
446. 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/>
447. Robbins K, Shaha A, Medina J, Califano J, Wolf G, Ferlito A, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490577/>
448. Koyfman S, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez C, Sher D, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(20):1753-1774. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811281/>
449. Gleysteen J, Troob S, Light T, Brickman D, Clayburgh D, Andersen P, et al. The impact of prophylactic external carotid artery ligation on postoperative bleeding after transoral robotic surgery (TORS) for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;70:1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622885/>
450. Kubik M, Mandal R, Albergotti W, Duvvuri U, Ferris R, Kim S. Effect of transcervical arterial ligation on the severity of postoperative hemorrhage after transoral robotic surgery. *Head Neck*. 2017;39(8):1510-1515. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570011/>
451. Kovács A, Döbert N, Gaa J, Menzel C, Bitter K. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3973-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459220/>
452. Salazar-Fernandez C, Gallana-Alvarez S, Pereira S, Cambill T, Infante-Cossio P, Herce-Lopez J. Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Statistical Validation and Impact of Micrometastasis Involvement on the Neck Dissection Decision. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861693/>
453. Gupta T, Maheshwari G, Kannan S, Nair S, Chaturvedi P, Agarwal J. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy in early-stage clinically node-negative oral and/or oropharyngeal squamous cell carcinoma: Evidence-base for practice and implications for research. *Oral Oncol*. 2022;124:105642. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861565/>

454. Coskun H, Medina J, Robbins K, Silver C, Strojan P, Teymoortash A, et al. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(6):915-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623715/>
455. Ferlito A, Rinaldo A, Silver C, Gourin C, Shah J, Clayman G, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol*. 2006;42(1):14-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979381/>
456. Gross B, Olsen S, Lewis J, Kasperbauer J, Moore E, Olsen K, et al. Level IIB lymph node metastasis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2700-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686577/>
457. Knopf A, Jacob S, Bier H, Scherer E. Bilateral versus ipsilateral neck dissection in oral and oropharyngeal cancer with contralateral cN0 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(11):3161-3168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449025/>
458. Olzowy B, Tsalemchuk Y, Schotten K, Reichel O, Harréus U. Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection. *Head Neck*. 2011;33(2):239-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848445/>
459. Pitman K. Rationale for elective neck dissection. *Am J Otolaryngol*. 2000;21(1):31-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10668674/>
460. Weiss M, Harrison L, Isaacs R. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(7):699-702. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8018319/>
461. Crumley R, Smith J. Postoperative chylous fistula prevention and management. *Laryngoscope*. 1976;86(6):804-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/933672/>
462. de Gier H, Balm A, Bruning P, Gregor R, Hilgers F. Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head Neck*. 1996;18(4):347-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780946/>
463. de Jong A, Manni J. Phrenic nerve paralysis following neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(3):132-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2029390/>
464. Leipzig B, Suen J, English J, Barnes J, Hooper M. Functional evaluation of the spinal accessory nerve after neck dissection. *Am J Surg*. 1983;146(4):526-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6625099/>
465. Psychogios G, Mantsopoulos K, Agaimy A, Koch M, Zenk J, Waldfahrer F, et al. Prognostic factors in limited (T1-2, N0-1) oropharyngeal carcinoma treated with surgery ± adjuvant therapy. *Head Neck*. 2013;35(12):1752-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23468305/>
466. Shin Y, Kim S, Koh Y, Hong H, Seol J, Choi E. Necessity of level IV dissection in cN0 hypopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(6):665-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21395474/>
467. Terrell J, Welsh D, Bradford C, Chepeha D, Esclamado R, Hogikyan N, et al. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. *Laryngoscope*. 2000;110(4):620-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764008/>
468. Finegersh A, Moss W, Saddawi-Konefka R, Faraji F, Coffey C, Califano J, et al. Meta-analysis of risk of occult lymph node metastasis in the irradiated, clinically N0 neck. *Head Neck*. 2020;42(9):2355-2363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432819/>

469. Walvekar R, Li R, Gooding W, Gibson M, Heron D, Johnson J, et al. Role of surgery in limited (T1-2, N0-1) cancers of the oropharynx. *Laryngoscope*. 2008;118(12):2129-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18948826/>
470. Hosal A, Carrau R, Johnson J, Myers E. Selective neck dissection in the management of the clinically node-negative neck. *Laryngoscope*. 2000;110(12):2037-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11129016/>
471. Psychogios G, Mantsopoulos K, Bohr C, Koch M, Zenk J, Iro H. Incidence of occult cervical metastasis in head and neck carcinomas: development over time. *J Surg Oncol*. 2013;107(4):384-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22833224/>
472. Psychogios G, Mantsopoulos K, Kuenzel J, Koch M, Zenk J, Harreus U, et al. Primary surgical treatment of T2 oropharyngeal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;105(7):719-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213267/>
473. Layland M, Sessions D, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*. 2005;115(4):629-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15805872/>
474. Lee S, Lim Y, Song M, Lee J, Koo B, Choi E. Level IIb lymph node metastasis in elective neck dissection of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006;42(10):1017-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16757201/>
475. Candela F, Kothari K, Shah J. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck*. 1990;12(3):197-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2358329/>
476. Byers R. Modified neck dissection A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985;150(4):414-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4051103/>
477. Ferlito A, Shaha A, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol*. 2002;38(1):3-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11755814/>
478. Böscke R, Cakir B, Hoffmann A, Wiegand S, Quetz J, Meyer J. Outcome after elective neck dissection and observation for the treatment of the clinically node-negative neck (cN0) in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(3):567-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661061/>
479. Shah J. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*. 1990;160(4):405-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2221244/>
480. Da Mosto M, Zanetti F, Boscolo-Rizzo P. Pattern of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsil: implication for selective neck dissection. *Oral Oncol*. 2009;45(3):212-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18710821/>
481. Gross B, Olsen S, Lewis J, Kasperbauer J, Moore E, Olsen K, et al. Level IIB lymph node metastasis in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: single-institution case series and review of the literature. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3032-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23686866/>
482. Jose J, Coatesworth A, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence and distribution. *J Laryngol Otol*. 2002;116(11):925-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487673/>

483. Lim Y, Koo B, Lee J, Lim J, Choi E. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope*. 2006;116(7):1148-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826050/>
484. Lim Y, Lee S, Lim J, Shin H, Lee J, Koo B, et al. Management of contralateral N0 neck in tonsillar squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1672-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16148715/>
485. O'Brien C, Traynor S, McNeil E, McMahon J, Chaplin J. The use of clinical criteria alone in the management of the clinically negative neck among patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):360-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10722009/>
486. Ogura J, Biller H, Calcaterra T, Davis W. Surgical treatment of carcinoma of the larynx, pharynx, base of tongue and cervical esophagus. *Int Surg*. 1969;52(1):29-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5788668/>
487. Shin H, Lim Y, Jeong H, Choi E. Role of primary surgery for early-stage (T1-2N0) squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1063-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717331/>
488. Woolgar J. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37(3):175-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454023/>
489. Woolgar J. The topography of cervical lymph node metastases revisited: the histological findings in 526 sides of neck dissection from 439 previously untreated patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(3):219-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239562/>
490. Plonowska K, Strohl M, Wang S, Ha P, George J, Heaton C, et al. Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: Patterns of Nodal Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(3):502-509. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274544/>
491. Lop J, Rigó A, Codina A, de Juan J, Quer M, León X. Prognostic significance of extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma cN0 patients with occult metastatic neck nodes. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2018;69(3):156-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29033121/>
492. Divi V, Harris J, Harari P, Cooper J, McHugh J, Bell D, et al. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer*. 2016;122(22):3464-3471. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419843/>
493. Lim Y, Lee J, Koo B, Kim S, Kim Y, Choi E. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope*. 2006;116(3):461-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540910/>
494. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, Goh C, Payne D, Liu F, et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(2):332-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567806/>
495. Shoushtari A, Meenaghan M, Treharne G, Reibel J, Levine P, Moskaluk C, et al. Clinical nodal staging of T1-2 tonsillar squamous cell carcinoma stratified by p16 status and implications for ipsilateral neck irradiation. *Cancer J*. 2010;16(3):284-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526108/>
496. Tritter A, Mehta V, Samuelson M, deGravelle G, Ma X, Medlin-Moore T, et al. Incidence of contralateral-bilateral nodes in the human papillomavirus era. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1328-1333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27905120/>

497. Zenga J, Jackson R, Graboyes E, Sinha P, Lindberg M, Martin E, et al. Oncologic outcomes of selective neck dissection in HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2017;127(3):623-630. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634021/>
498. Amsbaugh M, Yusuf M, Cash E, Silverman C, Wilson E, Bumpous J, et al. Distribution of Cervical Lymph Node Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx in the Era of Risk Stratification Using Human Papillomavirus and Smoking Status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):349-353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598805/>
499. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1972;29(6):1446-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5031238/>
500. McMullen C, Garneau J, Weimar E, Ali S, Farinhas J, Yu E, et al. Occult contralateral nodal disease in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients undergoing primary TORS with bilateral neck dissection. *Oral Oncol*. 2019;93:96-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109703/>
501. Stanford-Moore G, Ochoa E, Larson A, Han M, Hoppe K, Ryan W. Patterns of Nodal Metastases and Predictors of Occult Disease in HPV-Associated Oropharynx Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(3):624-630. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894979/>
502. Bauwens L, Baltres A, Fiani D, Zrounba P, Buiret G, Fleury B, et al. Prevalence and distribution of cervical lymph node metastases in HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2021;157:122-129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545255/>
503. Kato M, Ellis M, Nguyen S, Day T. Predictors of contralateral-bilateral nodal disease in oropharyngeal cancer: A National Cancer Data Base Study. *Head Neck*. 2018;40(2):338-348. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963823/>
504. León X, Venegas M, Casasayas M, Rodríguez C, Neumann E, Holgado A, et al. Prognostic value of the nodal yield in elective neck dissections in patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(2):883-889. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33938992/>
505. Shah J, Shaha A, Spiro R, Strong E. Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg*. 1976;132(4):439-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1015533/>
506. Olzowy B, Hillebrand M, Harréus U. Frequency of bilateral cervical metastases in hypopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 203 cases after bilateral neck dissection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(11):3965-3970. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840308/>
507. Majoufre C, Faucher A, Laroche C, De Bonfils C, Siberchicot F, Renaud-Salis J, et al. Supraomohyoid neck dissection in cancer of the oral cavity. *Am J Surg*. 1999;178(1):73-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456709/>
508. Amar A, Dedivitis R, Rapoport A, Quarteiro A. Indication of elective contralateral neck dissection in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(4):493-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19784415/>
509. Johnson J, Bacon G, Myers E, Wagner R. Medial vs lateral wall pyriform sinus carcinoma: implications for management of regional lymphatics. *Head Neck*. 1994;16(5):401-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7960736/>
510. Kowalski L, Santos C, Magrin J, Scopel A. Factors influencing contralateral metastasis and prognosis from pyriform sinus carcinoma. *Am J Surg*. 1995;170(5):440-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7485728/>

511. Ye L, Rao J, Fan X, Kong F, Hu C, Ying H. The prognostic value of tumor depth for cervical lymph node metastasis in hypopharyngeal and supraglottic carcinomas. *Head Neck*. 2019;41(7):2116-2122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689266/>
512. Koo B, Lim Y, Lee J, Kim Y, Kim S, Choi E. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(7):1268-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16826073/>
513. Spector J, Sessions D, Haughey B, Chao K, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111(6):1079-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11404625/>
514. Rivière D, Mancini J, Santini L, Giovanni A, Dessi P, Fakhry N. Lymph-node metastasis following total laryngectomy and total pharyngolaryngectomy for laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Frequency, distribution and risk factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(3):163-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277379/>
515. Sanabria A, Kowalski L, Shaha A, Silver C, Werner J, Mandapathil M, et al. Salvage surgery for head and neck cancer: a plea for better definitions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1347-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532050/>
516. Abel T, Bruhin E, Sommerhalder K, Jordan S. Health Literacy / Gesundheitskompetenz. 2018; URL: <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/health-literacy-gesundheitskompetenz/>
517. Best A, Logan R, Vázquez-Otero C, Fung W, Chee V, Thompson E, et al. Application of a Health Literacy Framework to Explore Patients' Knowledge of the Link between HPV and Cancer. *J Health Commun*. 2018;23(8):695-702. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153087/>
518. Lakra S, Kaur G, Mehta A, Kaushal V, Atri R, Sunder . Knowledge and awareness of oral cancer patients regarding its etiology, prevention, and treatment. *Indian J Dent Res*. 2020;31(4):625-628. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107467/>
519. Macek M, Haynes D, Wells W, Bauer-Leffler S, Cotten P, Parker R. Measuring conceptual health knowledge in the context of oral health literacy: preliminary results. *J Public Health Dent*. 2010;70(3):197-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337901/>
520. Nguyen N, Nguyen L, Thomas S, Hong-Ly B, Chi A, Vos P, et al. Oral sex and oropharyngeal cancer: The role of the primary care physicians. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428229/>
521. Rettig E, Kiess A, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(1):35-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193346/>
522. Riley J, Pomery E, Dodd V, Muller K, Guo Y, Logan H. Disparities in knowledge of mouth or throat cancer among rural Floridians. *J Rural Health*. 2013;29(3):294-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23802931/>
523. Shimpi N, Jethwani M, Bharatkumar A, Chyou P, Glurich I, Acharya A. Patient awareness/knowledge towards oral cancer: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764414/>
524. Verhees F, Demers I, Schouten L, Lechner M, Speel E, Kremer B. Public awareness of the association between human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Eur J Public Health*. 2021;31(5):1021-1025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34233355/>

525. Wong T, Li Q, Dodd V, Wang W, Bian J, Guo Y. Oral cancer knowledge and screening behavior among smokers and non-smokers in rural communities. *BMC Cancer*. 2021;21(1):430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879128/>
526. Lima A, Meira I, Soares M, Bonan P, Mélo C, Piagge C. Delay in diagnosis of oral cancer: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(6):e815-e824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704975/>
527. D'Souza V, Blouin E, Zeitouni A, Muller K, Allison P. Do multimedia based information services increase knowledge and satisfaction in head and neck cancer patients?. *Oral Oncol*. 2013;49(9):943-949. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870712/>
528. D'Souza V, Blouin E, Zeitouni A, Muller K, Allison P. Multimedia information intervention and its benefits in partners of the head and neck cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777257/>
529. Henry M, Arnovitz E, Frenkiel S, Hier M, Zeitouni A, Kost K, et al. Psychosocial outcomes of human papillomavirus (HPV)- and non-HPV-related head and neck cancers: A longitudinal study. *Psychooncology*. 2022;31(2):185-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122670/>
530. Rieke K, Schmid K, Lydiatt W, Houfek J, Boilesen E, Watanabe-Galloway S. Depression and survival in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2017;65:76-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109472/>
531. Wang T, Lu M, Kuo P, Chen Y, Lee S, Liang S. Influences of facial disfigurement and social support for psychosocial adjustment among patients with oral cancer in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(11):e023670. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478118/>
532. You E, Henry M, Zeitouni A. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol*. 2019;26(2):119-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043814/>
533. Brennan K, Hall S, Yoo J, Rohland S, Theurer J, Peng P. Routine follow-up care for head and neck cancer after curative treatment: A 3-year experience of measuring patients' self-reported needs, preferences, quality of life and attitudes towards follow-up. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2022;31(3):e13581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35343002/>
534. Fitzgerald C, Long S, McLean A, Cracchiolo J. Patient-reported outcomes in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *J Surg Oncol*. 2021;124(6):967-976. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599762/>
535. Nelke K, Pawlak W, Gerber H, Leszczyszyn J. Head and neck cancer patients' quality of life. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(6):1019-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25618131/>
536. Weaver R, O'Connor M, Golding R, Gibson C, White R, Jackson M, et al. "My life's not my own": A qualitative study into the expectations of head and neck cancer carers. *Support Care Cancer*. 2022;30(5):4073-4080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066666/>
537. Wang T, Li Y, Chen L, Chou C, Yang S. Correlation Between Postoperative Health-Related Quality of Life and Care Needs of Oral Cancer Patients. *Cancer Nurs*. 2020;43(1):12-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30433894/>
538. Morales C, McDowell L, Lisy K, Piper A, Jefford M. Return to Work in Survivors of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: An Australian Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(1):146-156. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521718/>

539. Blumenberg P, Krebs M, Schiemann D, Stehling H, Stomberg D, Büscher A. Expertenstandard Entlassungsmanagement in der Pflege : [einschliesslich Kommentierung und Literaturstudie]. Schriftenreihe des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege. 2019
540. Casswell G, Gough K, Drosowsky A, Bressel M, Coleman A, Shrestha S, et al. Sexual Health and Interpersonal Relationships After Chemoradiation Therapy for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: A Cross-sectional Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(2):382-393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171200/>
541. Thompson L, Donovan K. Discussions About Sexual Health: An Unmet Need Among Patients With Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(2):394-395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989575/>
542. You E, Henry M, Zeitouni A. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol*. 2019;26(2):119-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043814/>
543. Pingili S, Ahmed J, Sujir N, Shenoy N, Ongole R. Evaluation of Malnutrition and Quality of Life in Patients Treated for Oral and Oropharyngeal Cancer. *ScientificWorldJournal*. 2021;2021:9936715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381320/>
544. Brewczyński A, Jabłońska B, Mrowiec S, Składowski K, Rutkowski T. Nutritional Support in Head and Neck Radiotherapy Patients Considering HPV Status. *Nutrients*. 2020;13(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375430/>
545. Alhambra Expósito M, Herrera-Martínez A, Manzano García G, Espinosa Calvo M, Bueno Serrano C, Gálvez Moreno M. Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer. *Nutr Hosp*. 2018;35(3):505-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974754/>
546. Gellrich N, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients*. 2015;7(4):2145-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825828/>
547. Harrowfield J, Isenring E, Kiss N, Laing E, Lipson-Smith R, Britton B. The Impact of Human Papillomavirus (HPV) Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (OPSCC) on Nutritional Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557340/>
548. Harms A, Kansara S, Stach C, Richardson P, Chen G, Lai S, et al. Swallowing Function in Survivors of Oropharyngeal Cancer Is Associated With Advanced T Classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(8):696-703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30913911/>
549. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S32-S40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841109/>
550. Yao C, Hutcheson K. Quality of Life Implications After Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancers. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020;53(6):1117-1129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917421/>
551. Jo S, Yeo M, Shin Y, Shin K, Kim S, Kim H, et al. Therapeutic Singing as a Swallowing Intervention in Head and Neck Cancer Patients With Dysphagia. *Integr Cancer Ther*. 2021;20:15347354211065040. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34903088/>
552. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan J. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD007904. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440820/>

553. Galbiatti A, Padovani-Junior J, Maniglia J, Rodrigues C, Pavarino É, Goloni-Bertollo E. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(2):239-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670332/>
554. Petersen P. Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):454-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804412/>
555. Zygogianni A, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol*. 2011;3:2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211041/>
556. Conlon M, Santi S, Meigs M, Davidson S, Saunders D. Cigarette-smoking characteristics and interest in cessation in patients with head-and-neck cancer. *Curr Oncol*. 2020;27(5):e478-e485. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33173387/>
557. Goldstein B, Chang S, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang Z. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(6):431-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679896/>
558. Al Feghali K, Ghanem A, Burmeister C, Chang S, Ghanem T, Keller C, et al. Impact of smoking on pathological features in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(3):582-588. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169224/>
559. Montero P, Patel S. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):491-508. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979396/>
560. Braakhuis B, Tabor M, Leemans C, van der Waal I, Snow G, Brakenhoff R. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck*. 2002;24(2):198-206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11891950/>
561. Rohde M, Rosenberg T, Pareek M, Nankivell P, Sharma N, Mehanna H, et al. Definition of locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and proposal for the Odense-Birmingham definition. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(6):1593-1599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266461/>
562. Leith J, Michelson S. Tumor radiocurability: relationship to intrinsic tumor heterogeneity and to the tumor bed effect. *Invasion Metastasis*. 1990;10(6):329-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265986/>
563. Milas L, Hunter N, Peters L. The tumor bed effect: dependence of tumor take, growth rate, and metastasis on the time interval between irradiation and tumor cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13(3):379-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558028/>
564. Haveman J, Rodermond H, van Bree C, Wondergem J, Franken N. Residual late radiation damage in mouse stromal tissue assessed by the tumor bed effect. *J Radiat Res*. 2007;48(2):107-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299252/>
565. Milas L, Hirata H, Hunter N, Peters L. Effect of radiation-induced injury of tumor bed stroma on metastatic spread of murine sarcomas and carcinomas. *Cancer Res*. 1988;48(8):2116-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349483/>
566. Ang K, Jiang G, Feng Y, Stephens L, Tucker S, Price R. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(4):1013-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11429229/>
567. Zafereo M, Hanasono M, Rosenthal D, Sturgis E, Lewin J, Roberts D, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2009;115(24):5723-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19760612/>

568. Zafereo M. Surgical salvage of recurrent cancer of the head and neck. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(5):386. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623521/>
569. Mandapathil M, Roessler M, Werner J, Silver C, Rinaldo A, Ferlito A. Salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(7):1845-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24756615/>
570. Goodwin W. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means?. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714711/>
571. Bots W, van den Bosch S, Zwijnenburg E, Dijkema T, van den Broek G, Weijs W, et al. Reirradiation of head and neck cancer: Long-term disease control and toxicity. *Head Neck*. 2017;39(6):1122-1130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263446/>
572. Ward M, Riaz N, Caudell J, Dunlap N, Isrow D, Zakem S, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):586-594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865925/>
573. Ward M, Koyfman S, Bakst R, Margalit D, Beadle B, Beitler J, et al. Retreatment of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer After Prior Radiation: Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;113(4):759-786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398456/>
574. Vargo J, Ward M, Caudell J, Riaz N, Dunlap N, Isrow D, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):595-605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899556/>
575. Caudell J, Ward M, Riaz N, Zakem S, Awan M, Dunlap N, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):606-617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413274/>
576. Choi S, Chang J, Choi J, Park S, Keum K, Park K, et al. Re-irradiation Using Intensity-modulated Radiotherapy for Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(5):3165-3173. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715158/>
577. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck*. 2007;29(1):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17103406/>
578. Lee H, Jang Y. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29498630/>
579. Ueda K, Yasuda Y, Furuya E, Oba S. Inadequate blood supply persists in keloids. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2004;38(5):267-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15513596/>
580. Zhao B, Guan H, Liu J, Zheng Z, Zhou Q, Zhang J, et al. Hypoxia drives the transition of human dermal fibroblasts to a myofibroblast-like phenotype via the TGF- β 1/Smad3 pathway. *Int J Mol Med*. 2017;39(1):153-159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909731/>
581. Dietz A, Wiegand S, Bläker H, Budach W. [Therapy of tumor recurrences or secondary carcinomas in pretreated area is not compatible with the primary therapy in non-previously

- treated tissue - an overview]. *Laryngorhinootologie*. 2023;102(12):908-915. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696291/>
582. Lee J, Shin I, Kim W, Yoon W, Koom W, Rim C. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck*. 2020;42(9):2473-2485. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437021/>
583. Kao S, Ooi E. Survival outcomes following salvage surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2018;132(4):299-313. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502256/>
584. Chung E, Lee S, Baek S, Bae W, Chang Y, Rho Y. Clinical outcome and prognostic factors after salvage surgery for isolated regional squamous cell carcinoma recurrences. *Head Neck*. 2015;37(11):1612-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931743/>
585. Jayaram S, Muzaffar S, Ahmed I, Dhanda J, Paleri V, Mehanna H. Efficacy, outcomes, and complication rates of different surgical and nonsurgical treatment modalities for recurrent/residual oropharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38(12):1855-1861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27405247/>
586. Joseph A, Guo T, Hur K, Xie Y, Yin L, Califano J, et al. Disease-free survival after salvage therapy for recurrent oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1501-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26558328/>
587. Guo T, Qualliotine J, Ha P, Califano J, Kim Y, Saunders J, et al. Surgical salvage improves overall survival for patients with HPV-positive and HPV-negative recurrent locoregional and distant metastatic oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2015;121(12):1977-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25782027/>
588. Patel S, Cohen M, Givi B, Dixon B, Gilbert R, Gullane P, et al. Salvage surgery for locally recurrent oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E658-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867012/>
589. Lee J, Kim T, Kim Y, Kim M, Park J, Kim S, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy-Based Reirradiation for Head and Neck Cancer: A Multi-institutional Study by Korean Radiation Oncology Group (KROG 1707). *Cancer Res Treat*. 2020;52(4):1031-1040. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632081/>
590. Vander Poorten V, Meulemans J, Beitler J, Piazza C, Kowalski L, Mäkitie A, et al. Salvage surgery for residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (Chemo)radiotherapy: Oncological outcomes and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2711-2721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059377/>
591. Meulemans J, Demarsin H, Debacker J, Batailde G, Mennes T, Laenen A, et al. Functional Outcomes and Complications After Salvage Total Laryngectomy for Residual, Recurrent, and Second Primary Squamous Cell Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Front Oncol*. 2020;10:1390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983968/>
592. Kwon D, Genden E, de Bree R, Rodrigo J, Rinaldo A, Sanabria A, et al. Overcoming wound complications in head and neck salvage surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(6):1135-1142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29692326/>
593. Dequanter D, Jacobs D, Shahla M, Paulus P, Aubert C, Lothaire P. The effect of hyperbaric oxygen therapy on treatment of wound complications after oral, pharyngeal and laryngeal salvage surgery. *Undersea Hyperb Med*. 2013;40(5):381-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224281/>

594. Reiter M, Harréus U. Vacuum assisted closure in the management of wound healing disorders in the head and neck: a retrospective analysis of 23 cases. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(5):411-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23558358/>
595. Fung K, Teknos T, Vandenberg C, Lyden T, Bradford C, Hogikyan N, et al. Prevention of wound complications following salvage laryngectomy using free vascularized tissue. *Head Neck*. 2007;29(5):425-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17274047/>
596. Yeh D, Sahoaler A, Fung K. Reconstruction after salvage laryngectomy. *Oral Oncol*. 2017;75:22-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224818/>
597. Baek C, Park W, Choi N, Gu S, Sohn I, Chung M. Free flap outcome of salvage surgery compared to primary surgery for head and neck defects: A propensity score analysis. *Oral Oncol*. 2016;62:85-89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865376/>
598. Khan N, Medina J, Sanclement J, Kreml G. Fistula rates after salvage laryngectomy: comparing pectoralis myofascial and myocutaneous flaps. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1615-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122869/>
599. Patel U, Moore B, Wax M, Rosenthal E, Sweeny L, Militsakh O, et al. Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(11):1156-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23576219/>
600. Jing S, O'Neill T, Clibbon J. A comparison between free gracilis muscle flap and pedicled pectoralis major flap reconstructions following salvage laryngectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(1):17-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24095742/>
601. Piazza C, Paderno A, Del Bon F, Grammatica A, Montalto N, Bresciani L, et al. Fascio-cutaneous-free flaps as primary reconstruction in salvage total laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(1):219-226. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583182/>
602. Shah J, Loree T, Kowalski L. Conservation surgery for radiation-failure carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck*. 1990;12(4):326-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2361863/>
603. Paleri V, Drinnan M, van den Brekel M, Hinni M, Bradley P, Wolf G, et al. Vascularized tissue to reduce fistula following salvage total laryngectomy: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(8):1848-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24474684/>
604. Sayles M, Grant D. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124(5):1150-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122657/>
605. Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise O, Wibault P, Luboinski B. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. *Am J Surg*. 1994;168(5):474-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7977978/>
606. Putten L, Bree R, Doornaert P, Buter J, Eerenstein S, Rietveld D, et al. Salvage surgery in post-chemoradiation laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: outcome and review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(3):162-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246660/>
607. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, Ferron C, Dolivet G, Bensadoun R, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(34):5518-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936479/>
608. Caudell J, Ward M, Riaz N, Zakem S, Awan M, Dunlap N, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(3):606-617. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413274/>

609. Lee J, Kim W, Yoon W, Koom W, Rim C. Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer: A meta-analysis and systematic review. *Oral Oncol.* 2020;107:104757. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388412/>
610. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol.* 2019;98:35-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536844/>
611. Rühle A, Sprave T, Kalckreuth T, Stoian R, Haehl E, Zamboglou C, et al. The value of moderate dose escalation for re-irradiation of recurrent or second primary head-and-neck cancer. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299456/>
612. Lee A, Woods R, Mahfouz A, Kitpanit S, Cartano O, Mohamed N, et al. Evaluation of Proton Therapy Reirradiation for Patients With Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2250607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36689229/>
613. Kreinbrink P, Lewis L, Redmond K, Takiar V. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Cancers of the Head and Neck: a Review of the Contemporary Evidence. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(3):295-310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226310/>
614. Yamazaki H, Ogita M, Himei K, Nakamura S, Kotsuma T, Yoshida K, et al. Carotid blowout syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: A multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiother Oncol.* 2015;115(1):67-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827266/>
615. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T. Complications following re-irradiation for head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2002;23(4):215-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12105786/>
616. Akbaba S, Held T, Lang K, Hoerner-Rieber J, Zaoui K, Forster T, et al. Salvage radiotherapy for recurrent hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma (SCC) after first-line treatment with surgery alone: a 10-year single-centre experience. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30782197/>
617. Forastiere A, Metch B, Schuller D, Ensley J, Hutchins L, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1634913/>
618. Burtneß B, Harrington K, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679945/>
619. Klinghammer K, Lorini L, Nevens D, Simon C, Machiels J, Bossi P. Treatment Stratification in First-Line Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer, on Behalf of the EORTC Young Investigator Head and Neck Cancer Group. *Front Oncol.* 2022;12:730785. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155222/>
620. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouazid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684370/>

621. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784101/>
622. Vermorken J, Psyrri A, Mesía R, Peyrade F, Beier F, de Blas B, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol*. 2014;25(4):801-807. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577117/>
623. Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas A, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-1867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718784/>
624. Mehra R, Seiwert T, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018;119(2):153-159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29955135/>
625. Zandberg D, Algazi A, Jimeno A, Good J, Fayette J, Bouganim N, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2019;107:142-152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576970/>
626. Harrington K, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(4):790-802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219809/>
627. Mesía R, Rivera F, Kaweckí A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2010;21(10):1967-1973. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335368/>
628. Licitra L, Mesia R, Rivera F, Remenár É, Hitt R, Erfán J, et al. Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. *Ann Oncol*. 2011;22(5):1078-1087. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21048039/>
629. A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck Liverpool Head and Neck Oncology Group. *Br J Cancer*. 1990;61(2):311-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2178667/>
630. Cohen E, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10167):156-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509740/>
631. Burtneß B, Goldwasser M, Flood W, Mattar B, Forastiere A. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8646-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314626/>
632. Samlowski W, Moon J, Kuebler J, Nichols C, Gandara D, Ozer H, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell

- carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest.* 2007;25(3):182-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17530488/>
633. Gibson M, Li Y, Murphy B, Hussain M, DeConti R, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3562-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908667/>
634. Herbst R, Arquette M, Shin D, Dicke K, Vokes E, Azarnia N, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5578-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009949/>
635. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar K, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1992;10(2):257-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732427/>
636. Al-Sarraf M, Metch B, Kish J, Ensley J, Rinehart J, Schuller D, et al. Platinum analogs in recurrent and advanced head and neck cancer: a Southwest Oncology Group and Wayne State University Study. *Cancer Treat Rep.* 1987;71(7-8):723-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3300967/>
637. Grau J, Caballero M, Verger E, Monzó M, Blanch J. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(11):1294-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863327/>
638. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, Hanauske A, Piccart M, Wanders J, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 1994;5(6):533-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7918125/>
639. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, Cupissol D, Tchiknavorian X, Bompas E, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(14):2071-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15341981/>
640. Stewart J, Cohen E, Licitra L, Van Herpen C, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1864-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289630/>
641. Vermorken J, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2171-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538161/>
642. Fury M, Sherman E, Lisa D, Agarwal N, Algazy K, Brockstein B, et al. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(11):1391-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23138167/>
643. Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa J, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Arnaiz I, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010;102(12):1687-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485287/>

644. Machiels J, Haddad R, Fayette J, Licitra L, Tahara M, Vermorken J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):583-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892145/>
645. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen AWMF-Register-Nummer (032-054OL) Langversion 13. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
646. Dietz A, Rudat V, Nollert J, Helbig M, Vanselow B, Weidauer H. [Chronic laryngeal edema as a late reaction to radiochemotherapy]. *HNO*. 1998;46(8):731-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9773329/>
647. Dietz A, Stöhr M, Zebralla V, Pirlich M, Wichmann G, Wiegand S. [Immuno oncology treatment in head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie*. 2021;100(4):303-321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33784782/>
648. Opdivo : EPAR - Product information. abgerufen am: 12.04.2023; URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
649. Keytruda Nebenwirkungsprofil. abgerufen am: 28.04.2023; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf
650. Immuntherapie-bedingte Nebenwirkungen und ihr Management Eine ESMO-Patientenleitlinie. 2017; URL: <https://www.esmo.org/content/download/133758/2490221/1/DE-ESMO-Patientenleitlinie-Immuntherapie-bedingte-Nebenwirkungen-und-ihr-Management.pdf>
651. Studer G, Glanzmann C, Studer S, Grätz K, Lütolf U, Zwahlen R. [Recommendations for dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT) Adaptation of the University Hospital Zurich (USZ) guidelines]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2007;117(6):637-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17691423/>
652. Grötz K. [Dental care for patients with antineoplastic radiotherapy of the head and neck]. *Strahlenther Onkol*. 2003;179(4):275-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12728932/>
653. Ludwig E. [Dental care in case of head and neck cancer--Part I: Radiotherapy]. *Laryngorhinootologie*. 2008;87(12):885-97; quiz 898-902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19031347/>
654. 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/>
655. 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/>
656. 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/>
657. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000. 2003;33:145-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12950848/>

658. 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/>
659. 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/>
660. Die Manuelle Schlucktherapie – Reset the brain. *FORUM Logopädie*. 2011;25(3):6-13
661. Seidl R, Nusser-Müller-Busch R. [Posttreatment rehabilitation of swallowing in patients with head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie*. 2007;86(12):846-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973200/>
662. Keilmann A, Wach F, Konerding U. [Outcome of Phoniatic Rehabilitation of Dysphagia in Patients with Head and Neck Cancer]. *Laryngorhinootologie*. 2021;100(4):270-277. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513621/>
663. Motzko M, Mlynczak U, Prinzen C. Stimm- und Schlucktherapie nach Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. 2004; URL: <https://shop.elsevier.de/stimm-und-schlucktherapie-nach-larynx-und-hypopharynxkarzinomen-9783437480003.html>
664. Bindewald J, Herrmann E, Dietz A, Wulke C, Meister E, Wollbrück D, et al. [Quality of life and voice intelligibility in laryngeal cancer patients--relevance of the "satisfaction paradox"]. *Laryngorhinootologie*. 2007;86(6):426-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17654777/>
665. Meyer A, Dietz A, Wollbrück D, Oeken J, Danker H, Meister E, et al. [Swallowing disorders after partial laryngectomy Prevalence and predictors]. *HNO*. 2012;60(10):892-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903464/>
666. Trachealkanülen: Segen und Fluch. Die Therapie des Facio-Oralen Trakts. F.O.T.T. nach Kay Coombes. 2015;201-219
667. Meyer A, Dietz A, Wollbrück D, Oeken J, Danker H, Meister E, et al. [Swallowing disorders after partial laryngectomy Prevalence and predictors]. *HNO*. 2012;60(10):892-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22903464/>
668. Bartolome G, Schröter-Morasch H. Schluckstörungen : Diagnostik und Rehabilitation. 2013
669. Gillespie M, Brodsky M, Day T, Lee F, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1362-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15280708/>
670. Waters T, Logemann J, Pauloski B, Rademaker A, Lazarus C, Newman L, et al. Beyond efficacy and effectiveness: conducting economic analyses during clinical trials. *Dysphagia*. 2004;19(2):109-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15382799/>
671. Kulbersh B, Rosenthal E, McGrew B, Duncan R, McColloch N, Carroll W, et al. Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. *Laryngoscope*. 2006;116(6):883-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735913/>
672. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Stimm- und Aussprachestörungen. *Sprache Stimme Gehör*. 2021;45:136-142
673. Karlsson T, Johansson M, Andréll P, Finizia C. Effects of voice rehabilitation on health-related quality of life, communication and voice in laryngeal cancer patients treated with radiotherapy: a randomised controlled trial. *Acta Oncol*. 2015;54(7):1017-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25615892/>

674. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016
675. Rick O, Kalusche E, Dauelsberg T, König V, Korsukéwitz C, Seifart U. Reintegrating cancer patients into the workplace. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(42):702-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264814/>
676. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77(2):109-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117019/>
677. Ladehoff N, Sturm K, Mehnert A. Work-related self-report measures and assessment tools in cancer survivorship: a systematic literature review. *Disabil Rehabil.* 2013;35(2):100-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22697459/>
678. Mehnert A, Koch U. Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation--a prospective study. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(1):76-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422040/>
679. Broemer L, Friedrich M, Wichmann G, Müller J, Neumuth T, Dietz A, et al. Exploratory study of functional and psychological factors associated with employment status in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2021;43(4):1229-1241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33615608/>
680. de Boer A, Verbeek J, Spelten E, Uitterhoeve A, Ansink A, de Reijke T, et al. Work ability and return-to-work in cancer patients. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1342-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349834/>
681. Peteet J. Cancer and the meaning of work. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000;22(3):200-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10880715/>
682. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131614/>
683. Zebralla V, Kaminski K, Wichmann G, Dietz A, Wiegand S. [Not Available]. *Laryngorhinootologie.* 2018;97(12):838-845. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536282/>
684. Schultz P, Beck M, Stava C, Sellin R. Cancer survivors Work related issues. *AAOHN J.* 2002;50(5):220-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12033089/>
685. Spelten E, Sprangers M, Verbeek J. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: a literature review. *Psychooncology.* 2002;11(2):124-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921328/>
686. van der Wouden J, Greaves-Otte J, Greaves J, Kruyt P, van Leeuwen O, van der Does E. Occupational reintegration of long-term cancer survivors. *J Occup Med.* 1992;34(11):1084-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1432298/>
687. Singer S, Keszte J, Dietz A, Kluge A, Plontke S, Heim M, et al. [Vocational rehabilitation after total laryngectomy]. *Laryngorhinootologie.* 2013;92(11):737-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709161/>
688. Herranz J, Gavilán J. Psychosocial adjustment after laryngeal cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(10):990-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10526855/>
689. Sako K, Cardinale S, Marchetta F, Shedd D. Speech and vocational rehabilitation of the laryngectomized patient. *J Surg Oncol.* 1974;6(3):197-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4844315/>

690. Lapchenko S, Kuznetsov V, Dormakov V, Guziukina T, Orlova E. [Medico-social and economic aspects of the rehabilitation of patients with laryngeal cancer]. Vestn Otorinolaringol. 1990;(3):11-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2382327/>
691. Schraub S, Bontemps P, Mercier M, Barthod L, Fournier J. [Surveillance and rehabilitation of cancers of upper respiratory and digestive tracts]. Rev Prat. 1995;45(7):861-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7761755/>
692. Lazo V. [Possibilities of vocational rehabilitation after laryngectomy for cancer]. Zh Ushn Nos Gorr Bolezn. 1976;(1):29-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1024417/>
693. Natvig K. Study No 4: Social, occupational and personal factors related to vocational rehabilitation. J Otolaryngol. 1983;12(6):370-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6663663/>
694. Bremerich A, Stoll W. [Rehabilitation following laryngectomy from the viewpoint of the affected patients]. HNO. 1985;33(5):220-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4008281/>
695. Matzker J, Genschow J. [How does the patient with laryngectomy live? Results of a survey of 90 patients]. Z Laryngol Rhinol Otol. 1970;49(5):290-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5515822/>
696. Koch R, Wittekindt C, Altendorf-Hofmann A, Singer S, Guntinas-Lichius O. Employment pathways and work-related issues in head and neck cancer survivors. Head Neck. 2015;37(4):585-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24677561/>
697. Handschel J, Gellrich N, Bremerich A, Krüskemper G. Return to work and quality of life after therapy and rehabilitation in oral cancer. In Vivo. 2013;27(3):401-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23606698/>
698. Vartanian J, Carvalho A, Toyota J, Kowalski I, Kowalski L. Socioeconomic effects of and risk factors for disability in long-term survivors of head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(1):32-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16415426/>
699. Buckwalter A, Karnell L, Smith R, Christensen A, Funk G. Patient-reported factors associated with discontinuing employment following head and neck cancer treatment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(5):464-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17520760/>
700. Verdonck-de Leeuw I, van Bleek W, Leemans C, de Bree R. Employment and return to work in head and neck cancer survivors. Oral Oncol. 2010;46(1):56-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004135/>
701. Pearce A, Timmons A, O'Sullivan E, Gallagher P, Gooberman-Hill R, Thomas A, et al. Long-term workforce participation patterns following head and neck cancer. J Cancer Surviv. 2015;9(1):30-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060809/>
702. Yu J, Smith J, Marwah R, Edkins O. Return to work in patients with head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2022;44(12):2904-2924. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36121026/>
703. Park P, Hashmi M. Occupational Therapy for the Head and Neck Cancer Patient. Cancer Treat Res. 2018;174:225-235. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435845/>
704. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Register-Nr.: 032-051OL. 2023;Version 2.0: URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>
705. Singer S, Herrmann E, Welzel C, Klemm E, Heim M, Schwarz R. Comorbid mental disorders in laryngectomees. Onkologie. 2005;28(12):631-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330886/>

706. Singer S, Bringmann H, Hauss J, Kortmann R, Köhler U, Krauss O, et al. [Prevalence of concomitant psychiatric disorders and the desire for psychosocial help in patients with malignant tumors in an acute hospital]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132(40):2071-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17899501/>
707. Wiseman D, Short W, Pattinson H, Taylor P, Nicholson S, Elliott P, et al. Oocyte retrieval in an in vitro fertilization-embryo transfer program: comparison of four methods. *Radiology.* 1989;173(1):99-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2528782/>
708. Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, Nakano T, Mikami I, Okamura H, et al. Prevalence, predictive factors, and screening for psychologic distress in patients with newly diagnosed head and neck cancer. *Cancer.* 2000;88(12):2817-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870066/>
709. Meyer A, Keszte J, Wollbrück D, Dietz A, Oeken J, Vogel H, et al. Psychological distress and need for psycho-oncological support in spouses of total laryngectomised cancer patients- results for the first 3 years after surgery. *Support Care Cancer.* 2015;23(5):1331-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341549/>
710. Katz M, Kopek N, Waldron J, Devins G, Tomlinson G. Screening for depression in head and neck cancer. *Psychooncology.* 2004;13(4):269-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054731/>
711. Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, Riesbeck M, Löwe B, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1243-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15277265/>
712. Singer S, Brown A, Einenkel J, Hauss J, Hinz A, Klein A, et al. Identifying tumor patients' depression. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1697-703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20853171/>
713. Singer S, Krauss O, Keszte J, Siegl G, Papsdorf K, Severi E, et al. Predictors of emotional distress in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2012;34(2):180-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21400629/>
714. Tschiesner U, Stier-Jarmer M, Strieth S, Singer S, Dietz A, Fietkau R, et al. [Development of an ICF-based clinical practice guideline for the assessment of function in head and neck cancer]. *Laryngorhinootologie.* 2013;92(5):314-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364863/>
715. Zebralla V, Pohle N, Singer S, Neumuth T, Dietz A, Stier-Jarmer M, et al. [Introduction of the Screening Tool OncoFunction for Functional Follow-up of Head and Neck Patients]. *Laryngorhinootologie.* 2016;95(2):118-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26190042/>
716. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):782-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319686/>
717. Fauser D, Wienert J, Zomorodbakhsch B, Schmielau J, Biester I, Krüger H, et al. Work-Related Medical Rehabilitation in Cancer: A Cluster-Randomized Multicenter Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(35-36):592-599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587707/>
718. Berkel A, Bongers B, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh F, Eijsvogel M, et al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2):e299-e306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443905/>
719. Perry R, Scott L, Richards A, Haase A, Savović J, Ness A, et al. Pre-admission interventions to improve outcome after elective surgery-protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2016;5:88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216584/>

720. Frank F, Kim M, Nüssler N, Jacob E. Outcome von Krebsoperationen: Prähabilitation ist so bedeutsam wie Rehabilitation. Dtsch Arztebl International. 2022;119:A-1518. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=227391>
721. Carli F, Gillis C, Scheede-Bergdahl C. Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. Acta Oncol. 2017;56(2):128-133. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067101/>
722. Rossi V, Moraes J, Molento C. Speech therapy in head and neck cancer. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87(5):495-496. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648852/>
723. Prognostisch relevante Faktoren und Therapieergebnisse der stationären Dysphagiebehandlung: ernährungsbezogene und soziale Aspekte. 21. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGPP. 2004; URL: <http://www.egms.de/en/meetings/dgpp2004/04dgpp47.shtml>
724. Prognostisch relevante Faktoren und Ernährungsstrategien bei tumorbedingter Dysphagie. 20. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGPP. 2003; URL: <https://www.egms.de/static/de/meetings/dgpp2003/03dgpp048.shtml>
725. Xu B, Boero I, Hwang L, Le Q, Moiseenko V, Sanghvi P, et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Cancer. 2015;121(8):1303-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537836/>
726. Zebralla V, Wichmann G, Pirlich M, Hammermüller C, Berger T, Zimmermann K, et al. Dysphagia, voice problems, and pain in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(10):3985-3994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33452920/>
727. Loewen I, Jeffery C, Rieger J, Constantinescu G. Prehabilitation in head and neck cancer patients: a literature review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;50(1):2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407922/>
728. Brady R, McSharry L, Lawson S, Regan J. The impact of dysphagia prehabilitation on swallowing outcomes post-chemoradiation therapy in head and neck cancer: A systematic review. Eur J Cancer Care (Engl). 2022;31(3):e13549. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964185/>
729. 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/>
730. 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/>
731. 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/>
732. 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/>
733. 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/>

734. 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/>
735. Messing B, Ward E, Lazarus C, Kim M, Zhou X, Silinonte J, et al. Prophylactic Swallow Therapy for Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy: A Randomized Trial. *Dysphagia*. 2017;32(4):487-500. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444488/>
736. Brown T, Banks M, Hughes B, Lin C, Kenny L, Bauer J. Impact of early prophylactic feeding on long term tube dependency outcomes in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017;72:17-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797454/>
737. Axelsson L, Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Hammerlid E. Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study. *Head Neck*. 2017;39(5):908-915. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28152219/>
738. Silander E, Jacobsson I, Bertéus-Forslund H, Hammerlid E. Energy intake and sources of nutritional support in patients with head and neck cancer--a randomised longitudinal study. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):47-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169469/>
739. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. AWMF-Registernummer: 128-001OL. September 2020;Langversion 2.2: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
740. Leitfaden Palliativmedizin – Palliative Care. Dtsch Arztebl International. 104:A-2942. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=57367>
741. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(4):177-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407449/>
742. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):426-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1591057/>
743. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen J, Björklund A, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope*. 2001;111(8):1440-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568582/>
744. Gao S, Li S, Yang X, Tang Q. 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment A meta-analysis. *Oral Oncol*. 2014;50(3):163-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368204/>
745. Fukuhara T, Fujiwara K, Fujii T, Takeda K, Matsuda E, Hasegawa K, et al. Usefulness of chest CT scan for head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(1):49-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25239083/>
746. Bobeth C, Tol K, Rößler M, Bierbaum V, Gerken M, Günster C, et al. [Methodology and Attribution Success of a Data Linkage of Clinical Registry Data with Health Insurance Data]. *Gesundheitswesen*. 2023;85(S 02):S154-S161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36940697/>
747. Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V, Gerken M, Bobeth C, Rößler M, et al. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120(39):647-654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37583089/>

748. Bierbaum V, Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Schoffer O. Assessment of the Potential of Concentrating Cancer Care in Hospitals With Certification Through Survival Analysis. *Gesundheitswesen*. 2023;85(S 03):S197-S204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37751756/>
749. Cheng C, Datzmann T, Hernandez D, Schmitt J, Schlander M. Do certified cancer centers provide more cost-effective care? A health economic analysis of colon cancer care in Germany using administrative data. *Int J Cancer*. 2021;149(10):1744-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34213799/>
750. Völkel V, Gerken M, Kleihues-van Tol K, Schoffer O, Bierbaum V, Bobeth C, et al. Treatment of Colorectal Cancer in Certified Centers: Results of a Large German Registry Study Focusing on Long-Term Survival. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760537/>
751. 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/>